

Том 93, Номер 10

ISSN 0044-460X

Октябрь 2023



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 10, 2023

Алкил-, арил- и гетарилацетилены – высокореакционноспособные соединения многоцелевого назначения (обзор) <i>С. Ф. Василевский, А. А. Степанов</i>	1479
Присоединение спиртов к 4-метилтен-1,3-диоксоланам <i>С. А. Соков, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, А. А. Голованов</i>	1557
Высокоэффективный одnoreакторный электрокаталитический метод трансформации спиртов в нитрилы <i>Е. Н. Шубина, В. П. Кашипарова, В. С. Букурова, Я. В. Катария, И. Ю. Жукова</i>	1563
Синтез (2E)-5-арилпент-2-ен-4-иноатов <i>Р. Н. Шахмаев, М. Г. Игнатишина, Ю. С. Блохина, В. В. Зорин</i>	1575
Особенности реакций нитросульфодиенов ряда тиолен-1,1-диоксида с семикарбазидом <i>И. Е. Ефремова, И. И. Савельев, Р. И. Байчурин, О. Ю. Озерова, А. В. Серебрянникова</i>	1579
Взаимодействие N,N'-дифенилдитиомалондиамида с ароматическими альдегидами и цианоацетамидом <i>В. В. Доценко, А. Э. Синоцко, Е. А. Варзиева, Д. С. Бурый, В. К. Василин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>	1586
Новый метод синтеза 2,3-арил-5-арилиденимидазол-4-онов с применением N-триметилсилилимидазола <i>В. О. Топузьян, С. Р. Тосунян, Е. Р. Алексанян, Э. А. Акопян, Н. А. Оганнисян, А. Т. Макичян, А. А. Шахатуни, А. А. Оганисян</i>	1592
Феналенилзамещенные стильбены как основа спиновых переключателей: квантово-химическое моделирование <i>А. А. Старикова, М. Г. Чегерев, А. Г. Стариков</i>	1605
Новые метоксициннаматы европия: синтез, термические и люминесцентные свойства <i>И. В. Калиновская, А. Н. Задорожная, И. А. Эстрин</i>	1613
Химическая устойчивость соединений $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2](H_2O)$ и $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2](H_2O)_2$ в водных растворах <i>О. В. Нипрук, К. А. Клиньшова, Г. Н. Черноруков, А. А. Денисова, Р. В. Абражеев</i>	1621
Влияние параметров кристаллизации стекол на проводимость стеклокерамики $Li_{1.5+x}Al_{0.5}Ge_{1.5}Si_xP_{3-x}O_{12}$ <i>Е. С. Кузнецова, С. В. Першина, Т. А. Кузнецова</i>	1633

АЛКИЛ-, АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНА – ВЫСОКОРЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МНОГОЦЕЛЕВОГО НАЗНАЧЕНИЯ (ОБЗОР)

© 2023 г. С. Ф. Василевский^{1,*}, А. А. Степанов¹

¹ Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Институтская 3, Новосибирск, 630090 Россия
*e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru

Поступило в редакцию 17 июля 2023 г.

После доработки 6 сентября 2023 г.

Принято к печати 14 сентября 2023 г.

Обобщены авторские данные (2000–2022 г. г.) по методам синтеза, реакционной способности и прикладным аспектам арил- и -гетарилацетиленов. Отмечена специфика алкиниларенов (гетаренов), связанная с активацией тройной связи акцепторными группами. Особое внимание уделено фундаментально значимым новым реакциям гетероциклизации и полного мягкого расщепления тройной связи. Отражены перспективы использования алкиниларенов и -гетаренов и продуктов их модификации. Приведены результаты скрининга синтезированных соединений.

Ключевые слова: кросс-сочетание, ацетилены, реакционная способность, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23100013, **EDN:** PLNVBG

1. Введение	1480
2. Новые лиганды и комплексы для кросс-сочетания Соногаширы. Специфичные примеры этой реакции	1481
3. Особенности реакции Соногаширы в синтезе ацетиленовых производных макроциклов (бензокраун-эфиров и каликсаренов), их химические свойства	1487
4. Специфика способов получения стабильных спин-меченых ацетиленов 2- и 3-имидазолинового ряда, химические и магнитные свойства	1493
5. Особенности методов синтеза и реакционной способности бута-1,3-диинильных производных	1498
6. Внутримолекулярные гетероциклизации вицинальных функционально замещенных арил- и гетарилацетиленов	1502
7. Межмолекулярные гетероциклизации арил- и гетарилацетиленов с участием N-, O- и S-нуклеофилов, включая реакции, сопровождающиеся полным расщеплением тройной связи	1519
8. Модификация природных метаболитов ацетиленовыми группами, скрининг биологической активности продуктов трансформации	1535
9. Заключение	1549

1. ВВЕДЕНИЕ

Химия ацетилена – одно из крупнейших направлений отечественной органической химии, создателем которого является выдающийся русский ученый, академик А.Е. Фаворский. Среди многочисленных ярких последователей этого направления был и учитель одного из авторов этого обзора, профессор И.Л. Котляревский, памяти которого и посвящается эта работа. Исследования И.Л. Котляревского в области химии ацетилена хорошо известны научной общественности [1].

Химия ацетилена является одной из центральных и бурно развивающихся областей органической химии. Это связано с высокой и уникальной реакционной способностью соединений с тройной связью, которая определяется спецификой электронного и пространственного строения и высокой энергией связи $C\equiv C$. Наличие двух ортогональных π -связей, большого запаса энергии, отсутствие стерических затруднений и способность к сопряжению и обеспечивают высокую и уникальную реакционную способность тройной связи. Действительно, такое сочетание свойств связи $C\equiv C$ предопределяет повышенную чувствительность, в первую очередь, к нуклеофильному присоединению, а также, хотя и в меньшей степени, к электрофильным, радикальным и согласованным реакциям.

Фундаментальная значимость ацетиленовых соединений, их широкое применение во многих областях органической и медицинской химии, а также материаловедении отмечены в одной из самых цитируемых монографий по химии ацетилена [2].

Тематика настоящего обзора представляется актуальной, так как последние 20 лет характеризуются возрастающим интересом к этой области химии, что подтверждается публикациями статей, обзоров и монографий, отражающих появление новых тенденций как в фундаментальном [3–7], так и прикладном аспектах, например, создание новых технологий на основе ацетилена [8, 9].

Усиливающийся интерес к химии ацетилена демонстрируют новые данные по синтезу и исследованию свойств аннелированных хинонов с тройной связью – динемидина (Dynemicin A) и его аналогов – как перспективных биогибридов, об-

ладающих высокой противоопухолевой активностью [5, 10].

Значительные успехи достигнуты Б.А. Трофимовым и его учениками в развитии методологии использования супероснований в реакциях ацетиленовых соединений. Так, они осуществили считавшееся до последнего времени невозможным этинилизацию двойной связи $C=N$ в присутствии суперосновной системы $KOBu-tert$ -ДМСО ($40^\circ C$) по аналогии этинилизации альдегидов и кетонов по Фаворскому, новая реакция была названа аза-реакцией Фаворского [6].

Можно отметить нетривиальный подход к синтезу дендримеров с фенилэтиновыми периферийными фрагментами как путь к получению лигандов для эффективных каталитически активных нанокмполитов [11]. В обзоре [12] отражены последние достижения в функционализации терминальных и внутренних алкинов за период 2016–2021 г. г. Ацетиленовые соединения широко применяют для направленного синтеза как карбо- [13], так и гетероциклов [14].

Реакции с газообразным ацетиленом связаны с осложнениями, вызываемыми его огне- и взрывоопасностью. В.П. Ананиковым с соавторами [15] найдено рациональное решение этой проблемы – использование карбида кальция в качестве источника ацетилена, который сразу же высвобождается при реакции CaC_2 с водой.

Целью настоящего обзора является обобщение результатов исследований авторов за период 2000–2022 г. г. по методам синтеза, реакционной способности и практическому применению ацетиленовых производных аренов и гетаренов, включая парамагнитные производные. В обзоре систематизированы данные авторских работ по методам синтеза, химическим и физико-химическим свойствам и биологической активности ацетиленовых производных и продуктов их модификации. Особое внимание уделено способам дополнительной активации тройной связи, что позволяет осуществлять рациональный, направленный синтез продуктов многоцелевого назначения. Самостоятельное значение имеет раздел по получению спин-меченых ацетиленов и изучение магнитных свойств этого класса соединений. Описаны новые, фундаментально значимые реакции гетероциклизации. Вы-

явлены основные закономерности и особенности реакционной способности функционально-замещенных арил- и гетарилацетиленов. Представлены механизмы этих превращений. Отражены перспективы использования алкинов и продуктов их трансформации в медицинской химии, приведены корреляции структура–биологическая активность.

Приведены данные авторов по развитию метода Соногаширы для синтеза разнообразных арил- и гетарилалкинов и -бута-1,3-диенов, включая и прямое моноэтинилирование иодаренов собственнo ацетиленом.

Систематизированы данные о закономерностях: новых каскадных внутри- и межмолекулярных реакций карбо- и гетероциклизации (механизмы, регионаправленность, общности, особенности и ограничения) в ряду функционально-замещенных алкиниларенов. Приводятся результаты исследования неожиданных реакций нуклеофилов с активированными арил(гетарил)ацетиленами: α -кетоалкиниларенами, толанами, 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонами, включая превращения, протекающие с разрывом тройной связи в сравнительно мягких условиях. Специальный раздел посвящен синтезу природных метаболитов с тройной связью и их трансформации в биоконъюгаты, с целью поиска биологически активных соединений. Приводятся данные фармакологических испытаний синтезированных биогбридов.

2. НОВЫЕ ЛИГАНДЫ И КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ СОНОГАШИРЫ. СПЕЦИФИЧНЫЕ ПРИМЕРЫ ЭТОЙ РЕАКЦИИ

С момента открытия в 1975 г. реакции Соногаширы – кросс-сочетание иод(бром)аренов и -гетаренов с терминальными алкинами в условиях медно-палладиевого катализа $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{--CuI--HNEt}_2]$ – началось триумфальное шествие этого метода синтеза не только ацетиленовых производных аренов и гетаренов [16], но и малых циклов [17].

Вместе с тем, несмотря на то, что реакция Соногаширы стала основным и эффективным инструментом в арсенале органиков для получения разнообразных ацетиленов, в настоящее время продолжается усовершенствование этого метода и поиск новых, более эффективных каталитических комплексов и лигандов [18].

Известно, что состав и выходы продуктов, хемо-, регио- и стереоселективность процесса зависит от структуры лигандов в каталитических комплексах [19]. Наиболее распространенным катализатором этой реакции остается комплекс PdCl_2 с трифенилфосфином. Получение этого лиганда основано на использовании коррозионных PCl_3 или POCl_3 , а также металлического натрия или магнийорганических соединений в абсолютной среде и инертной атмосфере.

В рамках сотрудничества с Иркутским институтом химии СО РАН (Б.А. Трофимов) нами проведено изучение возможности применения в реакции Соногаширы новых катализаторов и лигандов [20–24]. Особое внимание уделено экономичности и экологической безопасности методов получения. Мы опускаем описание их синтеза, а приводим ссылки на оригинальные статьи: три[(Z)-стирил]фосфин **1** [20], катализаторы $[(\text{Z-PhCH=CH})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ **2** [20], $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ **3** [16], три(α -нафтил)фосфин **4** [24], палладоциклические катализаторы **5** [22] и **6** [22], катализатор *транс*- $\text{Pd}[\text{P}(\text{CH}_2\text{CMePh})_3]_2\text{Cl}_2$ **7** [21]. Структуры палладокомплексов **5** и **6** приведены на схеме 1.

На примере реакции *n*-нитрофенилацетилена **8** с 1-иод-9,10-антрахиноном **9** проведено сравнительное изучение эффективности комплексов $[(\text{Z-PhCH=CH})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ **2** и классического $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ **3** и показано, что выходы продукта кросс-сочетания **10** и активность катализаторов сопоставима [21] (схема 2).

Каталитическая активность палладоциклов **5** и **6** в реакции кросс-сочетания оценена на примерах других субстратов – 1-этинил-4-нитробензола **8** с иодидами **11** ($\text{R} = \text{NO}_2$) и **12** ($\text{R} = \text{OMe}$) в присутствии сокатализатора CuI (Et_3N , бензол, 75°C) [23]. Для сравнения, реакцию проводили с обычно используемым комплексом $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ **3** в тех же условиях. Как показывают данные, палладоциклы **5** и **6** демонстрируют одинаково высокую реакционную способность в реакции 1-этинил-4-нитробензола **8** с акцепторным 1-иод-4-нитробензолом **11**, при этом реакция с классическим катализатором **3** завершается в 2 раза быстрее (5 ч против 2.5 ч). Однако выходы соответствующего диарилацетилена **13a** для всех трех комплексов близки (92–95%). Время реакции *n*-нитрофенилацетилена **8** с электронодонорным 1-иод-4-метоксибензолом **12**

Схема 1.

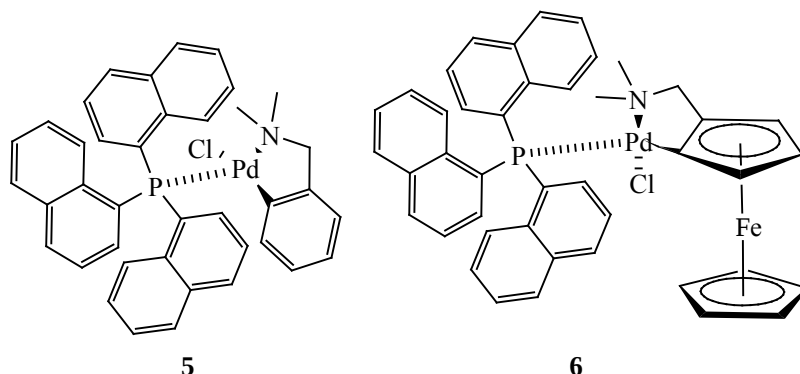
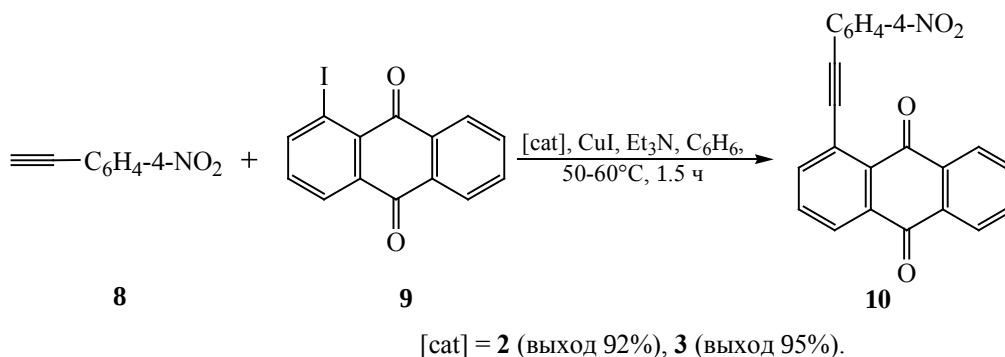


Схема 2.



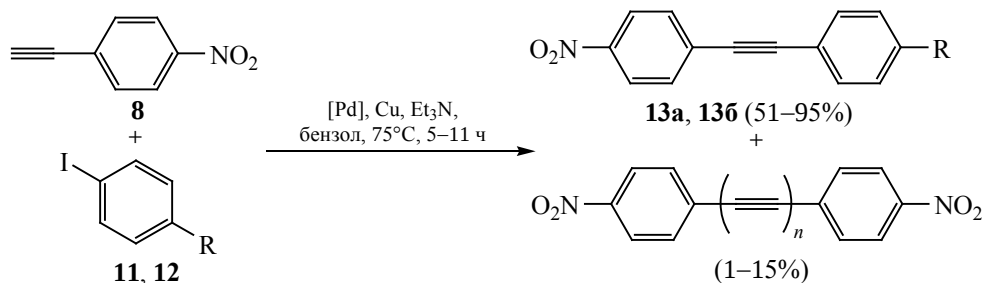
увеличивается вдвое для всех трех катализаторов, выходы составили 51–93% [23] (табл. 1). Таким образом, новые комплексы показали высокую каталитическую активность в реакции Соногаширы в мягких условиях.

В развитие совместных работ с Б.А. Трофимовым (Иркутский институт химии СО РАН) исследован комплекс *транс*-[Pd(PR₃)₂Cl₂] **7** в качестве катализатора для реакции Соногаширы с терминальными ацетиленами разной природы **8**, **14** и **15** [22]. Показано, что каталитическая активность *транс*-[Pd(PR₃)₂Cl₂] **7** сопоставима с классическим комплексом – бис(трифенилфосфин)-палладийдихлоридом **3** (табл. 2). Кроме того, по сравнению с последним, получение нового комплекса представляется экологически более предпочтительным, поскольку не требует применения металлоорганического синтеза, абсолютных сред и коррозионных реагентов (PCl₃) [22].

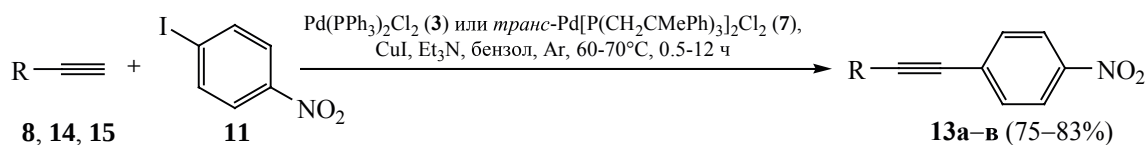
На протяжении двух последних десятилетий исследователи сосредоточили свое внимание на разработке методов синтеза, не требующих применения палладиевых катализаторов. Первые успешные результаты в этой области были получены уже в 1992 г. Миурой и др. [25], которые показали, что трифенилфосфин оказался наиболее эффективным лигандом в реакции Соногаширы.

Нами изучена сравнительная эффективность тринафтилфосфина (Np₃P) **4** с наиболее популярным Ph₃P в условиях реакции Соногаширы между арилиодидами **11**, **12**, иодбензолом **16**, алкинами **8**, **14** и фенилацетиленом **17** в системе Ph₃P–CuI–K₂CO₃ (А) и Np₃P–CuI–K₂CO₃ (Б) [24] (табл. 3).

Исследование показало, что в реакции иодарена **11** с алкином **8**, несущих акцепторные заместители, активность обоих лигандов сопоставима по времени и выходам продуктов реакции (табл. 3, оп. № 1, 2). Существенная разница в действии си-

Таблица 1. Условия и выходы реакции кросс-сочетания 1-этинил-4-нитробензола **8** с иодидами **11**, **12**

R	[Pd]	Время, ч	Выход, %	
			13	минорный продукт
NO ₂ (a)	5	5	95	4
NO ₂ (a)	6	5	92	5
NO ₂ (a)	3	2.5	95	1.6
OMe (б)	5	11	51	15
OMe (б)	6	11	60	7
OMe (б)	3	5	93	1

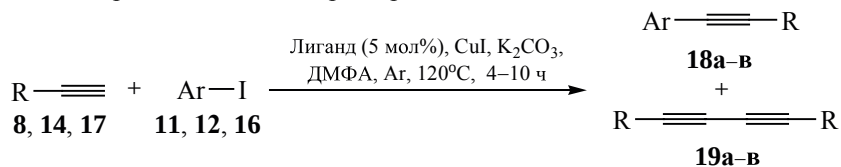
Таблица 2. Условия и выходы реакции Соногаширы терминальных алкинов **8**, **14** и **15** с иодидом **11**

R	[Pd]	Время, ч	Выход, %
NO ₂ (a)	7	4	75
	3	0.5	75
OMe (б)	7	8	75
	3	2	83
C(OMe) ₂ OH	7	10–12	78
	3	1	80

стем А и Б наблюдается при проведении реакции Соногаширы с субстратами, имеющими донорный заместитель. Так, кросс-сочетание фенилацетилена **17** с *n*-метоксиидбензолом **12** в системе А приводит к образованию толана **186** (80%) и небольшого количества бута-1,3-диина **196** (4%), в то время как в системе Б эта реакция дает другое соотношение продуктов: 38% непрореагировавшего иодида, 2% толана и 58% бута-1,3-диина (оп. № 3, 4). Если донорный заместитель находит-

ся в ацетиленовой компоненте (**14**), то сохраняется та же закономерность – в системе А преобладает толан (53%), а в системе Б бута-1,3-диин (85%) (оп. № 5, 6).

Показано, что, во-первых, активность три(1-нафтил)фосфина **4** при взаимодействии арилиодидов с 1-алкинами, содержащих электроноакцепторные группы, сопоставима с активностью трифенилфосфина. Во-вторых, впервые было обнаружено, что в условиях реакции Соногаширы

Таблица 3. Условия и выходы реакции Соногаширы терминальных алкинов **8**, **14** и **17** с иодидами **11**, **12** и **16**

№ опыта	Лиганд	Время, ч	Состав реакционной массы (ГХ-МС, %)			
			иодарен (Ar)	алкин (R)	толан	дегидродимер
1	Ph ₃ P (А)	5	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (6)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (–)	18a (94)	19a (–)
2	Np ₃ P (Б)	4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (4)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (–)	18a (95)	19a (–)
3	Ph ₃ P (А)	6	4-MeO-C ₆ H ₄ (6)	Ph (5)	18б (80)	19б (4)
4	Np ₃ P (Б)	10	4-MeO-C ₆ H ₄ (38)	Ph (2)	18б (2)	19б (58)
5	Ph ₃ P (А)	4	Ph (12)	4-MeO-C ₆ H ₄ (22)	18в (53)	19в (10)
6	Np ₃ P (Б)	7	Ph (1)	4-MeO-C ₆ H ₄ (6)	18в (3)	19в (85)

с субстратами, содержащими электронодонорные заместители, преимущественно образуются бута-1,3-дины.

Особенностью нового лиганда является его склонность промотировать образование диinov. Предлагается следующая возможная схема образования 1,4-дизамещенных бута-1,3-диinov, катализируемая медью в присутствии три(1-нафтил)-фосфина **4**. На первой стадии происходит образование комплекса Cu(III) путем окислительного присоединения иодарена к ацетилениду меди. Вероятный механизм образования бута-1,3-диinov приведен в схеме 3.

На следующей стадии происходит восстановительное отщепление металларена и иодэтинила. На заключительном этапе взаимодействие

(иодэтинил)арена с ацетиленидом меди приводит к бута-1,3-диинам по реакции типа Кадио–Ходкевича. Вообще реакция Соногаширы в ароматическом ряду почти не знает ограничений, и образование 1,3-диinov с такими высокими выходами ранее не наблюдалось.

Еще одним примером, когда реакция Соногаширы вызывает затруднения, является попытка получения ацетиленовых производных не замещенных по азоту пиразолов [26]. Ацетиленилпиразолы привлекают внимание химиков как многообещающие биологически активные вещества [27]. Кросс-сочетание N-замещенных 3- и 5-галогенпиразолов с 1-алкинами протекает без осложнений в стандартных условиях реакции Соногаширы в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–NEt₃ [27]. С другой стороны, есть только два приме-

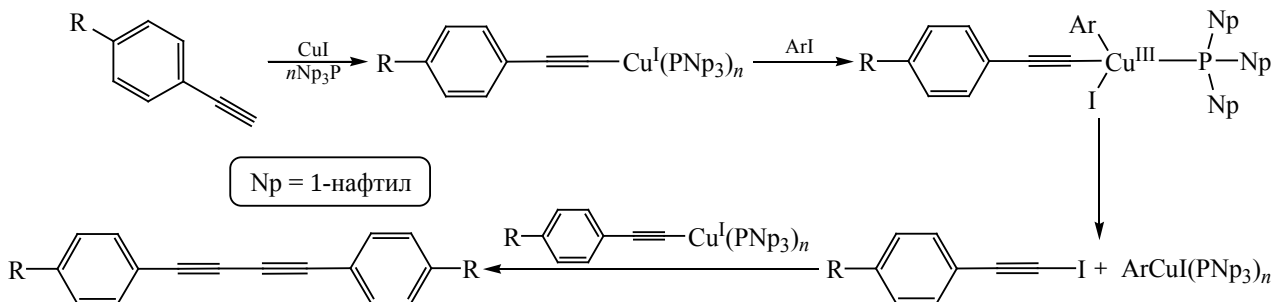
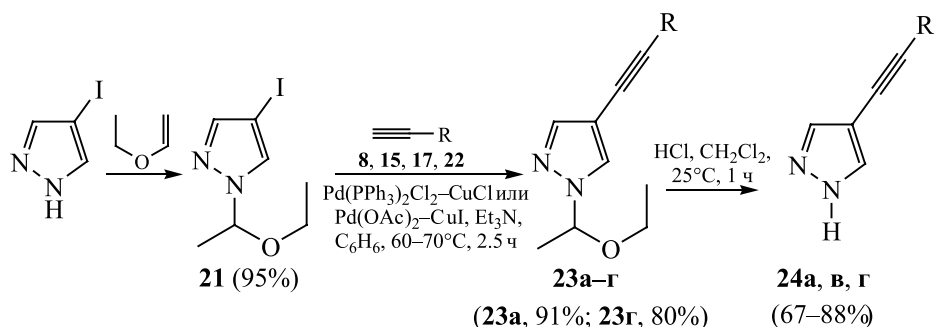
Схема 3.

Схема 4.



R = 4-NO₂C₆H₄ (**23a**, **24a**); C(CH₃)₂OH (**23б**); Ph (**23в**, **24в**); 4-CHOC₆H₄ (**23г**, **24г**).

ра получения 4-алкинил-NH-пиразолов прямым кросс-сочетанием 4-иодопиразолов с соответствующими 1-алкинами. Для получения NH-алкинилпиразолов нужны особые условия (большее количество палладиевого катализатора (Pd/C, 10%) и более сильное неорганическое основание (K₂CO₃, DME-H₂O) [28–30]. Эти затруднения связаны с дезактивацией атома галогена в положении 4 пиразольного кольца под влиянием +M-эффекта атома азота в пиразолил-анионе. Кроме того, есть еще одно ограничение: в реакцию можно вводить только водорастворимые ацетилены, такие как 2-пропин-1-ол и 3-бутин-1-ол. Наши попытки ввести фенилацетиленовый остаток в положение 4 пиразола с использованием 4-иодпиразола методом Де ла Росы [28] не удались. Чтобы избежать этих осложнений, необходимо применять N-защитные группы. В кросс-сочетаниях Стилле и Хека–Соногаширы часто используются и β-метоксиэтоксиметилловый эфир (MEM) [31], OBn [32], тритил [33]. К сожалению, снятие этих защитных групп происходит в жестких условиях, например, нагревание в присутствии сильных оснований или кислот.

Нами найдена новая защитная группа для NH-пиразолов – этилвиниловый эфир, несомненным достоинством которой является ее легкое введение и снятие [26]. Так, алкилирование 4-иодпиразола **20** этилвиниловым эфиром легко протекает в бензоле при 30–40°C в присутствии следовых количеств концентрированной HCl с образованием иодпиразола **21** с выходом 95%. Кросс-сочетанием иодида **21** с 1-алкинами **8**, **15**, **17** и 4-этинилбензальдегидом **22** в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂

и CuI в бензоле при 60–70°C приводит к целевым пиразолилацетиленам **23a–в** (выход **23a** 91%, ацетилены **23a**, **в** без очистки вводили в следующую реакцию). Следует отметить, что для формильного производного требуется другая каталитическая система. Синтез алкинильалядегида **23г** осуществлен путем кросс-сочетания иодида **21** с 4-этинилбензальдегидом **22** в присутствии Pd(OAc)₂ (выход 80%, схема 4).

Снятие защиты с алкинилпиразолов **23a**, **в**, **г** легко осуществляется в растворе хлороформа действием каталитических количеств соляной кислоты в течение 1 ч при комнатной температуре. Выходы незащищенных по азоту алкинилпиразолов **24a**, **в**, **г** составили 67–88 % (схема 4).

Ацетиленовый спирт **23б** подвергали расщеплению по реакции ретро-Фаворского с сухим гидроксидом калия в кипящем бензоле с образованием 4-этинилпиразола **25**, из которого получали ацетиленид меди **26**. Показано, что этоксиэтильная защита выдерживает и более жесткие условия реакции Кастро [34]. Так, кросс-сочетание иодида **21** с ацетиленидом **26** в пиридине при 110–115°C (7 ч) приводило к образованию 1,4-бис[1-(этоксиэтил)-пиразол-4-ил]этина **27** с выходом 74% (схема 5).

Таким образом, установлено, что этилвиниловый эфир является удобным реагентом для защиты N-незамещенных пиразолов. Легкость введения и снятия защитной группы, а также низкая стоимость реагента, делает этот метод привлекательным для получения труднодоступных N-незамещенных 4-алкинилпиразолов.

Схема 5.

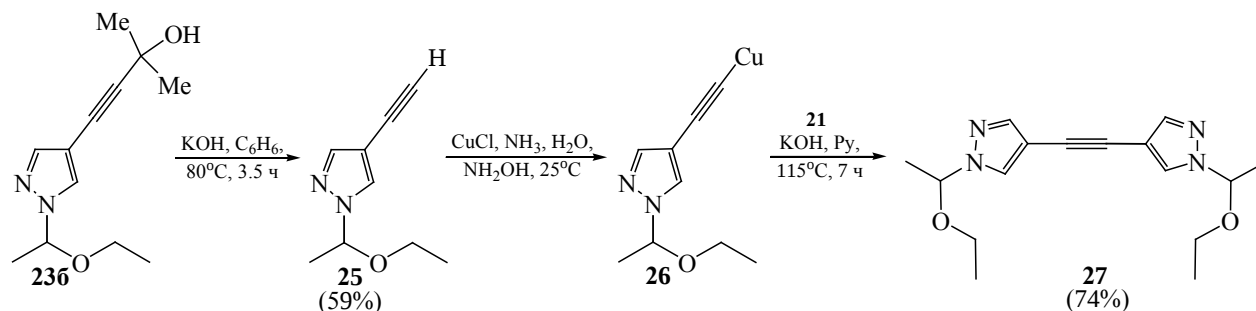


Схема 6.

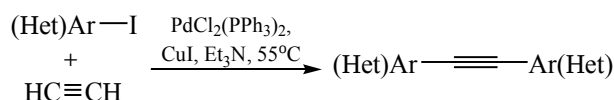
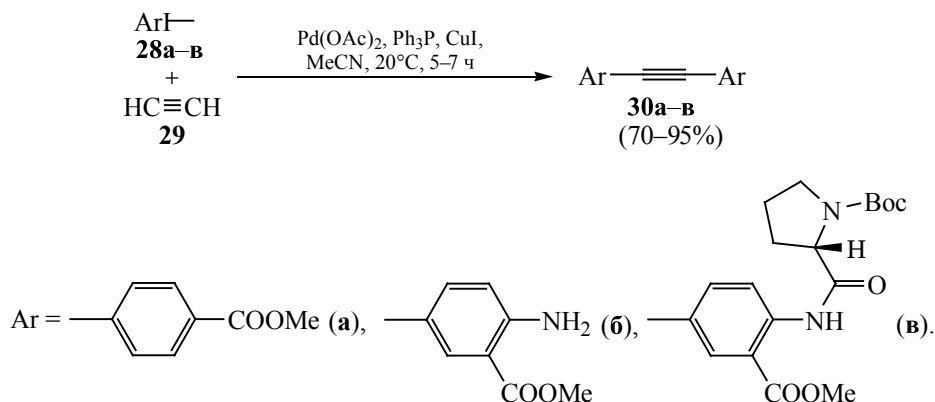


Схема 7.



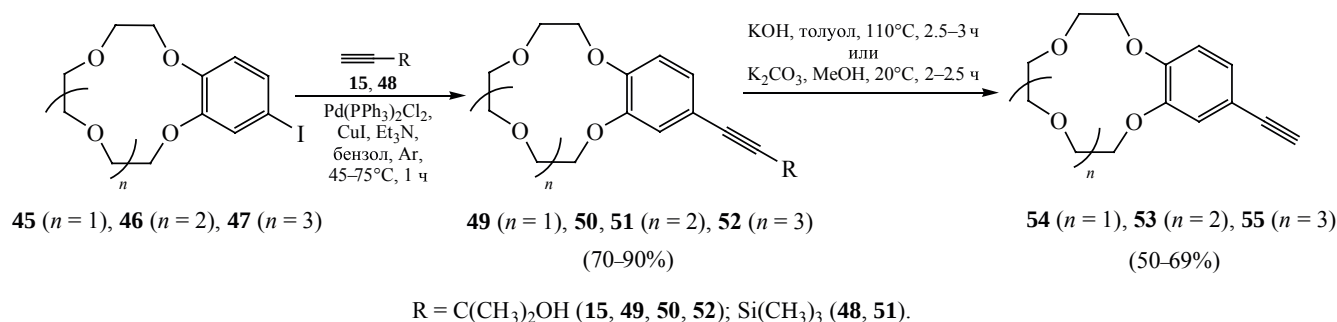
Этинилпроизводные занимают особое место, поскольку монозамещенные ацетилены имеют не только реакционноспособную тройную связь, но также активный атом водорода, который позволяет функционализировать концевой атом углерода тройной связи и создавать новые связи C–C [35].

Реакция Соногаширы позволяет получать ди-замещенные арил(гетарил)ацетилены. Естественно поэтому, что синтетиков всегда привлекала заманчивая идея – осуществить прямое этинилирование галогенаренов собственно ацетиленом. Так, в 1980 году японские химики попытались осуществить кросс-сочетание арилиодидов с ацетиленом, используя типичную каталитическую систему $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{--CuI--R}_3\text{N}$ [36, 37] (схема 6).

Но их попытки не увенчались успехом, основными продуктами реакции являлись толаны [36, 37]. Более того, склонность арилгалогенидов **28a–в** вступать в реакцию кросс-сочетания с $\text{HC}\equiv\text{CH}$ **29** с образованием бута-1,3-диенов **30a–в** так велика, что это используют для направленного синтеза толанов [38] (схема 7).

Тем не менее, нами предпринята попытка этинилирования ацетиленом **29** в условиях реакции Соногаширы [39], полагая, что для уменьшения конкурентной реакции иодарена с образующимся на первой стадии этинилареном, необходимо иметь значительную концентрацию ацетилена. Для этих целей в качестве растворителя был выбран диметилформамид, обладающий высокой

Схема 9.



вступать в гетеролитические, гомолитические и согласованные реакции. Кроме того, монозамещенные ацетилены, являясь относительно сильными СН-кислотами, подвергаются реакциям функционализации и наращивания углеродной цепи с сохранением тройной связи.

До наших исследований химия ацетиленовых производных краун-эфиров оставалась мало изученной из-за ограниченных синтетических подходов к этим соединениям. Однако в последние годы интерес химиков к этому классу соединений значительно возрос [41–44]. Представлялось логичным для получения алкинилбензокраун-эфиров использовать эффективную реакцию Соногаширы. Однако Pd–Cu-катализируемое кросс-сочетание 1-алкинов с иодаренами, имеющими электронодонорные заместители (NR₂, OR) иногда сопровождается побочными процессами – гомосочетанием алкинов и/или восстановительным дезиодированием иодаренов [45]. Исходя из выше сказанного, применение этого метода для синтеза этинилпроизводных краун-эфиров являлось нетривиальной задачей. Тем не менее, учитывая актуальность развития химии ацетиленовых производных краун-эфиров, нами проведено исследование по разработке методов синтеза алкинилкраун-эфиров, а также исследование химических свойств этого класса соединений [19, 46–49].

Малое число синтезированных алкинилбензокраун-эфиров не дает полной картины относительно применения реакции кросс-сочетания, особенно, с учетом низкой реакционной способности как галоген-, так и этинилпроизводных краун-эфиров, вследствие наличия двух дезактивирующих алкоксигрупп (+M-эффект) в ароматической части.

Трудно предсказать априори поведение этинилпроизводных краун-эфиров в типичных реакциях терминальных ацетиленов: Манниха, Кадио–Ходкевича и Хея, которые проводятся или в присутствии солей Cu(I) или неорганических оснований (KOH, обратная реакция Фаворского), поскольку известно, что краун-эфиры способны образовывать комплексы с различными по размеру катионами металлов (комплексы 1:1 для 18-краун-6 или типа сэндвич 2:1 для 15-краун-5). В этой связи нами предпринято изучение особенности получения и химических превращений серии алкинилбензо-12-краун-4-, -15-краун-5- и -18-краун-6-эфиров [46].

Кросс-сочетанием соответствующих иодидов 45–47 с 2-метил-3-бутин-2-олом 15 или (триметилсилил)ацетиленом 48 в присутствии Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, NEt₃ (1 ч, 45–75°C) получали предшественники терминальных алкинов 49–52 (70–90%). Триметилсилилэтинильное производное бензокраун-эфира 51 без очистки обрабатывали 10%-ным раствором KOH в метаноле при 25°C (2–2.5 ч), суммарный выход 53 составил 63%, выходы соединений 54 и 55 составили 50 и 69% соответственно (схема 9).

При расщеплении третичных ацетиленовых спиртов 49, 50, 52 по обратной реакции Фаворского выявлена интересная особенность. Обнаружено, что для расщепления ацетиленовых спиртов бензо-15-краун-5- (50) и бензо-18-краун-6-эфира (52), в отличие от соответствующего производного бензо-12-краун-4-эфира 49, требуется сверхэквивалентное количество KOH. Данный процесс невозможен при использовании обычных количеств KOH (менее 1 экв.).

Схема 10.

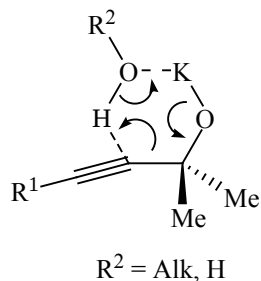
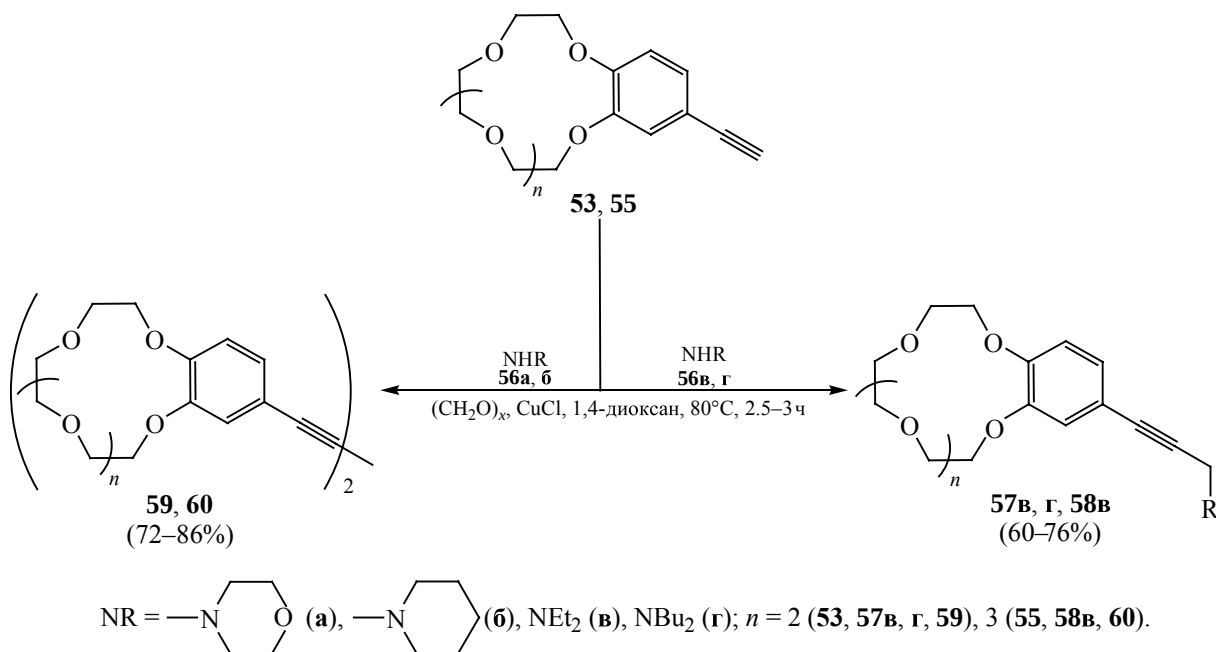


Схема 11.

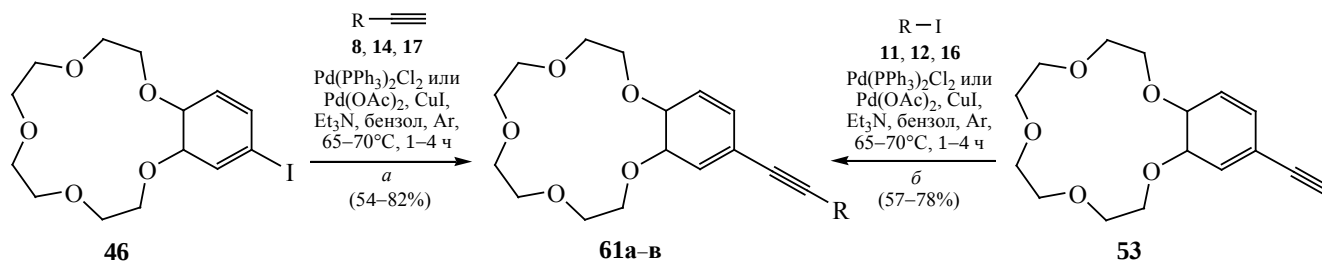


Это обстоятельство дает основание полагать, что важную роль в распаде третичного арилацетиленового спирта играет катион калия. Согласно работе [50], расщепление алкоголятов включает перенос протона от алкильной группы диалкилкарбинольного фрагмента. С другой стороны, авторы работы [51], показали, что расщепление третичных диацетиленовых спиртов в присутствии доноров протона позволяет увеличить скорость реакции. Суммируя сказанное, можно полагать, что донором протона, может выступать исходный спирт, который вместе с алкоголятом третичного ацетиленового спирта участвуют в элементарном акте реакции через 6-членное переходное состояние (схема 10).

Таким образом, становится понятным, почему именно 18-краун-6-эфир, будучи селективным для комплексообразования катиона калия, препятствует протеканию обратной реакции Фаворского. В этом случае комплексообразование делает невозможным расщепление алкинола в рамках согласованного процесса. Действительно, в отличие от 18-краун-эфира, расщепление бензо-12-краун-4 **49** успешно протекает при кипячении в бензоле в присутствии 5–10 мол% КОН, выход соединения **54** составил 50%.

При изучении химических свойств алкинилкраун-эфиров выявлено также их аномальное поведение в реакции Манниха. К моменту начала нашей работы примеров аминометилирования

Схема 12.



$\text{R} = \text{Ph}$ (**16, 17, 61a**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**8, 11, 61b**), $4\text{-OMeC}_6\text{H}_5$ (**12, 14, 61в**).

этинилкраун-эфиров в литературе не было. Взаимодействием этинилкраун-эфиров **53** и **55** со смесью параформа со вторичными аминами **56в**, **г** в диоксане в присутствии 12 мол% CuCl в атмосфере аргона были получены соответствующие основания Манниха **57в**, **г**, **58в**. Однако при введении в реакцию циклических аминов **56а**, **б** вместо ожидаемых продуктов аминотилирования были выделены только дизамещенные бутадиины **59** и **60** с выходами 72–86% (схема 11). В этом и проявилась специфика краун-эфиров, так как ранее образование дегидродимеров при проведении реакции Манниха не наблюдалось.

Таким образом, гомосочетание алкинилкраун-эфиров происходит в условиях основного катализа в присутствии CuCl и только для циклических аминов (морфолин, пиперидин). Механизм образования димерных продуктов не выяснен.

Разработка метода синтеза терминальных ацетиленов краун-эфиров позволила провести сравнительное изучение двух вариантов кросс-сочетания – прямого (метод *a*), когда в качестве галогеновой компоненты выступает иодбензокраун-эфир, а в качестве ацетиленовой – этиниларен, и обратного (метод *б*, схема 12), где галогенидным производным является иод- или бромарен, а терминальным ацетиленом – этинилбензокраун-эфир [47].

Кросс-сочетание по методам *a* и *б* проводили в присутствии каталитических количеств солей Pd(II) и CuI с использованием Et_3N . Сравнительное изучение показало, что выходы ацетиленов **61a–в** в обоих случаях близки и составляют 54–82%. Время реакции меняется в небольшом интервале (1–4 ч). Таким образом, разработан метод синтеза разнообразных ацетиленовых производ-

ных бензо-15-краун-5-эфира. Показано, что их синтез можно осуществить как по методу *a*, так и по методу *б*, т. е. выбор последнего определяется доступностью соответствующих галоген- и этинилпроизводных.

С учетом важности введения этинильных групп в молекулы краун-эфиров, которые увеличивает их синтетический и прикладной потенциал, нами проведено исследование по разработке методов синтеза поли(этинил)бензокраун-эфиров и их реакционной способности [47, 48]. Мы опускаем описание синтеза исходных полииодидов **62** и **63**. Они получают хорошо известными способами и представлены в оригинальной статье [48].

В качестве ацетиленовых компонентов при кросс-сочетании полииодкраун-эфиров **62** и **63** были использованы триметилсилилацетилен **48**, *n*-этинилбензальдегид **22** и 2-метилбут-3-ин-2-ол **15**. Конденсацию арилиодидов с 1-алкинами проводили в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI и Et_2NH при $70-75^\circ\text{C}$ в атмосфере аргона. Эти условия реакции оказались неэффективны при кросс-сочетании иодидов с *n*-этинилбензальдегидом **22**. Установлено, что реакция полииодкраун-эфира **62** с *n*-этинилбензальдегидом **22** в системе $\text{Pd(OAc)}_2\text{--PPh}_3\text{--CuI--NEt}_3$ приводит к целевому эфиру **64б** с выходом 77% (схема 13). Диэтинильное производное **65** получено из триметилсилильного производного **64а**, а также из диацетиленового спирта **64в**, аналогично получению моноалкинилкраун-эфиров **54–55** (схема 9).

Реакцию тетраиодида **63** с триметилсилилацетиленом **48** проводили в системе $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{--PPh}_3\text{--CuI--NEt}_3$, выход тетраалкинилпроизводного **66а** составил 40%. Расщеплением последнего под

Схема 13.

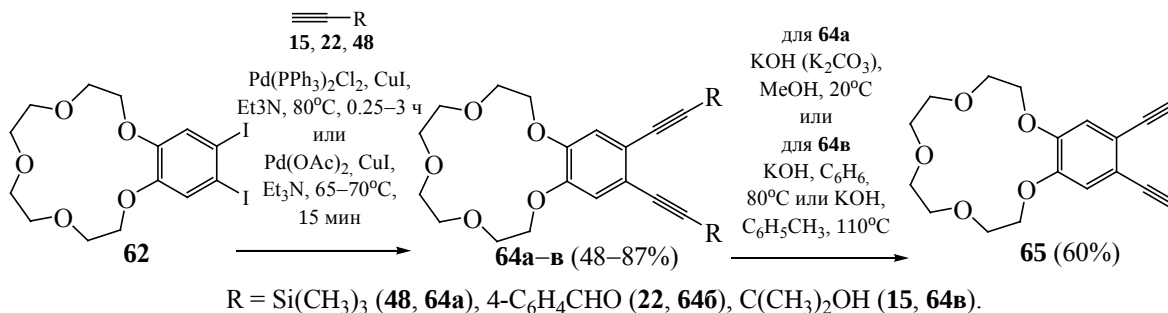


Схема 14.

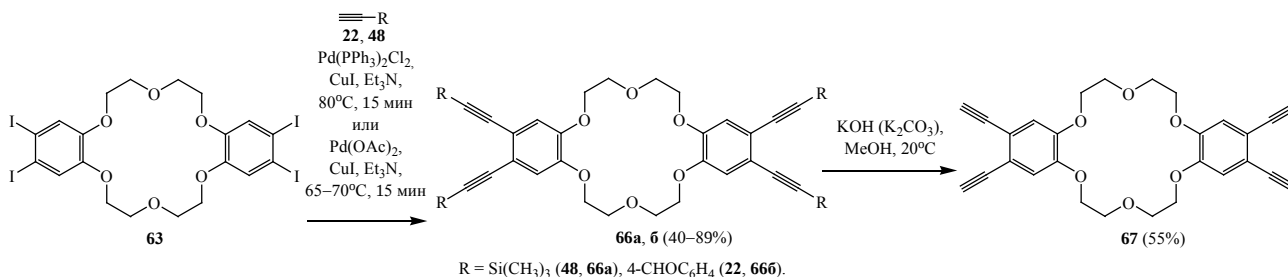
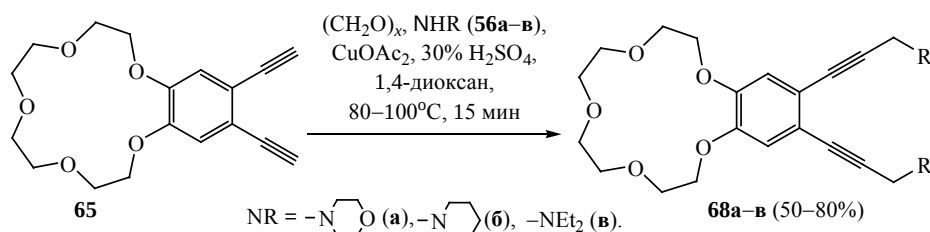


Схема 15.



действием основания получили тетраин **67** (55%, схема 14).

Учитывая высокую биологическую активность соединений, имеющих пропаргиламинный фрагмент (NCH₂C≡C), нами проведена реакция аминоалкилирования диалкина **65**. Аминопропаргилкраун-эфиры **68a-b** получены конденсацией алкина **65** с параформом и вторичными аминами **56a-b** в присутствии каталитического количества Cu(OAc)₂ при 80–100°C (15 мин). Выходы оснований Манниха составляли 50–80% (схема 15).

Таким образом, установлено, что Pd–Cu-катализируемое кросс-сочетание полииодбензо-краунэфиров с 1-алкинами – удобный метод введения несколько ацетиленовых групп в молекулу

краун-эфира. Легкость как введения, так и снятия защитных силильных и спиртовых групп, делает эту процедуру привлекательной для получения полифункциональных синтонов.

Мы завершаем настоящую главу представлением результатов по разработке методов синтеза и изучению химических и спектральных свойств другого класса макроциклических соединений – ацетиленовых производных каликс[4]аренов. Важной особенностью каликсаренов является возможность избирательной функционализации, что позволяет многократно увеличивать эффективность и селективность взаимодействий *гость-хозяин* за счет создания рецепторных систем, имеющих несколько центров связывания. Уникальное

Схема 16.

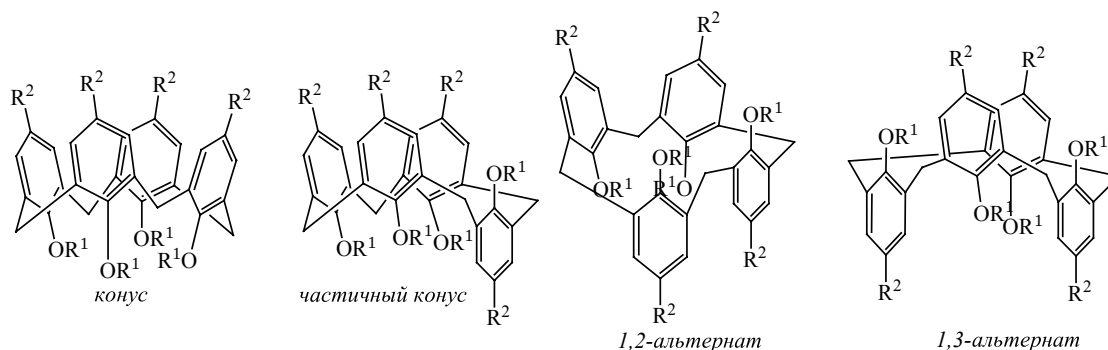
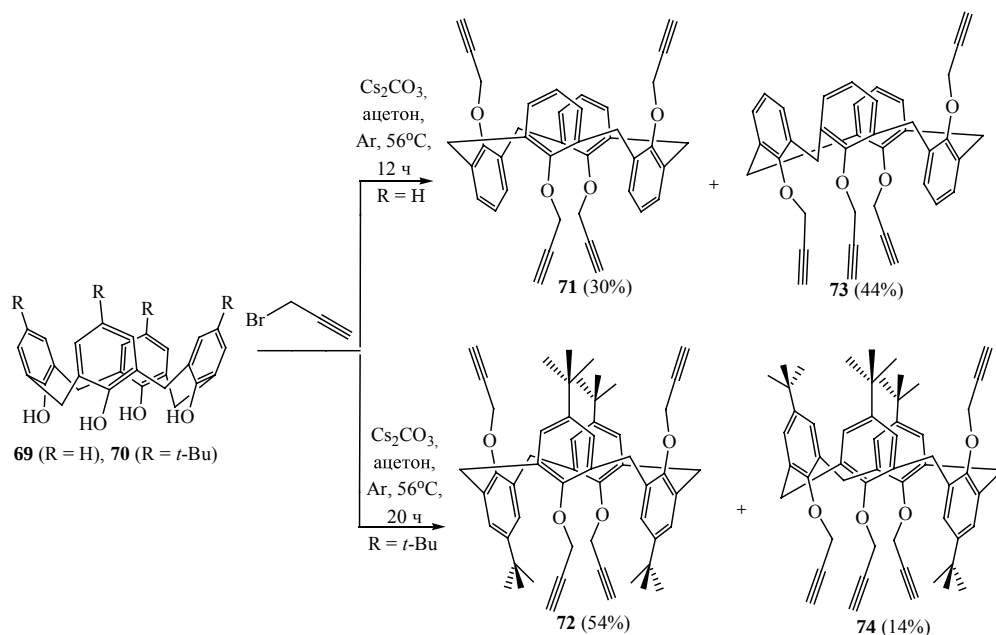


Схема 17.



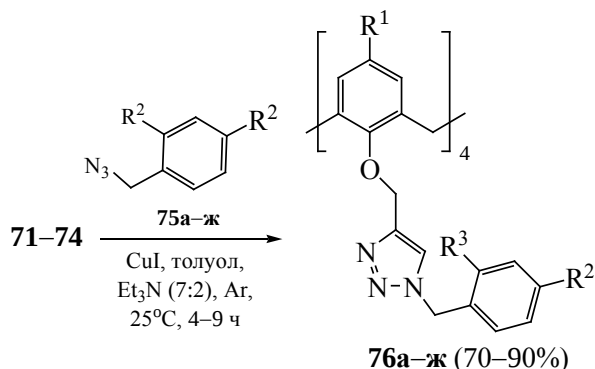
строение и доступность каликс[4]аренов делает эти макроциклы привлекательными синтонами для построения сложных супрамолекулярных систем. Дополнительные возможности для конструирования целевых супрамолекулярных структур открываются за счет существования нескольких стереоизомерных форм каликс[4]аренов: *конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернат* (схема 16).

Из четырех стереоизомерных каликс[4]аренов – *конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернат* – последний представляется наиболее перспективным для создания металлоорганических ансамблей: одномерных цепочек, двумерных сеток и трехмерных каркасов [52, 53].

С учетом широких возможностей модификации тройной связи, синтез новых алкинилкаликс[4]аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* является актуальным. Целевые соединения получали взаимодействием каликс[4]аренов **69** и **70** с избытком пропаргилбромида в присутствии карбоната цезия как основания [54, 55] (схема 17).

Образующую смесь стереоизомеров *1,3-альтернат* (**71**, **72**) и *частичный конус* (**73**, **74**) разделяли колоночной хроматографией. Выходы тетра(пропаргил)каликс[4]аренов **71** и **73** составили 30 и 44%, а *трет*-бутилпроизводных **72** и **74** – 54 и 14% соответственно.

Схема 18.



$R^1 = R^2 = R^3 = H$ (**а**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = R^3 = H$ (**б**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = H$ (**в**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = H$ (**г**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{NO}_2$, $R^3 = H$ (**д**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{Cl}$ (**е**); $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = H$, $R^3 = \text{NO}_2$ (**ж**).

Для модификации тройной связи нами выбрана реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения (реакция Хьюсгена) каликс[4]аренов, замещенных по нижнему ободу пропаргильными группами, с азидами различного строения. Этот выбор обусловлен тем, что ожидаемые продукты реакции – производные 1,2,3-триазолов обладают высокой химической стабильностью и способностью образовывать водородные и координационные связи. Полученные алкинилмакроциклы **71–74** введены в реакцию Хьюсгена с замещенными бензилазидами **75a–ж** [55] (схема 18).

Смесь каликсаренов **71–74** и азидов в соотношении 1:5 в присутствии иодида меди в смеси раствора толуола и триэтиламина перемешивали при комнатной температуре 4–9 ч. Выходы продуктов реакции **76a–ж** составляли 70–90%.

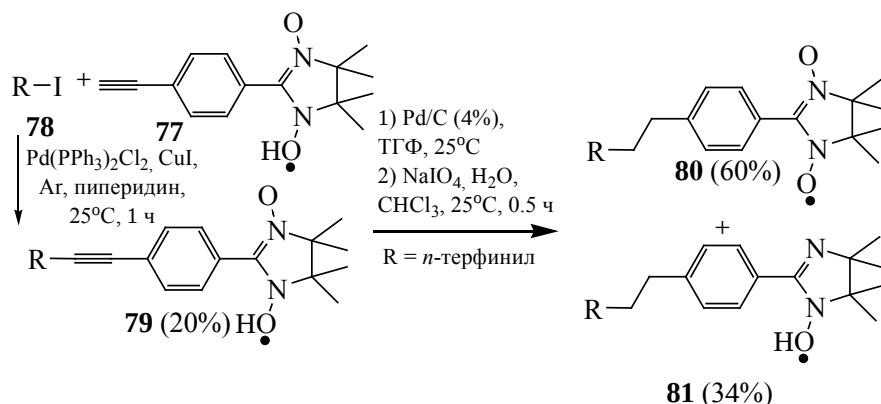
Таким образом, реакцией Cu-катализируемого циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам осуществлен региоселективный синтез 1,2,3-триазольных производных каликсаренов, при этом сохраняется конформация исходных алкинилкаликсаренов. Найдена важная особенность: наличие донорного *n*-метоксифенильного заместителя в триазольном кольце приводит к резкому (более чем в 10 раз) увеличению флуоресценции соответствующего макроцикла в области 290–310 нм. Это открывает путь к созданию высокоэф-

фективных флуоресцентных соединений на основе 1,2,3-триазольных производных каликсаренов.

4. СПЕЦИФИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНЫХ СПИН-МЕЧЕНЫХ АЦЕТИЛЕНОВ 2- И 3-ИМИДАЗОЛИНОВОГО РЯДА, ХИМИЧЕСКИЕ И МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА

Высокая и разнообразная реакционная способность соединений с тройной связью позволяет синтезировать уникальные по своим свойствам парамагнитные ацетиленовые производные. Алкиновый фрагмент представляет собой особенно подходящий жесткий структурный каркас для сборки парамагнитных молекул с заданными магнитными, электронными и пространственными параметрами. Тройная связь не только способна передавать электронное взаимодействие, но также обеспечивает жесткость и контролируемое пространственное расположение спин-несущих фрагментов, необходимое условие для фундаментальных исследований сложных химических явлений и для создания молекулярных устройств для практических приложений. В этом плане стабильность нитроксильных радикалов имидазолинового ряда и чувствительность их спектров ЭПР к воздействию окружающей среды делает парамагнитные алкины востребованными для решения задач

Схема 19.



в аналитической химии, молекулярной биологии и химфизики.

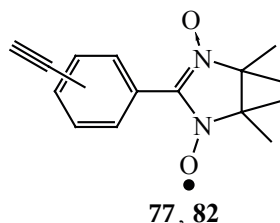
В серии работ [56–62] подведены итоги результатов по разработке методов синтеза парамагнитных ацетиленов и изучения физико-химических и магнитных свойств спин-меченых алкинов и продуктов их трансформации. Так, в работе [57] была поставлена задача синтезировать соединения, имеющие в своем составе ацетиленовые и парамагнитные остатки для экспериментальной проверки теории спинового катализа [63] в рекомбинации спин-коррелированных ион-радикальных пар, генерируемых при радиоллизе в алкановых растворах. Для решения этого вопроса пригодны структуры типа $A-Sp-R^*$, где A – ароматическая группа, которая может акцептировать положительный или отрицательный заряд и служить люминофором, R^* – стабильный радикальный центр, играющий роль спинового катализатора и Sp – углеводородный мостик, соединяющий A и R^* . В разбавленных растворах $A-Sp-R^*$ ионизация алкана C_nH_{2n+2} будет сопровождаться быстрым захватом электрона с образованием синглетно-коррелированной ион-радикальной пары $(C_nH_{2n+2})^{+/-} \cdot A-Sp-R^*$.

Взаимодействие спина фрагмента $\downarrow \cdot A$ с радикальным центром R^* , будет разрушать синглетную корреляцию пары, что приведет к уменьшению магнитного эффекта в рекомбинационной флуоресценции этой пары. Экспериментально этот эффект можно зафиксировать с помощью спектра флуоресценции. Кроме того, модельные соединения должны иметь такие структуры, которые сохраняли бы способность люминесцировать, несмотря на тушащее действие радикала R^* .

Для решения этой задачи была синтезирована серия производных нитроксидов 2-имидазолинового ряда, с учетом наличия сопряжения между тройной связью и нитроксильным фрагментом. В этой связи был предложен альтернативный вариант синтеза целевых 2-(арилэтинилфенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-3-оксид-1-оксидов – кросс-сочетание арилиодидов с терминальным парамагнитным алкином – 2-(4-этинилфенил)имидазол-3-оксид-1-оксидом **77** (его синтез описан в работе [64]). Однако и эта попытка [57] оказалась безрезультатной. В стандартных условиях реакции Соногаширы [$Pd(PPh_3)_2Cl_2-CuI-Et_3N$, $55-80^\circ C$, 1 ч] образовывались продукты гомосочетания исходного терминального алкина **77**. Возникшая проблема была частично решена путем замены триэтиламина на более сильное основание – пиперидин. Это позволило снизить температуру реакции до комнатной, и кросс-сочетание иодтерфенила **78** с алкином **77** привело к образованию целевого 4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-оксида **79** (20%) и сложной смеси продуктов, в том числе гомосочетания алкина **77** (схема 19).

Для сравнения был получен нитроксид **80** с прерванным сопряжением между люминофором (терфенильным остатком) и парамагнитной частью молекулы. Восстановление тройной связи проводили гидрированием над катализатором 4% Pd/C . Поскольку при этом происходило и восстановление нитроксильного фрагмента, после окончания реакции и фильтрации от катализатора смесь без выделения подвергали избирательному окислению в смеси хлороформ–вода действием $NaIO_4$. В результате восстановления-окисления получено 60% 4,5-дигидроимидазол-3-оксид-1-ок-

Схема 20.



сила **80** и 34% 4,5-дигидроимидазол-1-оксида **81**. Последний легко образуется за счет потери атома кислорода даже при стоянии оксида **80**.

В случае оксидов **80** и **81**, где радикал и люминофор разделены тремя С–С-связями (отсутствие сопряжения), нам впервые удалось зарегистрировать значительный магнитный эффект (20–30%), который исчезал через несколько секунд, и поэтому необходимо еще ослабить взаимодействие спинов внутри молекулы, например, введением дополнительных простых связей в мостик. Это позволяет повысить выход флуоресценции, а также сместить время разрешенного магнитного эффекта в диапазон 10–100 нс, отвечающий временному окну регистрирующей аппаратуры [57].

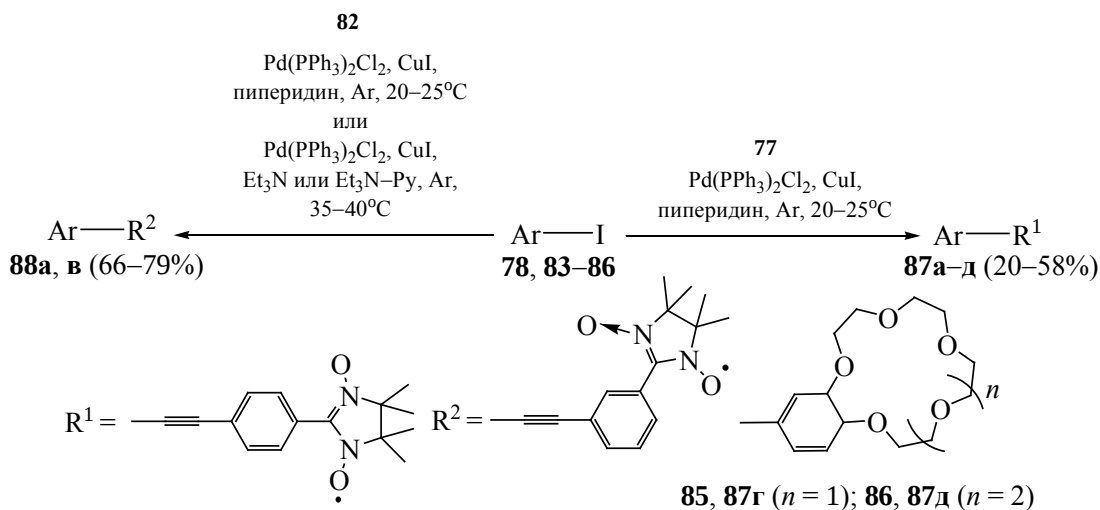
Чтобы очертить границы этого метода синтеза алкинилсодержащих радикалов 2-имидазолиново-

го ряда, а также с целью расширения круга соединений для физико-химических исследований, нами предпринят синтез парамагнитных линейных ароматических соединений с регулярно меняющейся ароматической группой – люминофором (А) (фенил, бифенилил, *n*-терфенилил, остатки бензокраун-эфиров) [56, 58]. Синтез исходных *n*-(**77**) [64] и *m*-(этинилфенил)-2-имидазолиннитроксидов (**82**) [65] (схема 20) описан в литературе.

Кросс-сочетание *para*-алкинилнитроксидов **77** с иодаренами **78**, **83–86** в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–пиперидин приводило к целевым оксид-3-оксилам-1 **87a–d** с выходами 20–58%. Низкие выходы связаны с образованием побочных продуктов окислительного сдвигания 1-алкинов и диамагнитных соединений (восстановление радикального центра как в исходных молекулах, так и в продуктах реакции, схема 21). Интересно, что кросс-сочетание *meta*-изомера **82** протекает с более высокими выходами оксидов **88a, в** (66–79%) [58] (схема 21).

Таким образом показано, что кросс-сочетание арил(гетарил)иодидов с 1-алкинами, содержащими парамагнитные остатки, является общим методом синтеза 2-[арил(гетарил)этинилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-2-имидазолин-3-оксид-1-оксидов. Кроме того, этот класс соединений оказался перспективным для физико-химических исследований

Схема 21.



Ag = *n*-терфенил (**78**, **87a**, **88a**); *n*-бифенил (**83**, **87б**); *n*-толуидинил (**84**, **87в**, **88в**).

Схема 22.

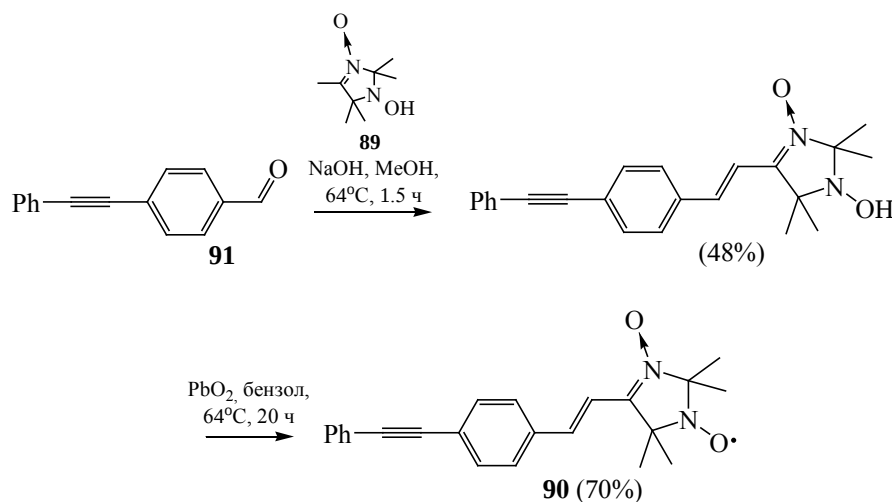
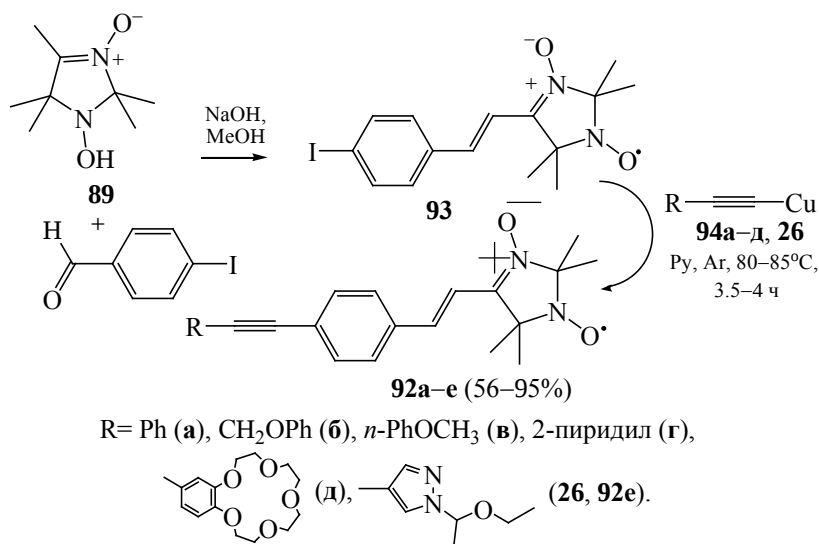


Схема 23.



стабильных радикалов, включая явление спиново-го катализа.

Другой возможностью уменьшения степени сопряжения в таких системах является использование в качестве радикального партнера производных нитроксидов 3-имидазолинового ряда [57, 59–62, 66]. Несмотря на то, что химия нитроксидов 3-имидазолинового ряда хорошо развита, до наших работ сведения о синтезе ацетиленовых производных 3-имидазолиннитроксидов отсутствовали. Методика синтеза последних основана на повышенной кислотности метильной группы

в положении 4 2,2,4,5,5-пентаметил-1-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-3-оксида **89** за счет акцепторного влияния нитронной группы. С применением этого подхода был синтезирован 4-[фенилэтинил(фенил)]-1*H*-имидазол-3-оксид-1-оксил **90** [57] (схема 22).

Целевой 4-алкинилимидазолин-3-оксид-1-оксил **90** синтезирован с выходом 70% конденсацией 5-фенилэтилбензхальдегида **91** с оксидом **89** под действием NaOH в MeOH с последующим окислением PbO₂ при комнатной температуре.

Схема 24.

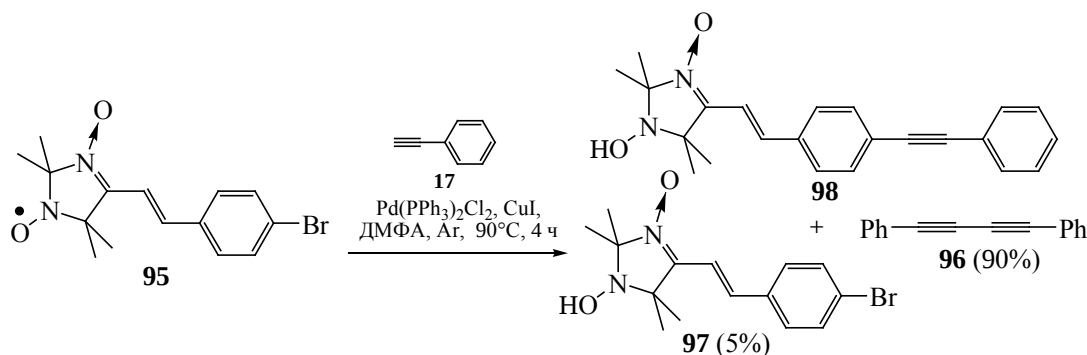
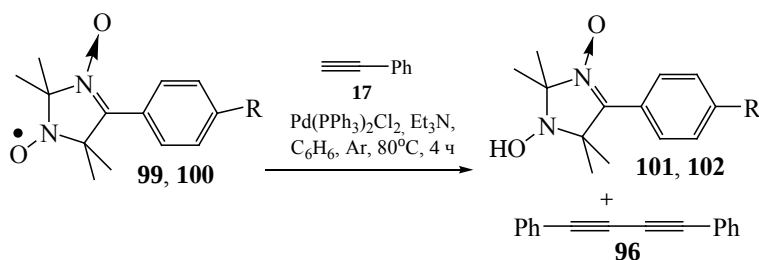


Схема 25.



R = H (**99**, **101**), NO₂ (**100**, **102**).

Наша попытка синтеза целевых 4-ацетиленил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксидов **92a–e** конденсацией иодида **93** с терминальными ацетиленами в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–NEt₃ не увенчалась успехом [59]. Реакция привела к образованию диамагнитных производных, а также продуктов гомосочетания 1-алкина. Учитывая различия в механизмах Cu- и Pd-катализируемой реакции, эти трудности были преодолены с помощью ацетиленидного синтеза (реакция Кастро) (схема 23).

Парамагнитный иодидамидазолин **93** вводили в реакцию с ранее приготовленными ацетиленидами меди **94a–d** и **26**. Целевые спин-меченые ацетилены **92a–e** получены с выходами 56–95%.

Радикалы 3-имидазолинового ряда **92a–e** показывают повышенную стабильность по сравнению с их 2-имидазолиновыми аналогами (**80**, **81** и др.) Например, 3-имидазолиновые оксиды остаются без изменений в течение нескольких месяцев при комнатной температуре, тогда как 2-имидазолин-нитроксиды следует хранить в холодильнике.

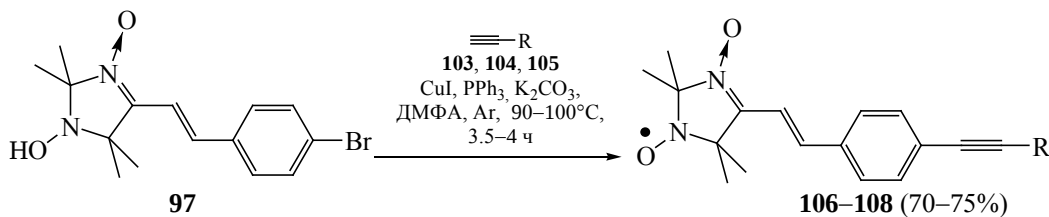
Таким образом, разработан метод синтеза нового класса 3-имидазолиннитроксидов – пара-

магнитных ацетиленовых производных – перспективных реакционноспособных соединений и кандидатов в новое семейство спиновых зондов.

Вместе с тем, описанный выше метод имеет недостатки из-за потенциальной взрывоопасности ацетиленидов. Кроме того, этот способ имеет ограничение, поскольку не каждый терминальный алкин способен образовывать соль меди [например, 3-(N-морфолино)пропин-1-ин или 2-метил-3-бутин-2-ол]. Эти обстоятельства побудили нас продолжать поиск каталитического варианта синтеза ацетиленовых нитроксильных радикалов 3-имидазолина [61]. Однако кросс-сочетание в классических условиях реакции Соногаширы [16] 4-[2-(*n*-бромфенил)винил]-2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксид-1-оксида **95** с фенил-ацетиленом **17** приводило к дифенилбута-1,3-диину **96** (90%), диамагнитному бромиду **97** (5%) и только следовым количествам целевого продукта **98** (схема 24).

Хотя основное внимание уделялось синтезу парамагнитного алкина **98**, стоит отметить, что 1,3-диины находят ряд интересных приложений. Найденный процесс, катализируемый палладием,

Схема 26.



$\text{R} = 4\text{-COMeC}_6\text{H}_4$ (**103, 106**), 4-бифенилил (**104, 107**), 2- Me_4NH_2 -пирид-5-ил (**105, 108**).

обеспечивают более мягкий, эффективный подход к такому селективному окислительному гомосочетанию по сравнению с традиционными реакциями Эглинтона, Хей и Глязера. Чтобы проверить способность нитроксильных радикалов к окислительному сочетанию алкинов и исследовать возможное участие соли меди, нами изучена реакционная способность фенилацетилена в условиях отсутствия меди с использованием двух каталитических систем на основе Pd в инертной атмосфере. Чтобы упростить интерпретацию этих результатов, была использована субстраты в отсутствие атомов брома или иода **99** и **100** (схема 25).

Интересно, что гомосочетание проходит эффективно даже в отсутствие солей Cu(II) . При взаимодействии нитроксидов **99** и **100** с фенилацетиленом **17** при кипячении в бензоле в инертной атмосфере в присутствии $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ через 4 ч образовывались диамагнитные продукты **101** и **102** (66 и 91% соответственно) вместе с дегидродимером **96** (66–74%) (схема 26). На следующем этапе изучено кросс-сочетание, катализируемое медью без Pd -соли.

Интересно, что реакция диамагнитного гидроксиламина **97** с терминальными арил- и гетарилалкинами **103–105** в системе $\text{CuI-PPh}_3\text{-K}_2\text{CO}_3\text{-DMFA}$ ($90\text{--}100^\circ\text{C}$, 3.5–4 ч) сразу образуются парамагнитные ацетиленовые радикалы **106–108** с выходами 70–75%. Возможно, окисление происходит во время обработки реакционной смеси, так как замечено, что диамагнитные производные медленно окисляются до соответствующих радикалов даже в твердом состоянии при хранении при комнатной температуре.

Таким образом, найдено, что в присутствии Pd -катализатора нитроксильные радикалы 4-эти-

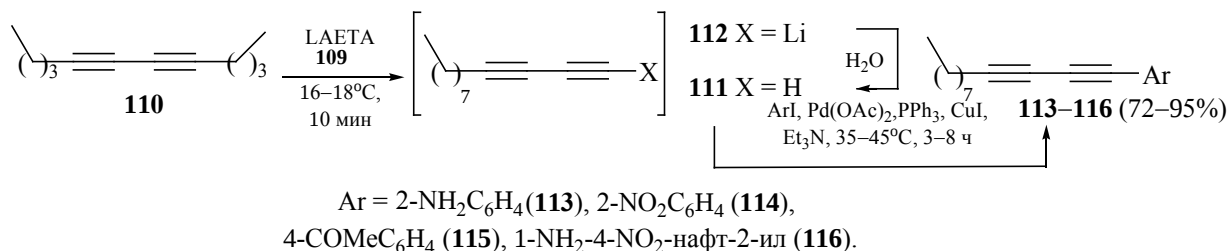
нил-3-имидазолинов способствуют окислительному сочетанию через концевые тройные связи даже в отсутствие добавок Cu(II) (см. схему 25, образование соединения **96** с выходами 66–74%). С другой стороны, достоинством разработанного каталитического метода синтеза нового семейства алкинилнитроксидов с 3-имидазолиновым ядром является отсутствие необходимости применения дорогого палладия.

5. ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ СИНТЕЗА И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ БУТА-1,3-ДИИНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Функционализированные производные ацетилена, обладающие высоким синтетическим потенциалом, часто незаменимы при получении сложных молекул. Во многих исследованиях показано, что функциональные арил- и гетероарилацетилены могут быть полезными предшественниками для получения широкого спектра гетероциклических систем. Таковыми субстратами представляются 1,3-бутадины [67]. Однако число примеров удобных методов, в частности реакции Сонгаширы с участием терминальных бута-1,3-диинов ограничено [27] [к началу работ по этой тематике (2002 г.)]. Это связано с трудностями как на стадии получения терминальных бута-1,3-диинов, так и при введении их в кросс-сочетание Соногаширы, обусловленными лабильностью диинов.

Важной особенностью этих соединений является наличие сопряженной системы $\text{C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C}$, в которой каждая тройная связь активирует другую, что приводит к повышенному отклику на воздействие внешних и внутренних параметров и предопределяет разнообразие возможных превращений. В практическом плане бутадиинильные произво-

Схема 27.



дные представляют интерес как биологически активные природные соединения [68].

В работе [69] сообщается о новой эффективной стратегии получения 1-арилалка-1,3-диенов путем комбинации предварительной многоступенчатой прототропной изомеризации (реакция «ацетиленовой молнии») дизамещенного диена в терминальный аналог с последующим кросс-сочетанием образовавшегося терминального бута-1,3-диена (без его выделения) с арил(гетарил)галогенидами. Эта стратегия нашла свое отражение в новом обзоре [67].

Терминальные 1,3-диены образуются *in situ* в результате индуцированной основанием реакции «ацетиленовой молнии», начинающейся под действием 2-аминоэтиламида лития (LAETA) **109** и сопровождающейся многократной изомеризацией дизамещенного диена, что в итоге приводит к гораздо более стабильному литиевому ацетилениду алка-1,3-диена. После гашения ацетиленидов лития водой, далее в одnoreакторном режиме осуществляют реакцию Соногаширы с функционализированными арилиодидами [70].

Синтетической находкой этого метода является проведение реакции в одnoreакторном режиме без выделения диена [69]. Так, додека-5,7-диин **110** после обработки 3 экв. LAETA **109** при 16–18°C в течение 10 мин приводит к полной изомеризации. После ее завершения добавляется небольшое количество воды для высвобождения свободного алка-1,3-диена **111** из соли **112**. Далее к реакционной среде добавляли арилиодид, ацетат палладия(II), трифенилфосфин, триэтиламин и иодид меди(I). Во всех случаях кросс-сочетание протекает гладко при температуре окружающей среды либо немного выше (35–45°C) в течение 3–8 ч [70] (схема 27).

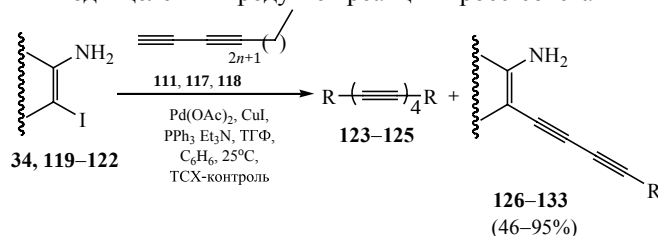
Выходы целевых 1-арилалка-1,3-диенов **113–116** достигали 72–95%. Следует подчеркнуть, что реакция Соногаширы наиболее легко протекает в случае электроноакцепторных иодидов. В нашем случае использование донорных аминодиаренов указывает на то, что этот метод может быть применен к широкому кругу арил- и гетероарилгалогенидов.

В развитие этого направления в исследование был вовлечен более широкий круг как иодидов, так и исходных дизамещенных диенов [71]. Выбор *виц*-амино(иод)аренов и -пиридинов неслучаен. Вицинальное расположение функций после введения бутадиинильного фрагмента позволяет в дальнейшем осуществлять внутримолекулярную циклизацию не только, используя amino-, но и полученную на ее основе диазониювую группу (реакция Рихтера). Реакции такого типа часто используются в ряду моноацетиленовых производных, а сведения о диацетиленовых соединениях малочисленны.

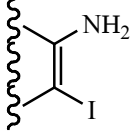
Как и в вышеприведенных случаях, реакция протекала в мягких условиях, а выходы терминальных диенов составляли около 90% (табл. 4). Однако для проведения кросс-сочетания с арил(гетрил)иодидами нет необходимости выделять нестабильные терминальные бутадиены и синтез осуществляли как одnoreакторный процесс [71].

Конденсацию диенов **111**, **117**, **118** с иод(амино)-производными **34**, **119–122** проводили с использованием $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в качестве сокатализатора CuI в присутствии PPh_3 . Показано, что с увеличением длины алкильной группы в терминальных диенах, выходы целевых продуктов уменьшаются (табл. 4). Это связано с меньшей стабильностью длинноцепочечных алкадиенов.

Таблица 4. Типы катализаторов и выходы целевых продуктов реакции кросс-сочетания



R = CH₃(CH₂)_{2n+1}, n = 2 (117, 123, 124, 129, 131, 132), 3 (111, 124, 127, 130, 133), 5 (118, 125, 128).

	Продукт реакции (выход, %)	[Pd]
2-Иоданилин (34)	126 (87)	Pd(OAc) ₂
2- Иоданилин (34)	127 (95)	Pd(OAc) ₂
2- Иоданилин (34)	128 (67)	Pd(OAc) ₂
1-Амино-2-иод-4-нитронафталин (119)	129 (88)	Pd(OAc) ₂
1-Амино-2-иод-4-нитронафталин (119)	130 (92)	Pd(OAc) ₂
2,6-Диамино-3,5-дииодпиридин (120)	131 (46)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂
2- Амино -3,5-дииодпиридин (121)	132 (66)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂
3,5-Дииод-4-аминопиридин (122)	133 (86)	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂

Кросс-сочетание проходит гладко, хотя и сопровождается побочным процессом – образованием небольших количеств дегидродимеров **123–125** (2–4%) – соответствующих тетраинов. Предложенный метод позволяет получать разнообразные бутадиинильные производные арил(гетарил)аминов **126–133** из доступных исходных.

Чтобы выяснить, насколько общий характер носит реакция терминальных 1,3-диинов с галогенаренами(гетаренами) и каковы ее ограничения, был исследован широкий круг иодаренов и -гетаренов, несущих, как донорные (Me, OMe, NH₂), так и акцепторные группы (C≡N, NO₂, HC=O, MeC=O, HOC=O) [72]. Терминальный 1,3-диин **111** образуется *in situ* в результате реакции «ацетиленовой молнии» из додекадиина **110** (схема 28).

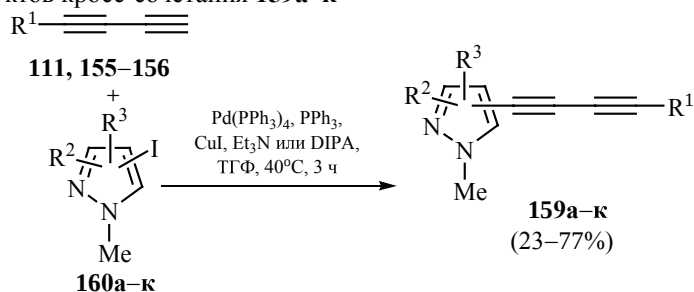
Кросс-сочетание иодаренов проводили с различными катализаторами: PdOAc₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂ и Pd(PPh₃)₄ в присутствии CuI, PPh₃ и Et₃N. Кросс-сочетание 1,3-диина **111** с иодидами **11**, **28a**, **34**, **36**, **119**, **134–143** проводили, используя в большинстве случаев Pd(OAc)₂, а иногда [Pd(PPh₃)₂Cl₂] или [PdPPh₃]₄ в присутствии CuI, PPh₃ и Et₃N. В целом, иодаарены как с электроноакцепторными,

так и с электронодонорными группами легко реагировали с 1,3-диином **133**, давая ожидаемые продукты **113–116**, **144–154** с выходами от средних до высоких (69–99%), за исключением алкинилбензальдегида и -бензойной кислоты.

Попытка распространить этот метод на синтез поли(бутадиенов) оказалась удачной. Реакции 1,3-додекадиина с 2,5-дииодтиофеном **137** и 1,2,4,5-тетраиодбензолом **141** проходили быстро при комнатной температуре и 2,5-бис(додека-1,3-диинил)тиофен **147** и 1,2,4,5-тетракис(додека-1,3-диинил)бензол **151** были получены с высокими выходами (99 и 93% соответственно).

Таким образом, разработан новый, двухстадийный одnoreакторный синтез функционализированных арил- и гетарил-1,3-диинов. Ключевой особенностью этого подхода является использование реакции «ацетиленовой молнии» для получения из интернальных терминальных 1,3-алкадиенов, причем без выделения последних с последующим введением их в реакцию Соногаширы.

Азагетероциклы играют важную роль в органической и фармацевтической химии; в частности, пиразолы представляют собой класс соединений,

Таблица 5. Выходы продуктов кросс-сочетания **159а–к**

$\text{R}^1 = \text{C}_8\text{H}_{17}$ (**111**, **159а–е**), $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{OH}$ (**155**, **159ж–и**), $\text{C}_4\text{H}_8\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ (**156**, **159к**); R^2 или $\text{R}^3 = \text{NO}_2$ (**а**, **б**, **ж**), Me (**а**, **к**), CO_2Me (**в–д**, **з**), NH_2 (**и**), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ (**е**), NMe_2 (**к**), H (**б–г**, **ж–и**).
 Положение заместителей R^2 , R^3 , I (1,3-бутадиинил) приведено в табл. 5.

Диин	R^1	Иодид	Положение заместителей (в цикле)			Продукт реакции (выход, %)
			3	4	5	
111	C_8H_{17}	160а	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	NO_2	Me	159а (72)
		160б	NO_2	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	H	159б (73)
		160в	CO_2Me	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	H	159в (59)
		160г	H	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	CO_2Me	159г (58)
		160д	CO_2Me	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	CO_2Me	159д (65)
		160е	Me	$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	159е (23)
155	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{OH}$	160ж	NO_2	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	H	159ж (69)
		160з	H	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	CO_2Me	159з (77)
		160и	NH_2	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	H	159и (0)
156	$\text{C}_4\text{H}_8\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$	160к	Me	NMe_2	I или $(\text{C}\equiv\text{C})_2\text{R}^1$	159к (64)

После изомеризации к реакционной смеси добавляли воду, продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром и без дополнительной очистки дииннов **111**, **155–156** вводили их в реакцию Соногаширы (табл. 5).

Таким образом, сочетание двух методов – «ацетиленовой молнии» и реакции Соногаширы – позволяет в однократном режиме получать различные функционализированные высоко реакционноспособные арил- и гетарилбута-1,3-диины, потенциально способные к реакциям внутримолекулярной циклизации.

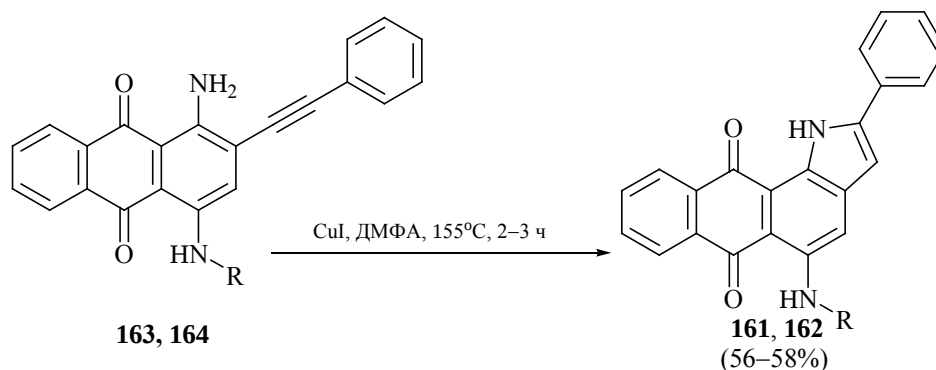
6. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ВИЦИНАЛЬНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНОВ

Доступность и высокий синтетический потенциал производных ацетилена определяет возрастающий интерес химиков к этому классу соедине-

ний [2, 75]. Особое место занимают вицинальные функционально-замещенные арилацетилены, которые являются удобными строительными блоками в синтезе аннелированных гетероциклов – перспективных структур в поиске биологически активных соединений [27, 76]. Они являются хорошими моделями для изучения правил циклизации – зависимости направления гетероциклизации от внутренних и внешних факторов (природа заместителей, структура субстрата, электронные и пространственные эффекты (правил Болдуина) [14].

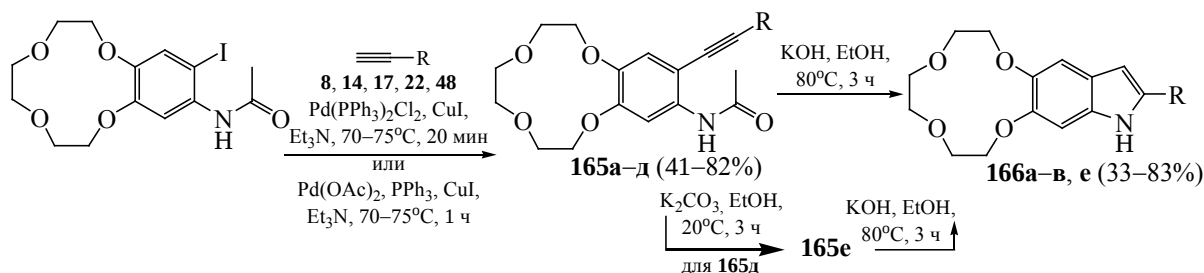
Рассмотрение закономерностей циклизаций целесообразно начать с аренов, несущих в *орто*-положении простейший азотистый нуклеофил – аминогруппу. Часто такие субстраты используют при формировании важного в биологическом отношении пиррольного цикла. Так, в работе [77] реализовано получение биоконъюгатов **161** и **162**, в структуре которых сочетаются два фармакофорных фрагмента: антрахиноновое ядро и

Схема 30.



R = *m*-толил (**161**, **163**), *n*-толил (**162**, **164**).

Схема 31.



R = Ph (**17**, **165a**, **166a**), 4-MeOC₆H₄ (**14**, **165b**, **166b**), 4-NO₂C₆H₄ (**8**, **165v**, **166v**), 4-C(O)HC₆H₄ (**22**, **165r**), SiMe₃ (**48**, **165d**), H (**165e**, **166e**).

аннелированный с ним пиррольный цикл. Синтез осуществлен на основе реакции циклизации *виц*-амино(алкинил)-9,10-антрахинонов **163** и **164** (схема 30).

Нагревание *виц*-амино(алкинил)-9,10-антрахинонов **163** и **164** в присутствии CuI [77] в кипящем ДМФА в течение 2 ч приводило к целевым нафтоиндолам **161** и **162** с выходами 56–58%. Эти данные опровергают заключение авторов обзора [78], которые утверждали, что циклизация *виц*-амино(этинил)-9,10-антрахинонов в присутствии галогенидов Cu(I) не идет, а имеет место только при содействии ацетиленида меди или порошкообразной меди в пиридине или ДМФА при 80–153°C.

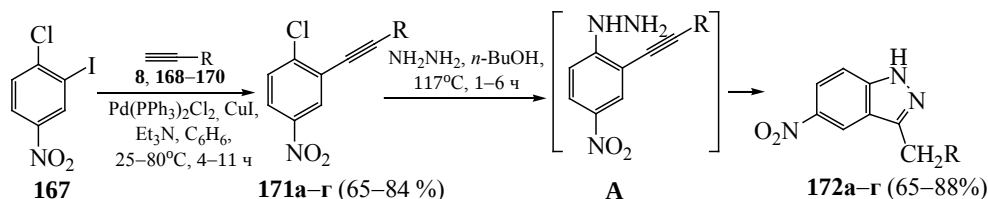
Чтобы избежать достаточно жестких условий (155°C), был изучен другой подход – циклизация ациламинопроизводных [49]. В этом случае в исходном *о*-иод-N-ацетиламинобензо-12-краун-4-эфире AcNH-группа обладает значительно боль-

шей кислотностью по сравнению с NH₂-группой, что должно облегчать циклизацию в основных условиях (схема 31).

Действительно, *о*-ацетиленил-N-ацетиламинобензо-12-краун-4-эфиры **165a–д** циклизуются под действием KOH в спирте при 80°C в 5,6-индоло-12-краун-4-эфиры **166a–в, е** с одновременным элиминированием ацильной группы. Выходы индолокраун-эфиров составили 33–83%. Следует отметить, что такие краун-эфиры, содержащие гетероциклические остатки, могут служить эффективными молекулярными сенсорами катионов щелочных и щелочноземельных металлов [43].

Для выявления закономерностей циклизации функционально-замещенных арил(гетарил)ацетиленов, логическим шагом являлось изучение реакций субстратов, содержащих бинуклеофилы, которые существенно увеличивают вариabильность путей гетероциклизации. В качестве тако-

Схема 32.



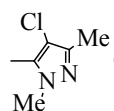
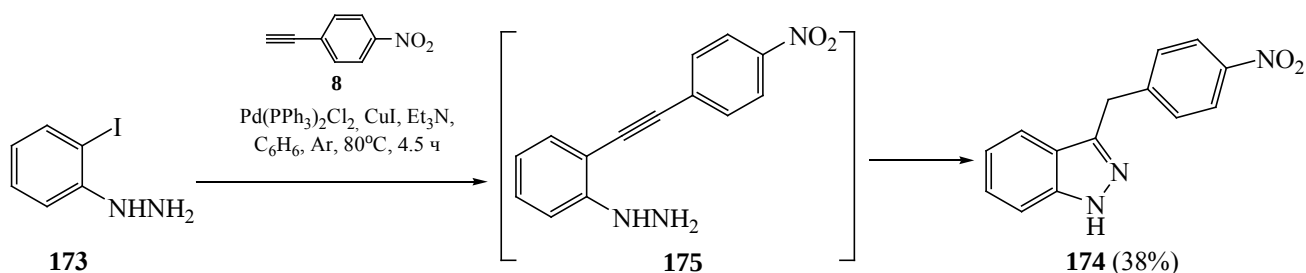
R = 4-NO₂C₆H₄ (**8**, **171a**, **172a**), 4-BrC₆H₄ (**168**, **171b**, **172b**), 2-Me-пирид-5-ил (**169**, **171в**, **172в**),  (**170**, **171г**, **172г**).

Схема 33.



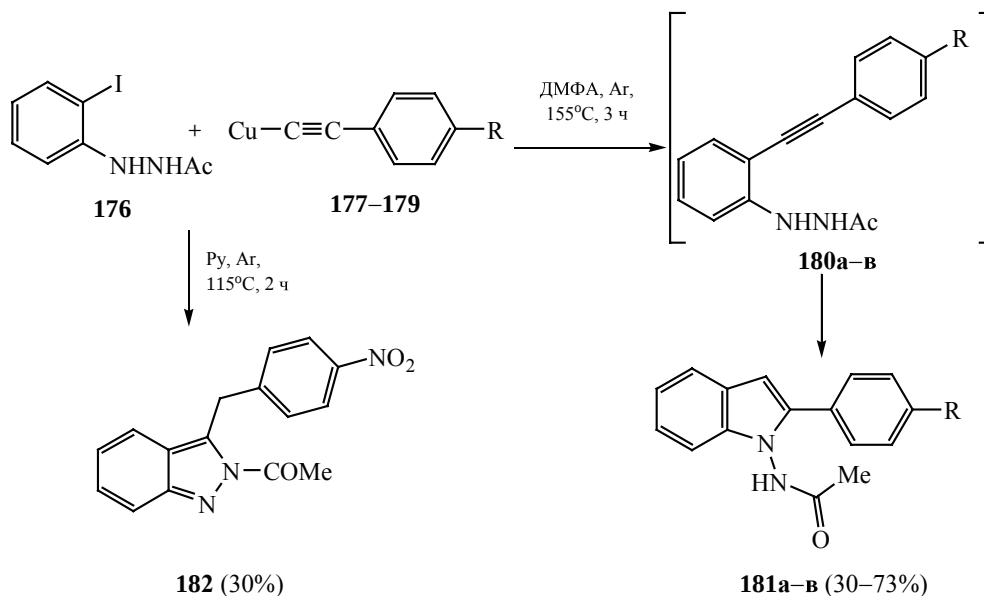
го бинуклеофила была выбрана гидразиногруппа [79]. Изучение циклизации (2-алкиниларил)гидразинов представляется весьма перспективным, ввиду наличия двух нуклеофильных центров и двух атомов тройной связи, по которым может происходить атака атомов азота. Попытка получения целевых 2-алкиниларилгидразинов путем конденсации *o*-хлортолана и 2-хлор-5-нитротолана с гидразином в кипящем *n*-бутаноле в течение 36 и 60 ч соответственно не приводила к успеху: возвращались исходные толаны. В связи с этим, синтез алкиниларилгидразинов был осуществлен кросс-сочетанием 2-галогенарилгидразинов с терминальными ацетиленами.

Кросс-сочетанием 3-иод-4-хлорнитробензола **167** с алкинами **8**, **168–170** в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–NEt₃ были получены хлортоланы **171a–г** с выходами 65–84%. Гидразинолиз последних приводил к региоселективной циклизации – атаке концевой аминогруппы по α-углеродному атому связи C≡C с образованием 3,5-дизамещенных 1*H*-индазолов **172a–г** (65–88%), причем минуя интермедиат **A** (схема 32).

Образование пиразольного, а не пиррольного цикла объясняется большей нуклеофильностью терминального атома азота гидразиногруппы и поляризацией связи C≡C, обусловленной согласованным влиянием акцепторного ацетиленового заместителя и донорной гидразиногруппы. Это новый метод синтеза 3-замещенных 1*H*-индазолов, однако у него есть ограничение, связанное с необходимостью использовать как алкины, так и иодпроизводные только с акцепторными заместителями.

В качестве альтернативного пути синтеза (2-этиниларил)гидразинов предложена конденсация (2-иодарил)гидразинов с 1-алкинами [79], что позволило бы не только выделить интермедиаты в свободном виде, но и получить (этиниларил)гидразины как с акцепторными, так и с донорными группами, а затем изучить роль внутренних (природа заместителей) или внешних параметров (условие реакции) на направление циклизации. Однако в стандартных условиях реакции Сонгаширы [Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–NEt₃, 80°C] между (2-иодфенил)гидразином **173** и *n*-нитрофенилацетиленом **8**

Схема 34.



R = H (**177**, **180a**, **181a**), 4-OMe (**178**, **180b**, **181b**), 4-NO₂ (**179**, **180v**, **181v**).

образуется 3-замещенный индазол **174** с выходом 38% (схема 33).

Выделить ожидаемый интермедиат **175** не удалось. Во избежание циклизации была введена ацильная защита аминогруппы для понижения ее нуклеофильности, а каталитический метод был заменен на ацетиленидный (метод Кастро). Кросс-сочетание иодида **176** с фенил- (**177**), 4-нитрофенил- (**178**) и 4-метоксифенилацетиленидом меди (**179**) в ДМФА при 155°C вместо ожидаемых интермедиатов **180a-v** приводило к 2-замещенным индолам **181a-v** с выходами 30–73% (схема 34).

Проведение реакции **176** с ацетиленидом **177** в пиридине привело к изменению направления в сторону образования 2*H*-индазола **182** (30%). Такой результат можно объяснить образованием более сильного нуклеофила (N-аниона) из кислой группы MeCONH в присутствии основания (Py) (схема 34).

Таким образом, циклоконденсация 2'-(2-иодфенил)ацетогидразида **176** с 4-нитрофенилацетиленидом **177** в пиридине приводит к 2*H*-индазолу **182**, а в ДМФА не зависимо от характера заместителя в арилацетиленидах меди – к 2-замещенным индолам **181a-v**, что является новым методом синтеза этих соединений.

Несомненный фундаментальный интерес представляют вицинальные гидразиды арил(гетарил)-карбоновых кислот, так как введение группы C=O между гидразиновым фрагментом и ароматическим кольцом увеличивает варибельность направлений циклизации. В качестве субстратов были выбраны гидразиды *виц*-алкинилбензойной и -пиразолкарбоновой кислот. Результаты систематического изучения реакционной способности этих соединений представлены в работах [80–86]. Более ранние работы по изучению гетероциклизации ацетиленовых производных ароматических гидразидов были систематизированы в нашем обзоре [27].

Для гидразидов арил(гетарил)карбоновых кислот можно ожидать образования, как минимум, четырех соединений [81] (схема 35).

Многообразие ожидаемых продуктов связано с тем, что в циклизации могут участвовать как интернальный («амидный»), так и терминальный («аминный») атом азота при атаке по тройной связи. В первом случае это может приводить к 5-экзо-*диг*- либо 6-эндо-*диг*-циклизации, во втором – к образованию 6-экзо-*диг*- или 7-эндо-*диг*-продуктам. Изучение закономерностей конкуренции между этими процессами важно как с

Схема 35.

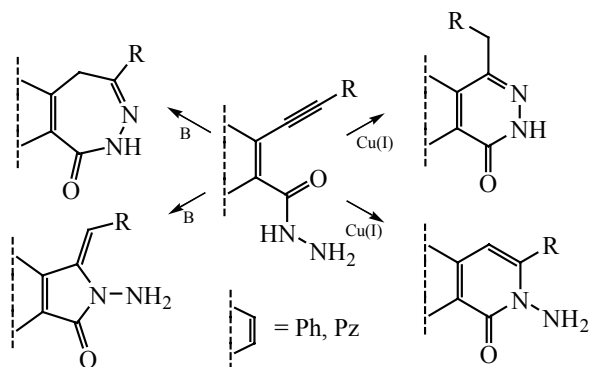
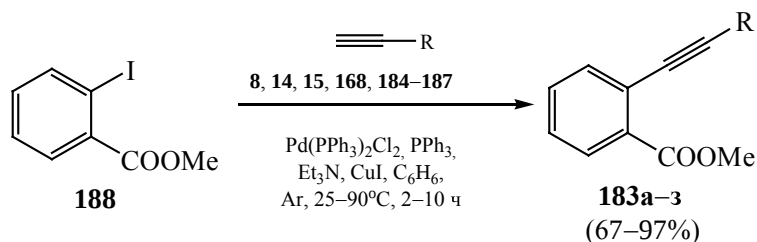


Схема 36.



R = 4-NO₂C₆H₄ (**8**, (**183a**), 4-OMeC₆H₄ (**14**, **183б**), C(CH₃)₂OH (**15**, **183в**), 4-BrC₆H₄ (**168**, **183г**), *n*-C₄H₉ (**183д**, **184**), 1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил (**183е**, **185**), C₅H₄N (**183ж**, **186**), 4-(CH₃)₂N-C₆H₄ (**183з**, **187**).

фундаментальной, так и с практической точки зрения. Так, 4-гетарил-1(2*H*)-фталазины – это эффективные противоастматические препараты и бронходилатирующие агенты [87, 88], тогда как бензопиридазины применяются в качестве антагонистов гормонов для лечения ожирения и диабета [89].

Исходные эфиры *o*-этинилбензойных кислот **183а–з** получены реакцией метиловых эфиров *o*-иодбензойных кислот с соответствующими 1-алкинами **8**, **14**, **15**, **168**, **184–187** в системе Pd(PPh₃)₂Cl₂–CuI–NEt₃ с выходами 67–97% [80–82] (схема 36).

Взаимодействие этинилбензоатов **183а–д** с гидразингидратом в этаноле показало существенное различие как в реакционной способности, так в направлении реакции. Только в случае донорных заместителей можно выделить промежуточные гидразиды **189г**, **д** (70–85%). Нагревание других этинилбензоатов **183а–в** с гидразингидратом в

этаноле приводит непосредственно к продуктам циклизации **190а–в** 67–90% [80, 81] (схема 37).

Однако при проведении реакции алкинилгидразидов с донорными заместителями **189г**, **д**, но при использовании более сильного основания (KOH) результат оказался неожиданным: впервые для производных бензойной кислоты образовался ожидаемый шестичленный N-аминолактам **191** через 6-*эндо*-циклизацию (75%) (схема 38).

Интересно, что производное **189д** образует другой тип 6-членного гетероцикла – «аномальный» продукт 6-*экзо*-циклизации **192** (схема 38). Ниже представлен возможный механизм перегруппировки (схема 39).

На первом этапе сильно поляризованная карбоильная группа атакуется внешним нуклеофилом. Последующий распад тетраэдрического интермедиата сопровождается разрывом связи C–N, раскрытием цикла и образованием винилгидразина. В отличие от гидразина-реагента промежуточный

Схема 37.

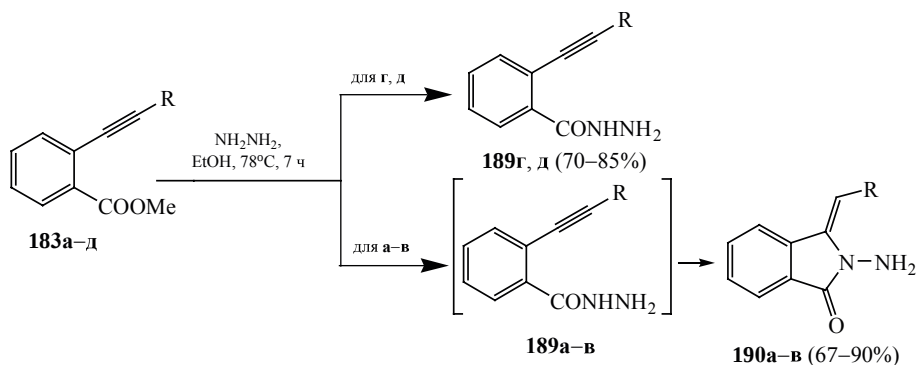
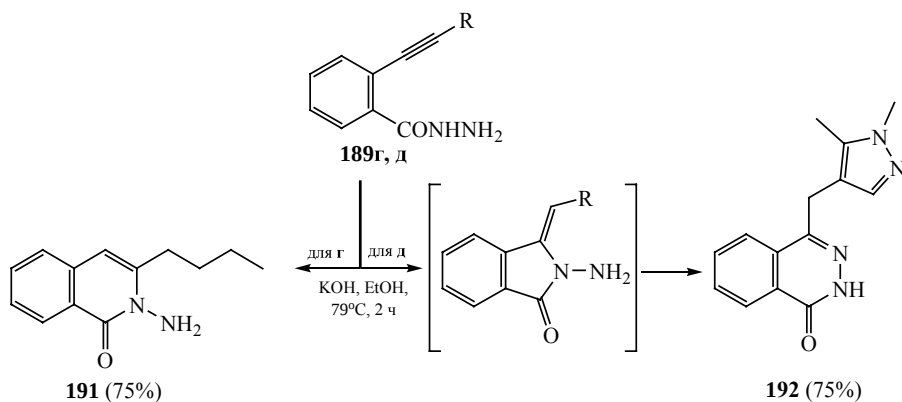


Схема 38.



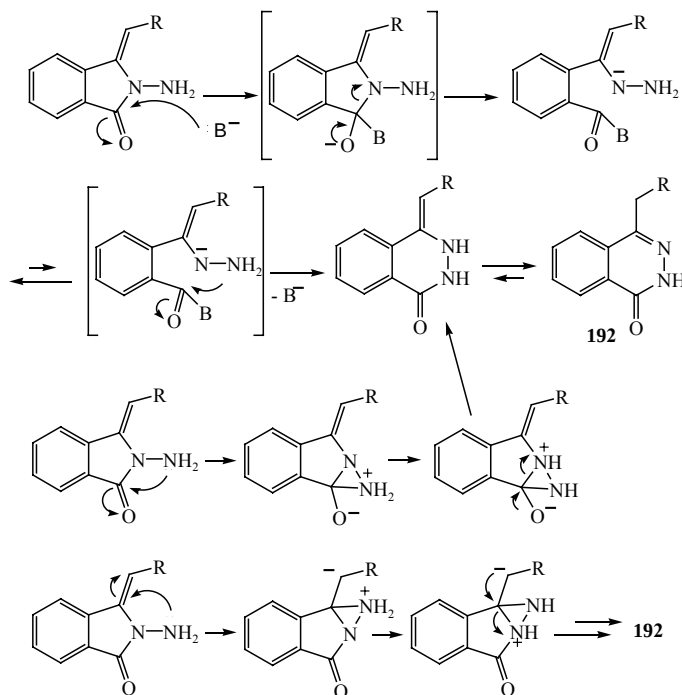
гидразин должен иметь относительно небольшую разницу в основности между внутренним и внешним атомом азота. Схожая стабильность двух конъюгированных азотных оснований должны обеспечивать выравнивание их основности через перенос протона на внутренний атом азота с последующей 6-экзо-триг-циклизацией, приводящей к 6-членному конечному продукту **192** (схема 39).

Найденная рециклизация γ -N-аминолактамов в бензодиазины при действии KOH ранее была неизвестна. Можно полагать, что такая изомеризация может служить удобным синтетическим подходом к фармакологически важным фталазионам [90].

Следует отметить, что циклизация всех позиционных изомеров гидразидов *виц*-ацетиленилпи-

разолкарбоновой кислоты в основных условиях, всегда приводили к 6-членным N-аминолактамам [84, 86]. Эти различия в направлении и возможность циклоизомеризации побудили нас исследовать эту реакцию и связанные с ней процессы с помощью квантово-химических расчетов, чтобы понять природу факторов, определяющих 5-экзо-, 6-эндо- и 6-экзо-маршруты. Расчеты были выполнены с использованием программного обеспечения Gaussian 03 [91] с геометриями и энергиями, полученными на уровне B3LYP/6-31+G(d,p) теории [92] (подробный анализ приведен в работе [81]). Выявлено, что наиболее важными факторами, ответственными за образование трех разных семейств гетероциклов (пиррол, пиридин, пиридазин) из одного и того же общего класса прекурсоров, связаны с тремя факторами:

Схема 39.



(а) относительной стабильностью анионов на двух соседних азотных атомах в гидразидах и винилгидразидах (термодинамический контроль),

(б) величиной барьеров для альтернативных циклизаций (кинетический контроль),

(в) относительной стабильностью циклических промежуточных и конечных продуктов и их взаимосвязь со стереоэлектронными эффектами (подробности описания расчетов в работе [81]).

Таким образом, циклизация гидразидов *о*-ацетиленилбензойных кислот в основных условиях может быть направлена по трем альтернативным путям в зависимости от внешних факторов и природы заместителей в ацетиленовой части. Алкильные группы в алкиновом фрагменте способствуют замыканию по 6-*эндо-диг*-пути, тогда как арильные заместители в значительной степени приводят к 5-*экзо-диг*-маршруту. Синтетическая значимость открытых реакций дополняется возможностью путем перегруппировки 5-*экзо*-продукта в диазиноновые соединения. Обнаруженные тенденции позволяют избирательно преобразовывать общий прекурсор в бензопирролидоны, бензопиридазоны или бензодиазины – три многообещающих биологически активных класса гетероциклов [80, 82].

Полученные результаты побудили нас сравнить особенности катализируемой основаниями циклоизомеризации ацетиленилбензойной кислоты с аналогичными 5-членными производными пиразолкарбоновых кислот, где можно ожидать других путей циклизации с учетом меньшего размера пиразольного цикла по сравнению с 6-членными производными [83–85].

И нуклеофильность гидразидогруппы, и электрофильность тройной связи заметно зависят от их положения в пиразольном кольце, и это может повлиять на состав конечных продуктов циклизации и даже возможность ее протекания, поэтому было проведено систематическое исследование гетероциклизации соединений с различными расположениями взаимодействующих групп в кольце. Как 3- (193), так и 4-иодпроизводные (194) пиразола успешно сочетались с ацетиленидами меди 177, 178 и 195 в кипящем диметилформамиде. Выходы соответствующих ацетиленов 196а–в и 197а–в составляли 60–80 и 66–80% (схема 40) соответственно [84].

Циклизация гидразидов 198а–в в этаноле (7–10 ч) в присутствии основания (гидроксида калия) приводит к δ -N-амиолактамам 200а–в с выхода-

Схема 40.

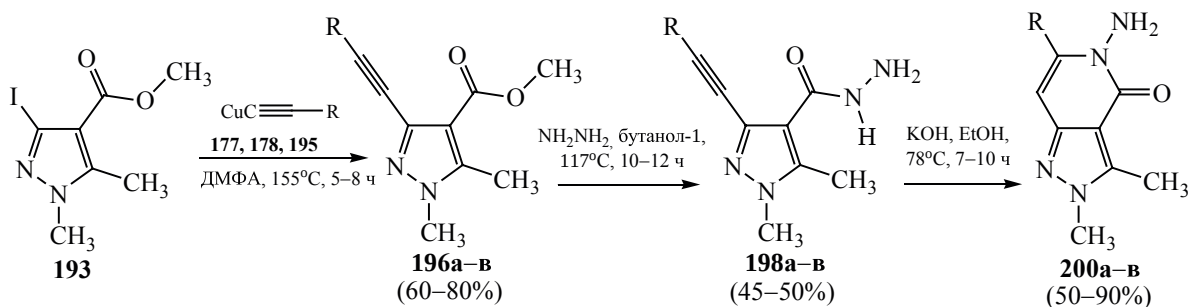
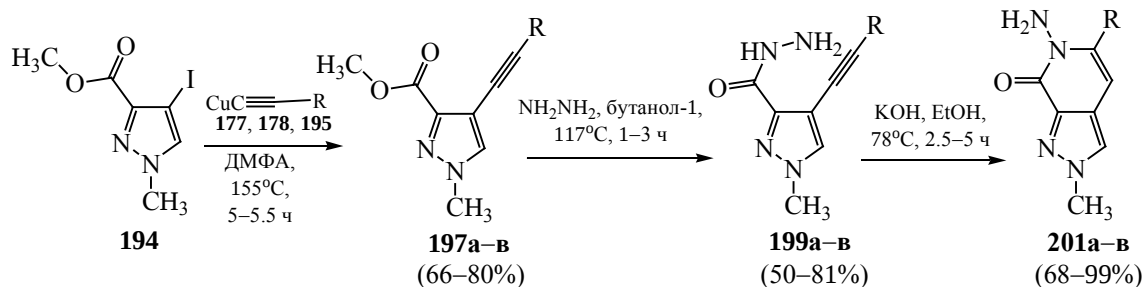
R = Ph (а), 4-MeOC₆H₄ (б), CH₂OC₆H₄ (в).

Схема 41.

R = Ph (а), 4-MeOC₆H₄ (б), CH₂OC₆H₄ (в).

ми 50–90%. Исходные гидразиды **198a–в**, **199a–в** получали гидразинолизом соответствующих эфиров пиразолкарбоновых кислот гидразингидратом в кипящем бутаноле. Для гидразидов **199a–в** время реакции составило 1–3 ч, (50–81%), а для гидразидов **198a–в** – 10–12 ч, (45–50%) (схема 41).

Циклоизомеризация гидразидов с противоположным расположением тройной связи и гидразидного фрагмента в цикле **199a–в** происходит аналогичным образом (2.5–5 ч). Выходы δ-N-аминолактамов **201a–в** составили 68–99% (схема 41).

В основной среде наиболее кислый NH-фрагмент амидогруппы будет депротонироваться с образованием N-аниона, который, в свою очередь, атакует β-углерод тройной связи. Очевидно, что в нейтральных условиях внутренний атом азота гораздо менее нуклеофилен, чем концевая аминогруппа.

Представляло интерес выяснить, направление циклоизомеризации гидразидов под действием солей меди в нейтральных условиях. При изучении циклизации гидразидов **198a–в** и **199a–в** в ней-

тральных условиях в присутствии хлорида меди(I) в кипящем диметилформамиде получены неожиданные результаты. Оба типа гидразидов превращались в N-аминолактамы **200a–в** (2–8 ч, 20–60%) и **201a–в** (1–1.5 ч, 45–75%) (схема 42), которые были получены также действием гидроксида калия в этаноле. Трудно предположить, что конечные продукты в случае с хлоридом меди являются результатом прямого воздействия на тройную связи амидным атомом азота (менее основного, чем аминный атомазота).

Очевидно, в нейтральных условиях амидный атом азота гораздо менее нуклеофилен, чем атом азота аминогруппа. Вероятно, образование пиразолопиридоны **201** связано с рециклизацией первоначально образующегося диазепиона (схема 43).

Аналогичным образом действуют и другие катализаторы: ацетиленид меди(I), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, бромид никеля и тригидрат бромида никеля(II) (при 80°C). Во всех случаях продуктом гетероциклизации соединения **199a** был N-аминолактама **201a** (схема 43).

Схема 42.

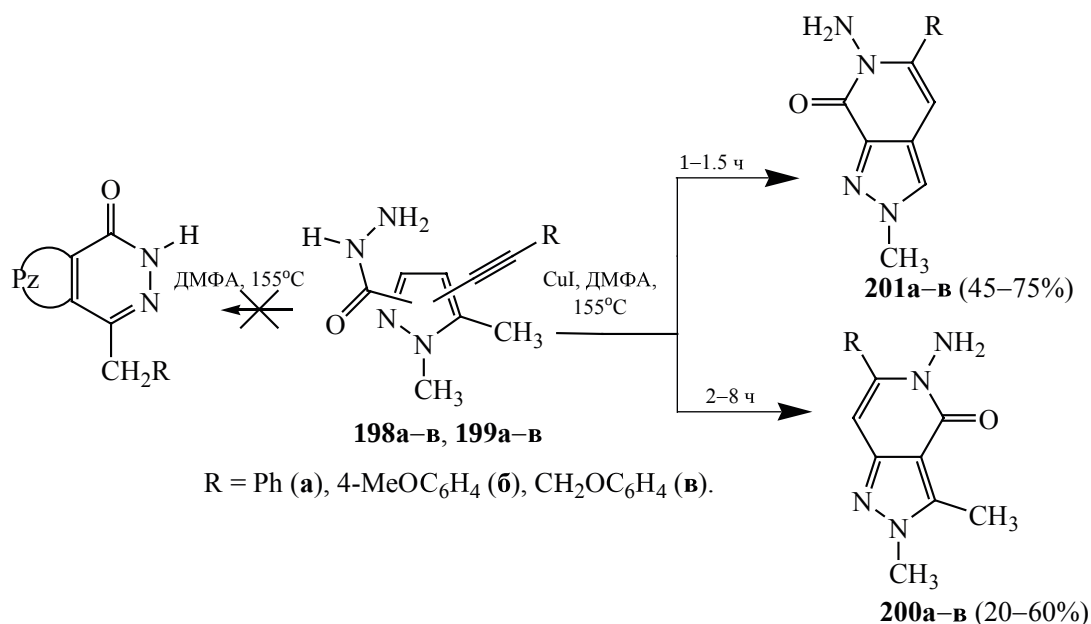
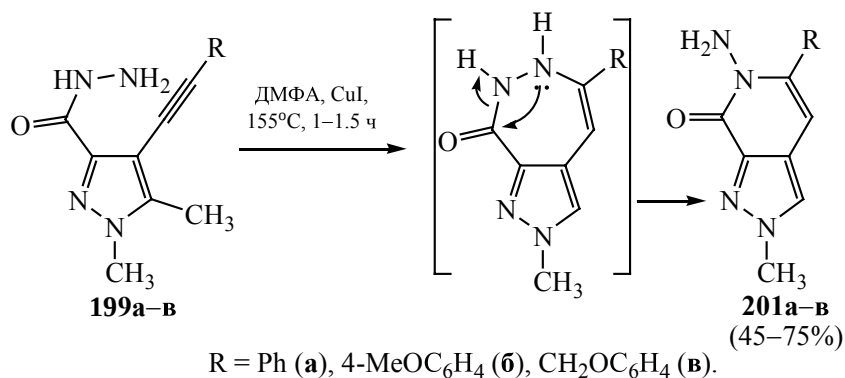


Схема 43.



Как показано выше, для анионных циклизаций бензойных гидразидов конкуренция между 5-экзо- и 6-эндо-циклизациями контролируется природой алкинового заместителя. Эти наблюдения побудили нас сравнить особенности катализируемой основанием циклоизомеризации гидразидов ацетиленилпиразолкарбоновой кислоты с другим расположением тройной связи и гидразидной группы [83].

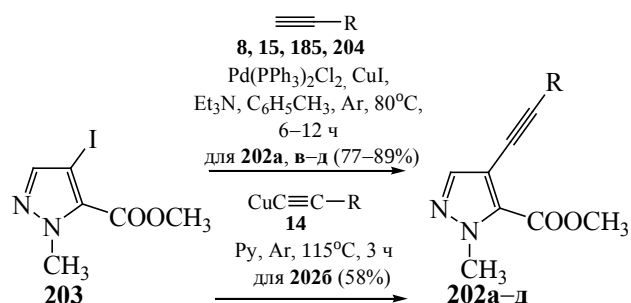
Исходные метиловые эфиры *виц*-ацетиленилпиразолкарбоновых кислот **202a, в–д** получены конденсацией 4-иод-1*H*-пиразола **203** с 1-алкинами в стандартных условиях реакции Соногаширы

(52–89%) или методом Кастро (**202б**, 58%) [82, 83] (схема 44).

Получение гидразидов с другим расположением функций в пиразольном цикле проводили нагреванием соответствующих эфиров с гидразингидратом в кипящем этаноле. Следует отметить, что во всех случаях для эфиров пиразолкарбоновых кислот наблюдалось исключительное образование открытых форм гидразидов **205a–д** (73–89%), а не циклических, как это имело место для их бензольных аналогов, в большинстве случаев [82].

Гетероциклизацию проводили кипячением гидразидов **205a–д** в этаноле в присутствии КОН.

Схема 44.



$\text{R} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**8, 202a**), $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**14, 202e**), $(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ (**15, 202b**),

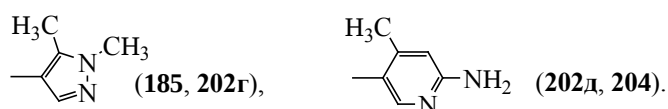
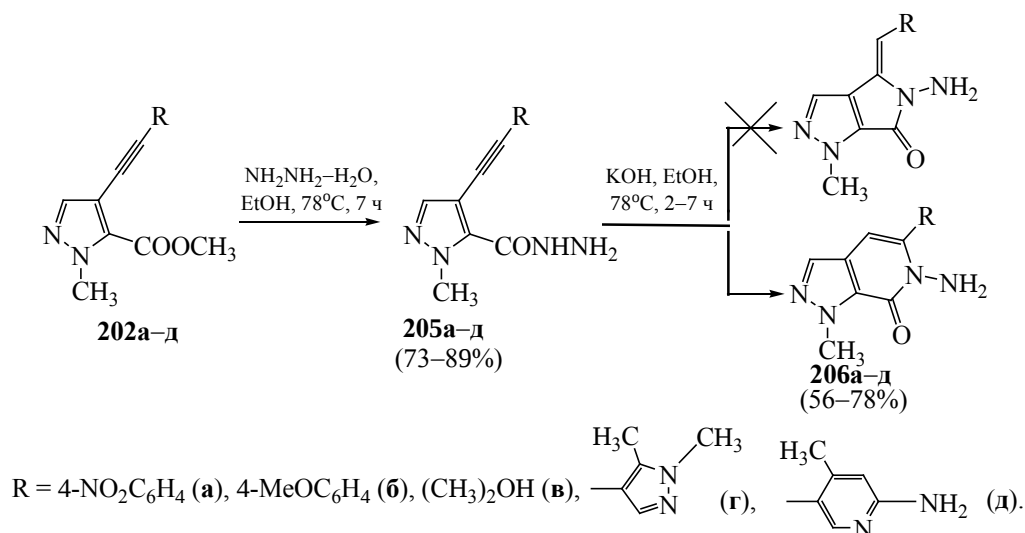


Схема 45.



Реакция завершалась через 2–7 ч. Алкины с акцепторными заместителями были немного более реакционноспособны, но в каждом случае реакция приводила к образованию 6-эндо-диг-продуктов – N-аминолактамов **206a–д** (56–78%) (схема 45).

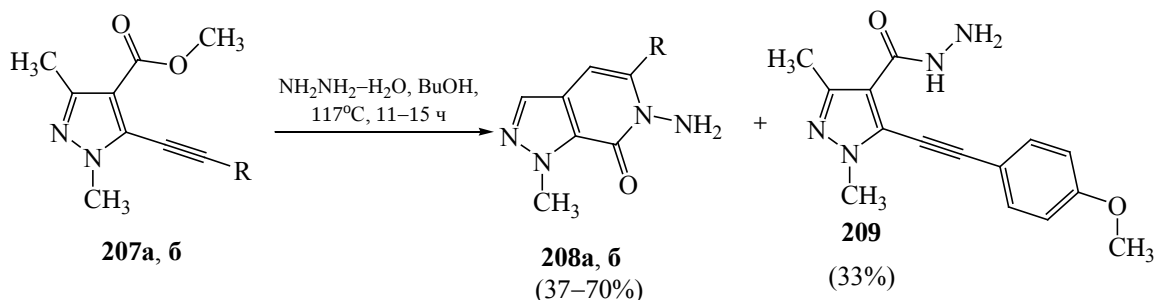
Исключительное образование 6-эндо-продукта из нитрозамещенного алкина предполагает, что реакция протекает под термодинамическим контролем (подробное описание квантово-химических расчетов см. в работе [83]).

Таким образом, независимо от природы заместителя в алкине, гидразиды этилпиразолкарбо-

новой кислоты претерпевают региоселективную 6-эндо-диг-циклизацию с образованием пиразоло[3,4-с]пиридин-7-онов – азольных аналогов фталазина, соединений, которые относятся к классу с многообещающей анальгетической активностью [93].

Учитывая anomalous поведение гидразида алкилпиразолкарбоновых кислот под действием солей меди, а также, что нуклеофильность тройной связи существенно зависит от ее положения в пиразольном кольце, и что это может повлиять на ход циклизации, нами изучена реакция гидразидов

Схема 46.



R = Ph (**a**), 4-OCH₃C₆H₄ (**б**).

207a, б. Особенностью этих изомеров является наличие ацетиленового заместителя в положении 5 кольца с самой низкой электронной плотностью, а гидразидной группы в положении 4 с самой высокой электронной плотностью [85].

Изучение гидразиолиза метилового эфира 1,3-диметил-5-фенилэтинил)пиразол-4-карбоновой кислоты **207a**, показало, что даже в условиях получения гидразида (кипчение 11 ч с 80%-ным раствором гидразингидрата в бутаноле) приводил к продукту циклизации **208a** (N-аминопиридо-ну) с выходом 52% (схема 46). С другой стороны, гидразиолиз (15 ч) метилового эфира 1,3-диметил-5-(*n*-метоксифенил)этинилпиразол-4-карбоновой кислоты **207б** давал смесь открытого гидразида **209** (выход 33%) и продукта циклизации – N-аминопиридо-на **208б** (выход 37%), как следствие большей нуклеофильности положения 5 пиразольного цикла (схема 46).

Для повышения выхода соединения **208б** (70%) необходимо кипчение гидразида **207б** в присутствии гидроксида калия в этаноле.

Неожиданный результат был получен при циклизации гидразида **209** в присутствии CuCl [85] (схема 47).

Кипчение гидразида **209** в присутствии CuCl в диметилформамиде (4 ч) приводило к бис(пиразоло[4,3-*d*][1,2]дiazепинону) **210** (выход 50%). Механизм образования соединения **210** не выяснен, но, вероятно, он связан с окислительным процессом, протекающим с участием соли меди. Структура бис(пиразоло[4,3-*d*][1,2]дiazепинона) **210** надежно установлена по аналитическим и спектральным данным, а также методом РСА.

Таким образом, реализованы все четыре предполагаемые пути циклизации на основе *виц*-алкинилгидразидов пиразолкарбоновой кислоты. Направление реакции зависит от взаимного расположения ацетиленовых и ацилгидразиногрупп, структуры заместителей и природы конденсирующего средства.

На основе результатов исследования реакционной способности вицинальных ацетиленовых производных бензольных и пиразолкарбоновых кислот можно сформулировать два стратегических подхода к селективному получению 5-экзо- или 6-эндо-продуктов в анионных циклизациях путем изменения природы заместителей при тройной связи (схема 48).

Неординарность полученных результатов в химии гидразидов *виц*-ацетилениларенов стимулировала нас продолжить систематическое и углубленное исследование по синтезу, изучению химических свойств в ряду и других субстратов с вициальным расположением тройной связи и других полифункциональных групп [84, 94–97].

Циклизации 2-алкинилфенилгидроксамовых кислот до наших работ не были известны, и была далеко не ясна как сама возможность циклизации, так и ее направление – *эндо*- или *экзо*-маршруты процесса [94]. Исходные соединения получены из метил-2-бромбензоата **211a** сочетанием с соответствующими 1-алкинами **14**, **15**, **17**, **168**, **184**, **212–214** (схема 49) в стандартных условиях реакции Соногаширы: (Ph₃P)₄Pd, CuI при кипячении (3 ч) в смеси ТГФ–Et₃N, 1:3 (схема 36), выходы 2-алкинилбензоатов **183б–д**, **215a–г** составили 82–95% [94]. Позднее другая серия 2-алкинилбен-

Схема 47.

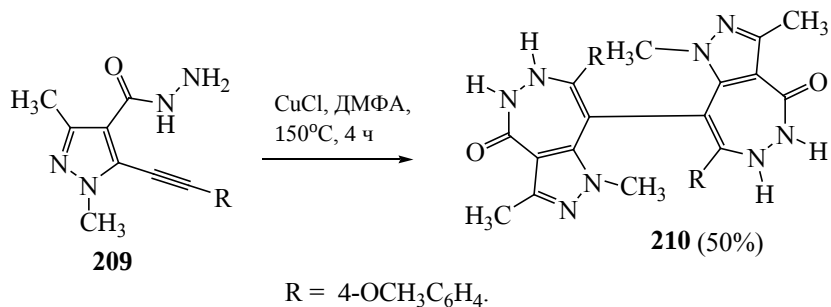


Схема 48.

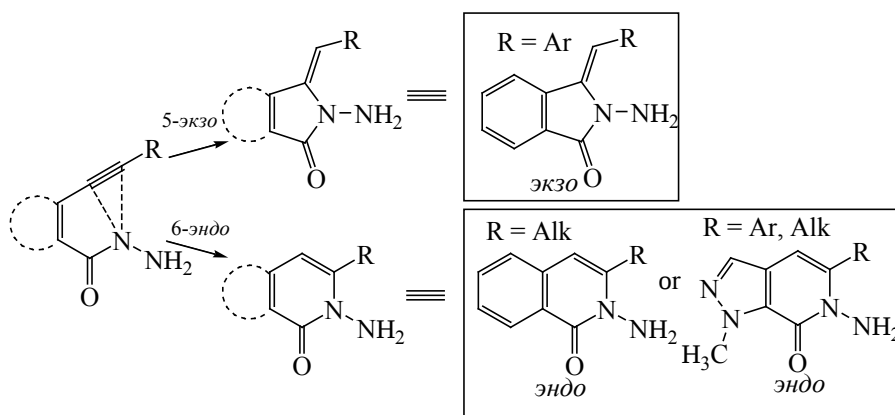
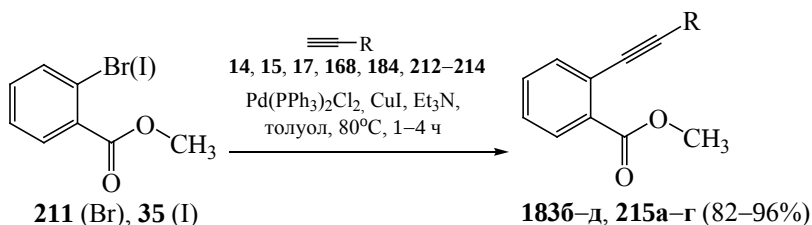


Схема 49.



$\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**14**, **1836**), $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ (**15**, **183в**), Ph (**17**, **215а**), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**168**, **183г**), $n\text{-C}_4\text{H}_9$ (**184**, **183д**), CH_2OH (**212**, **215б**), CHCH_3OH (**213**, **215в**), 2-тиенил (**214**, **215г**).

зоатов была получена аналогичным методом [96], исходя из метил-2-иодбензоата **35**, выходы целевых алкинов составили 83–96% [94, 96] (схема 49).

Преобразование таких алкинилэфиров в соответствующие гидроксамовые кислоты включает нагревание сложного эфира с гидроксиламином в метаноле в присутствии КОН [94] (схема 50).

Реакции фенильного (**215а**), пропаргильного (**215б**) и метилпропаргильного (**215в**) производных приводили непосредственно к продуктам 5-экзо-циклизации – (Z)-изоиндолонам **216а-в** с выходами 81, 65 и 60% соответственно. Напротив, при нагревании гексинильного (**183д**) и тиенильного (**215г**) производных с избытком гидроксилamina в метаноле в присутствии КОН образовыва-

Схема 50.

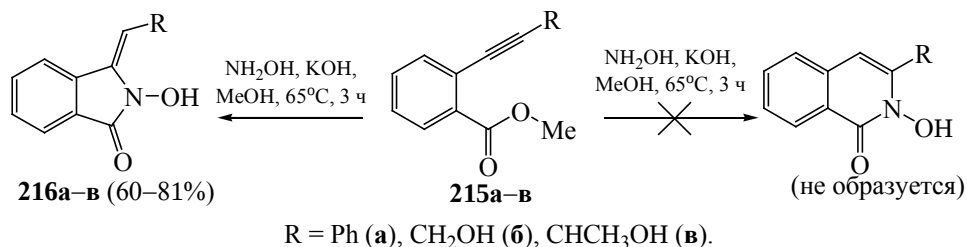
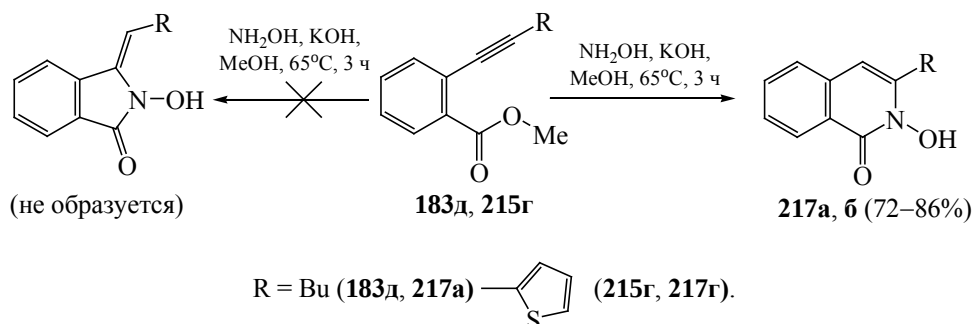


Схема 51.



лись 6-членные изохинолиноны **217а** (86%) и **217б** (72%) [94, 96] (схема 51).

Интересно, что в более мягких условиях (в отсутствие KOH) реакции этинилэфиров **183б–г** как с донорными, так и с акцепторными заместителями приводили селективно к 5-членным изоиндолонам **216б–г** [96] (схема 52).

Таким образом, найдено, что циклизация 2-(R -этинил)фенилгидроксамовых кислот предпочтительно идет по 5-экзо-*диг*-пути, ведущему к (*Z*)-2-гидрокси-3-(R -метилен)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-онам. С другой стороны, формирование 6-членных циклов (для бутил- и тинилпроизводных) требует дальнейшего изучения, включая квантово-химические методы, для более глубокого понимания тонких деталей этого типа циклизации. Результаты этих исследований могут быть полезны для селективного синтеза конденсированных гетероциклов заданной структуры.

Непредсказуемый результат был получен на примере триметилсилильного производного **215д**. После обработки алкина **215д** гидроксиламином аналогичным образом, единственным выделенным продуктом был бензоксазинон **218**.

Возможный механизм неожиданной реакции включает образование эфира гидроксамовой кислоты с последующей экзo-циклизацией в метилиденизоиндолон **219** с одновременным десилилированием. Далее таутомерия приводит к более стабильному нитрону **220**, который может перегруппироваться в продукт **218** через алкоксид оксазиридина **221** (схема 53).

Таким образом, найдено, что направление циклизации этинилгидроксамовых кислот в пользу *эндо*- или *экзо*-маршрута зависит от природы заместителя при тройной связи [96].

Учитывая различия в направлении циклизации гидразидов бензойной и пирозолкарбоновой кислот, представляло интерес изучить поведение пирозолгидроксамовых кислот. Исследование показало, что циклизация пирозолгидроксамовых кислот происходит в более мягких условиях (по сравнению с соответствующими гидразидами), так как вместо KOH можно использовать органическое основание – триэтиламин [86]. Синтез гидроксамовой кислоты **222** проводили кипячением соответствующего эфира с гидроксиламином в метаноле. Циклизацию фенильного производного

Схема 52.

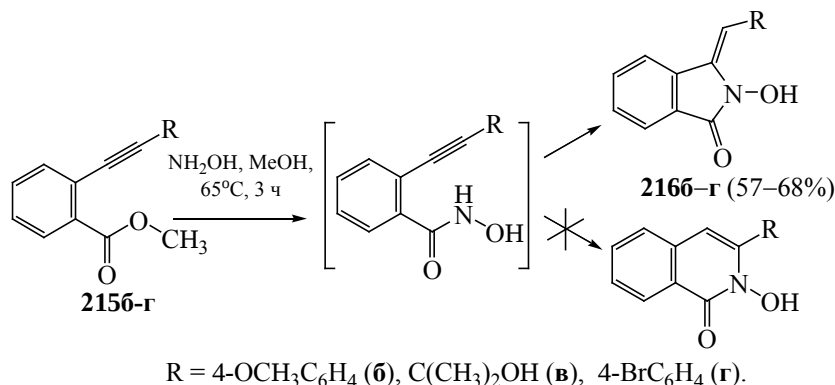
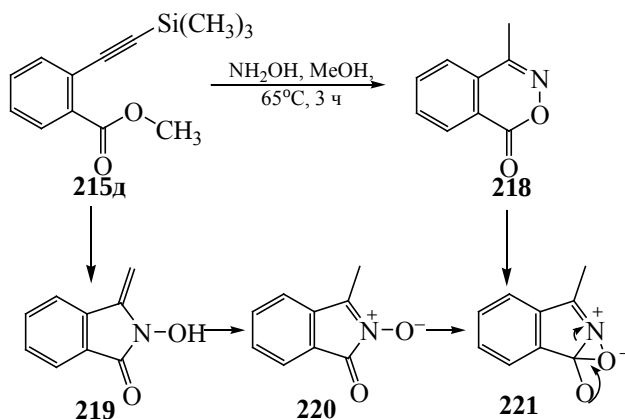


Схема 53.



гидроксамовой кислоты **222** осуществляли действием триэтиламина в кипящем бутаноле, выход N-гидроксилактама **223e** составил 50% (схема 54).

Феноксиметильное производное **222ж** циклизуется легче, чем фенильный аналог **222е**. В мягких условиях (даже в присутствии гидроксиламина) эфир **202ж** превращается в соединение **223ж** (44%). С другой стороны, для циклизации соединения **222е** требуется более сильное основание (триэтиламин). Возможно, это связано с противоположной поляризацией тройной связи под действием фенильной и феноксиметильной групп. Реакция соединения **222е**, проводимая в присутствии хлорида меди(I) в кипящем ДМФА (схема 54), хотя и приводит к 6-членному лактаму **224** (20%), однако при этом атом кислорода теряется в конечном продукте (схема 54).

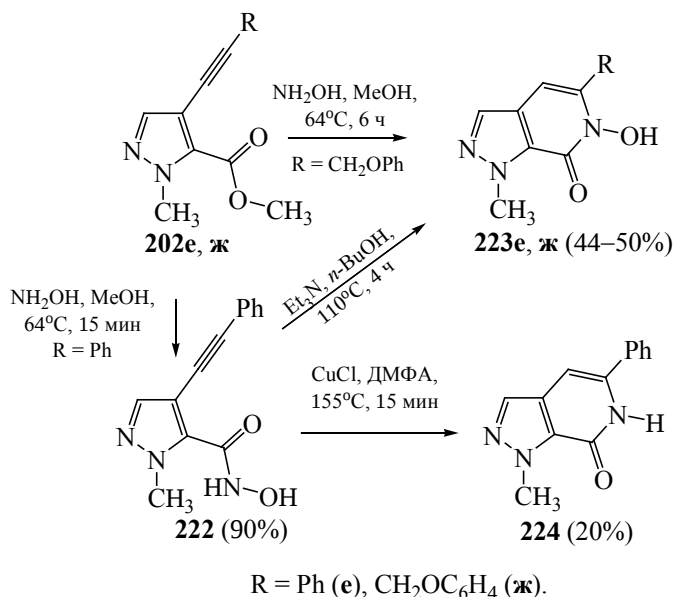
Таким образом, циклизация *виц*-ацетиленилпиразолгидроксамовых кислот под действием солей

меди(I) в диметилформамиде или с органическими основаниями в бутаноле или метаноле приводит к 5-замещенным пиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-онам и 5-замещенным 6-гидроксипиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-онам.

Как показано выше, направление циклоизомеризации *виц*-функционализированных ацетиленларенов зависит как от структуры субстрата (бензол или пиразол), так и от взаимного расположения ацетиленовой и другой функциональной группы. Эти факты побудили нас провести систематическое исследование циклизации двух позиционных изомеров – (4-ацетиленилпиразолил-3)- и (3-ацетиленилпиразолил-4)-гидроксамовых кислот [95].

Описание синтеза исходных метиловых эфиров алкинилпиразолкарбоновых кислот приведено в оригинальной статье [84]. Нагревание метиловых эфиров 1-метил-4-фенилэтинил- (**197a**) и 1-метил-4- (феноксиметилэтинил)пиразол-3-карбоно-

Схема 54.



вых кислот (**197в**) с избытком гидроксиламина в метаноле приводило к соответствующим 4-алкинилпиразол-3-гидроксамовым кислотам **225а** (95%) и **225б** (87%) (схема 55).

Действительно, другой результат был получен при попытке получить гидроксамовую кислоту путем взаимодействия метилового эфира 1,5-диметил-3-фенилэтинилпиразол-4-карбоновой кислоты **196а** с гидроксиламином в кипящем метаноле (схема 56) [95].

Для алкина **196а** наблюдалось образование продукта циклизации – 6-фенилпиразоло[4,3-с]-пиридин-4-она (**226а**, 44%), а также продукта гидролиза исходного эфира, т. е. 1,5-диметил-3-фенилэтинилпиразол-4-карбоновой кислоты **227** (27%). Феноксиметилэтинильное производное **196в** приводит только к 5-гидрокси-2,3-диметил-6-феноксиметил-2,5-дигидропиразоло[4,3-с]-пиридин-4-ону **226в**, (50%, схема 56) без выделения промежуточной гидроксамовой кислоты.

Выделение гидроксамовых кислот в случае соединений **225а, в** позволил изучить поведение фенилэтинильного (**225а**) и феноксиметилэтинильного (**225в**) производных как в нейтральных, так и в основных условиях гетероциклизации [95] (схема 57).

Показано, что гетероциклизация гидроксамовых кислот может проводиться в присутствии более слабого органического основания (Et_3N вместо KOH , как на схемах 54 и 57). Таким образом, циклоизомеризация гидроксамовых кислот **225а, в** происходит при их кипячении в бутаноле в присутствии Et_3N и приводит к образованию соответствующих N-гидроксилактамов **228а** (12 ч, 76%) и **228в** (3 ч, 54%), имеющих пиразоло[3,4-с]пиридиновый скелет.

Проведение реакции как в нейтральных условиях с использованием CuCl в кипящем ДМФА, так и в основных условиях, приводит к 6-членным аминоксилатам **229а** и **229в** (57 и 40%, схема 58).

Неожиданную потерю атома кислорода при азоте в конечных продуктах **229а** и **229в** можно объяснить таутомерным равновесием с последующей термической деоксигенацией таутомера **Б** по аналогии с потерей атома кислорода, которая имеет место для N-оксидов производных 2-имидазолина [49].

Таким образом, для всех позиционных изомеров ацетиленилпиразолгидроксамовых кислот как под действием оснований, так и под влиянием солей меди, всегда происходит формирование 6-членного пиридинового цикла. Это важное

Схема 55.

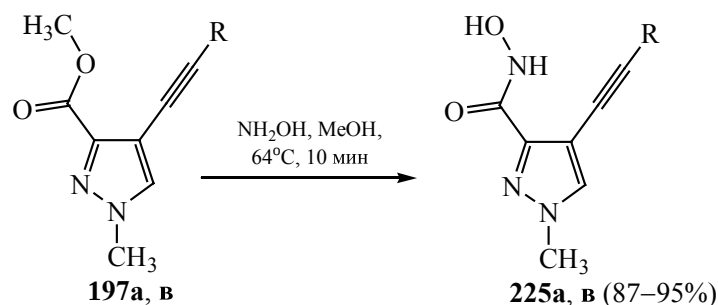
R = Ph (**a**), $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (**в**).

Схема 56.

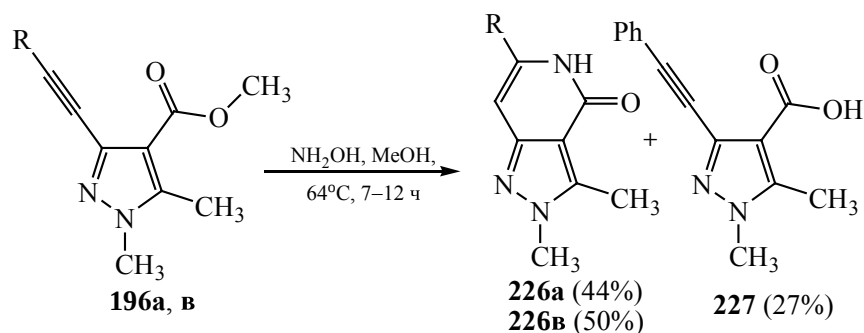
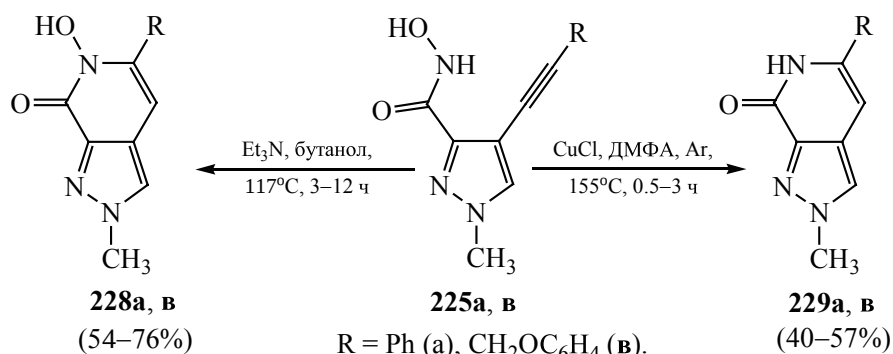
R = Ph (**a**), $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (**в**).

Схема 57.

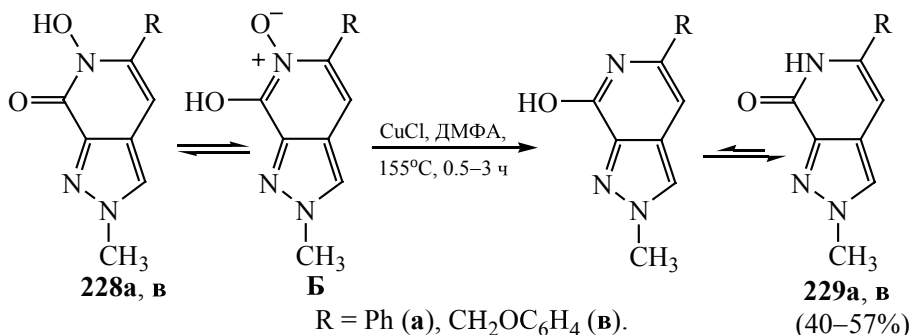


обстоятельство следует учитывать при планировании синтезов.

Рассмотренные выше реакции относятся к нуклеофильным циклизациям. Однако важную роль в химии ацетилена играют также электрофильные циклизации. К таковым относятся реакции вицинальных диазониевых солей 2-алкинил-9,10-ан-

трахинонов [77, 98, 99]. Эти субстраты являются удобными моделями для изучения электрофильных циклизаций, промотируемых нуклеофилами, а именно возможной селективности (или ее отсутствия) 5-экзо-диг- и 6-эндо-дин-маршрутов реакции. И с практической точки зрения, это направление представляется актуальным, так как алкинилантрахиноны – привлекательные субстраты

Схема 58.



при поиске новых синтетических биологически активных веществ. Они являются удобными прекурсорами при получении биоконъюгатов, т. е. молекул, сочетающих две или более фармакофорных групп. Важным свойством аннелированных 9,10-антрахинонов является способность интеркалироваться в цепи ДНК [100].

Первая попытка получения биогибридов **230**, содержащих 3 фармакофорных фрагмента: этинильный заместитель, антрахиноновое ядро и аннелированный с ним изоксазольный цикл, была безуспешной [77] (схема 59).

Неожиданный результат был получен уже при попытке проведения в стандартных условиях реакции Соногаширы и Кастро – взаимодействия 3-бром- (**231**) и 3-йодизоксазола (**232**) с фенилацетиленом **17** или с фенилацетиленом меди, вместо ожидаемых целевых алкинилантра[1,9-*cd*]-изоксазолов **230а, б**, продуктами реакции являлись нафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионы **233**, причем реакция протекает в одноконтурном режиме. Вероятно, процесс включает три последовательные стадии: Cu-промотируемое восстановительное раскрытие изоксазольного кольца, конденсацию образующегося *виц*-аминоидида с ацетиленом меди и присоединение NH₂-группы по связи C≡C алкина **234** на заключительной стадии.

Достигнуть поставленной задачи, получить 3-*R*-этинилантра[1,9-*cd*]изоксазолы, удалось альтернативным путем – применением азидов антрахинонов **235а–д** [98]. На первом этапе амино-9,10-антрахиноны **236а–е** диазотировали смесью нитрозилсерной и уксусной кислоты с

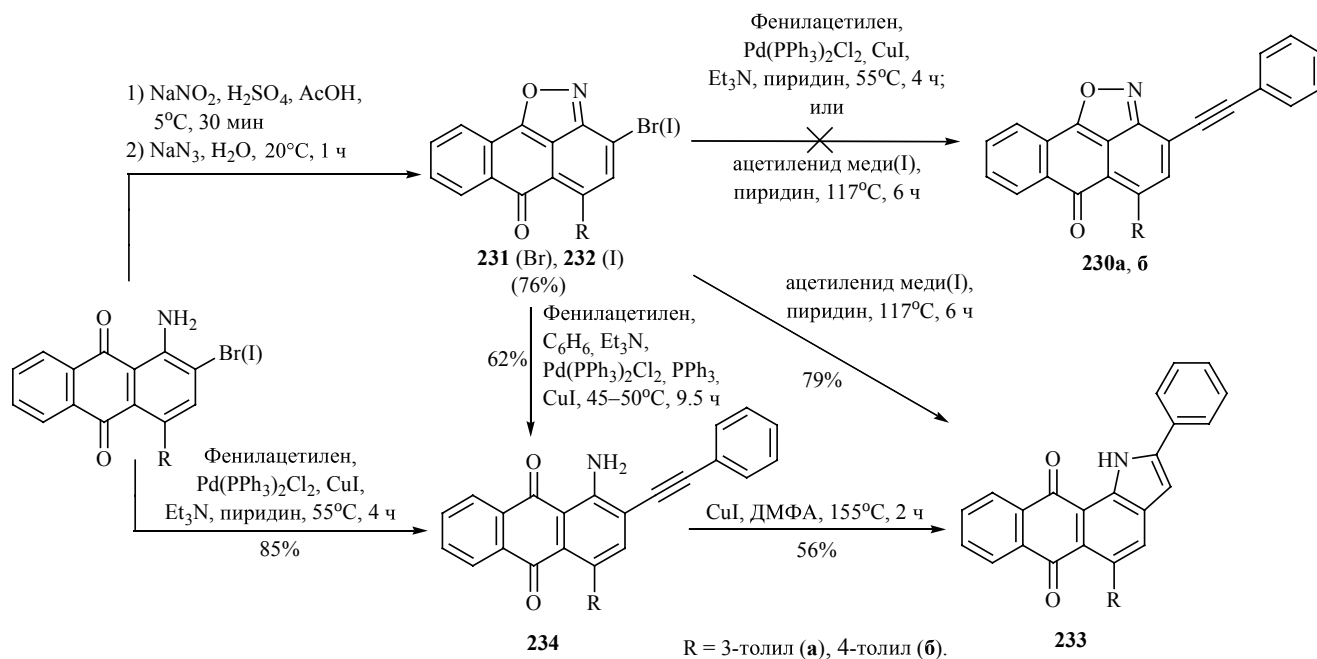
последующим действием NaN₃. Образовавшиеся азидо(алкинил)антрахиноны **235а–д** подвергали термической обработке (110°C), которая приводила к 3-этинил-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолам **237а–д** (5-экзо-*диг*-циклизация, схема 60).

Можно отметить, что реакция оказалась чувствительна к электронному влиянию заместителей. Например, субстраты с акцепторными заместителями при тройной связи циклизуются в изоксазолы с сохранением тройной связи. С другой стороны, циклизация алкина **236е** с *n*-метоксибензольной группой проходила с участием тройной связи, и приводила к образованию нафтоиндазола **238**, причем из двух возможных 5-экзо-*диг*- и 6-эндо-*диг*-циклизаций реализуется только первое направление. Заметим, что в классическом варианте синтеза по Рихтеру, напротив, процесс идет исключительно по 6-эндо-*диг*-маршруту [101].

Логическим завершением главы о реакционной способности *виц*-функционально-замещенных алкинил(гет)аренов является изучение циклизации диазониевых солей в ряду бута-1,3-диенов – многообещающих синтонов [102]. Это направление представляет несомненный интерес, так как при циклизации диазониевых солей в ряду бута-1,3-диенов можно ожидать большего числа возможных продуктов, в том числе образование их с участием обеих тройной связи.

Объектом изучения выбрана реакция Рихтера – циклизация солей *о*-(алка-1,3-диенил)арилдиазония, полученных диазотированием диацетиленовых производных анилинов. Предполагалось, что основным продуктом реакции должны быть ал-

Схема 59.



кинилциннолины, которые могут использоваться как противоопухолевые [103], противогрибковые [104], и антитромбоцитарные [105] препараты.

Синтез циннолинов впервые был осуществлен Рихтером путем диазотирования *o*-аминофенилпропиоловой кислоты и циклизацией с образованием 4-гидроксициннолин-3-карбоновой кислоты [101]. Позднее нами было показано, что циклизация *o*-этинилзамещенного арендиазония (реакция Рихтера) приводит не только к 4-гидроксициннолинам, но и к образованию 4-галоциннолинов [106].

Синтез исходных диацетиленовых ариламинов **240а-ж** был осуществлен в соответствии с методикой, описанной нами в работе [72]. Особенности диазотирования бутадиинов описаны в работе [102] (табл. 6). Проведение реакции в смеси Et_2O -гексан оказалось оптимальным для получения целевых 3-(алк-1-инил)-4-хлорциннолинов **240а-ж**.

Специфичное направление обнаруживают субстраты с акцепторными заместителями в бензольном ядре (COOMe , NO_2). В этом случае, помимо хлорциннолинов **241** образуются фуро[3,2*c*]циннолины **242** [102]. Образование последних является результатом внутримолекулярной циклизации соответствующих 3-алкинил-4-гидроксицинно-

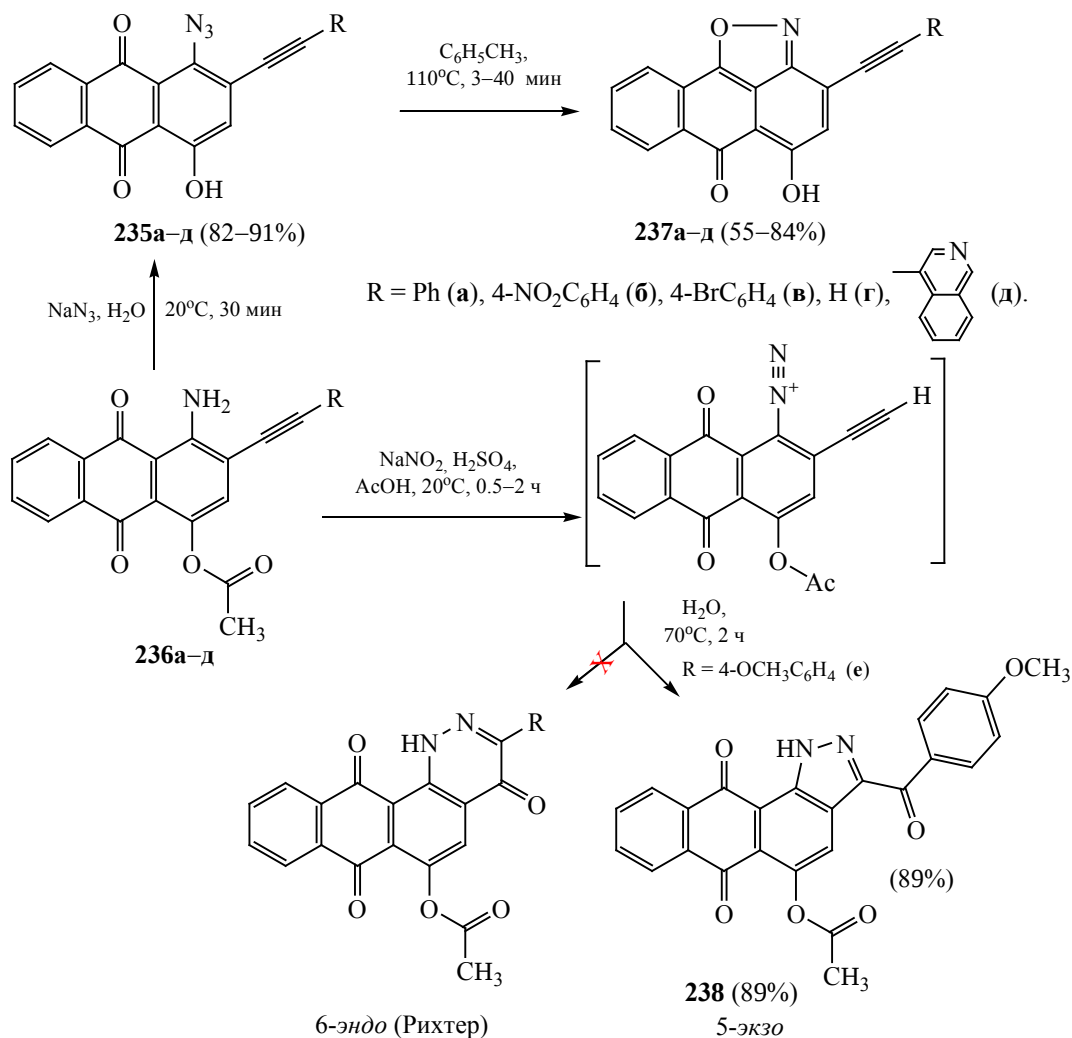
линов, которые образуются вследствие гидролиза 4-галоциннолинов в реакции [106].

Таким образом, впервые показано, что реакция Рихтера *орто*-(алка-1,3-диинил)арендиазониевых солей может служить методом синтеза 4-хлорциннолинов, содержащих в положении 3 этинильную группу, – соединений с высоким синтетическим потенциалом.

7. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ АРИЛ- И ГЕТАРИЛАЦЕТИЛЕНОВ С УЧАСТИЕМ N-, O- И S-НУКЛЕОФИЛОВ, ВКЛЮЧАЯ РЕАКЦИИ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ПОЛНЫМ РАСЩЕПЛЕНИЕМ ТРОЙНОЙ СВЯЗИ

Изучение закономерностей межмолекулярных гетероциклизаций арил- и гетарилацетиленов, поиск регио- и стереоконтролируемых процессов являются важными фундаментальными задачами при конструировании сложных молекул. Актуальность поиска основных принципов рациональных путей циклизации, известных как правила Болдуина, отмечена в обзоре И. Алабугина [14], в котором приводятся новые эмпирические данные, включая геометрические и орбитальные параметры моле-

Схема 60.



кул, а также стереоэлектронные эффекты. Рассмотрение закономерностей таких циклизаций актуально и с практической точки зрения.

Для направленного синтеза важных в фундаментальном и практическом отношении соединений часто используется СН-активация субстратов [5, 107]. α -Кетоацетилены – удобные субстраты для изучения факторов, контролирующих регио- и хемоселективность процессов [108]. Кроме того, в реакциях с нуклеофильными реагентами такие структуры склонны к легкой гетероциклизации. В связи с вышеизложенным, нами предпринято изучение реакции α -ацетиленовых кетонов с этилендиамином [109–111]. Серия субстратов **243a–z**

была получена конденсацией ароилхлоридов **244–247** с 1-алкинами [109] (табл. 7).

Аналогичным способом были получены кетоацетилены **250** и **251**, у которых в ацильном фрагменте присутствуют три электронодонорные метоксигруппы (схема 61).

Чтобы подтвердить общность этой фундаментально значимой реакции, а также выяснить влияние электронных и стерических факторов, нами выбраны субстраты, содержащие в алкиновой части 5-членные π -электроноизбыточные гетероциклы (пиразол, пиррол) и 6-членный акцепторный n -бромфенильный остаток [111].

Таблица 6. Выходы продуктов кросс-сочетания **241**, **242**

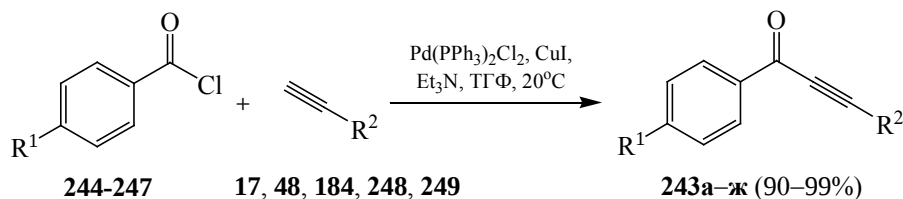
Субстрат 240	R^1	R^2	R^3	Выход, %	
				241	242
а	C_8H_{17}	H	H	54	—
б	$C_{10}H_{21}$	H	H	34	—
в	C_8H_{17}	H	Br	27	—
г	C_8H_{17}	H	Me	28	—
д	C_8H_{17}	Br	Me	33	—
е	C_8H_{17}	H	COOMe	15	27
ж	C_6H_{13}	H	NO_2	3.5	12

Кетоацетилены **252a** и **252б** были получены этилированием N-метил- и N-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндолов **253a** и **253б** соответственно с бензоилбромацетиленом **254** в присутствии K_2CO_3 [111] (схема 62).

Найдено, что реакция алкинилкетонс с этилендиамином носит сложный характер [109]. Первая стадия (межмолекулярная реакция Михаэля) протекает мягко при комнатной температуре в ТГФ (образование аддукта **255**). Даже после 16 ч кипячения в ТГФ (65°C) аддукт Михаэля **255** оставался без изменений. Затруднение повторного присоединения второй аминогруппы можно отнести к дезактивирующему влиянию донорной аминогруппы на электрофильность двойной связи. Поскольку внутримолекулярное присоединение происходит медленно, то имеет место межмолекулярная реакция аддукта **255** со второй молекулой кетоалкина **243** с образованием продукта **256**. Интригующим результатом является более глубокое каскадное превращение, происходящее только после увеличения температуры реакции. В этом случае наблюдается образование продуктов фрагментации ретро-Манниха **257–260** и **261**. При 125°C (реакцию проводили в виале) идет более полная конверсия (табл. 8).

В этом процессе важна роль поляризации π -системы, которая иллюстрируется контрастирующим влиянием введения атома фтора в молекулу. Так, введение фтора в алкиновый остаток ускоряет конверсию (~90% при 110°C через 3 ч), тогда как такое же замещение на карбонильном фрагменте снижает реакционную способность: образуется 58% циклического продукта даже через 12 ч при той же температуре.

На основании экспериментальных и теоретических данных можно предложить механизм этого процесса. Наиболее быстрой, стадией является межмолекулярное присоединение аминогруппы по Михаэлю, а внутримолекулярное присоединение второй аминогруппы по 5-экзо-триг-маршруту протекает медленнее. Эта и заключительная стадия фрагментации являются согласованным процессом. Фрагментация связи $C\equiv C$ в промежуточном бисаддукте Михаэля проходит через шестичленное переходное состояние в согласованной манере, где расщеплению связей $C-C$, $N-H$ и $C=O$ сопутствует формированию связей $N=C$, $C=C$ и $O-H$ (схема 63). В ходе процесса один из алкиновых атомов углерода подвергается восстановлению с образованием трех связей $C-H$, а другой – окислению с образованием трех связей $C-N$ (одна π - и две σ -связи) [109].

Таблица 7. Выходы продуктов кросс-сочетания **243а–ж**

Хлорид	Алкин	R ¹	R ²	Продукт (выход, %)
244	17	H	Ph	243а (96)
244	248	H	4-MeC ₆ H ₄	243б (97)
244	249	H	4-FC ₆ H ₄	243в (90)
245	17	Me	Ph	243г (97)
246	17	F	Ph	243д (96)
247	17	Cl	Ph	243е (95)
246	184	F	<i>n</i> -C ₄ H ₉	243ж (97)

Дополнительно было исследовано влияние донорных и акцепторных групп в алкиновой части триметоксикетоалкинов на этот процесс [111]. Реакцию α-кетоацетиленов **250**, **251** и **262**, **263** с этилендиамином проводили в кипящем диокса-

не (ТСХ-контроль). Как и ожидалось, в случае кетоалкина **250** с акцепторным заместителем реакция протекала наиболее быстро (2 ч). Производные с донорными заместителями в ацетиленовом фрагменте соединений **251**, **262** и **263** оказались

Схема 61.

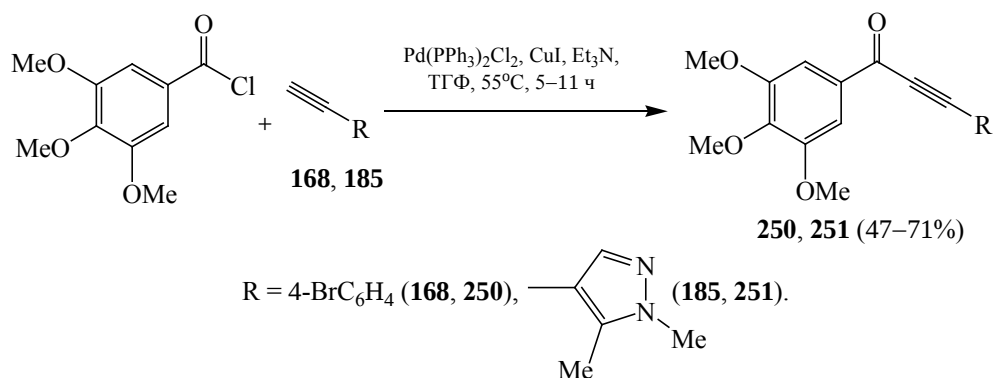


Схема 62.

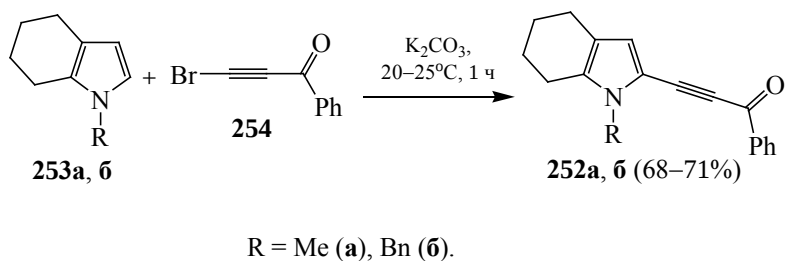
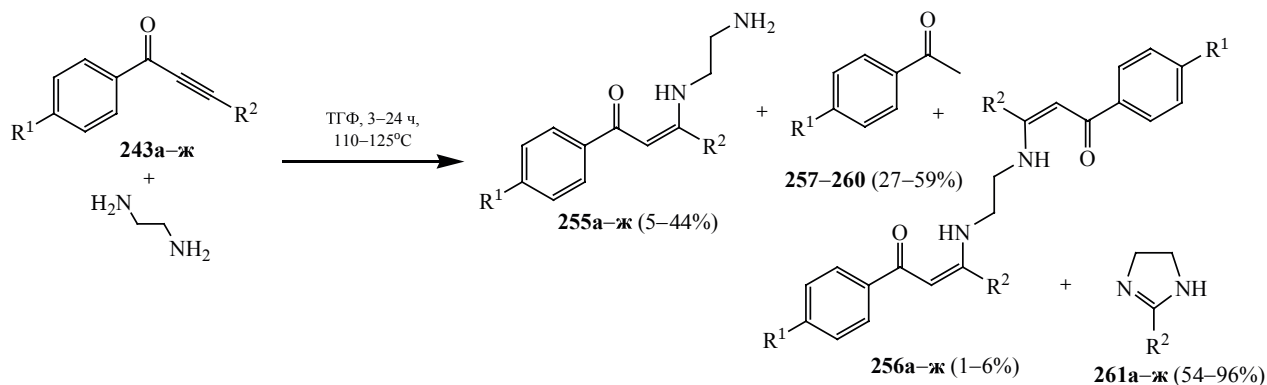


Таблица 8. Условия реакции и выходы продуктов кросс-сочетания **255–261**

Субстрат 243	R ¹	R ²	t, °	Время, ч	Продукт реакции (выход, %)			
а	H	Ph	110	3	257 (59)	261a (70)	255a (12)	256a (6)
б	H	4-MeC ₆ H ₄	110	3	257 (27)	261б (65)	255б (18)	256б (1)
в	H	4-FC ₆ H ₄	110	3	257 (46)	261в (90)	255в (5)	256в (2)
г	Me	Ph	110	12	258 (27)	261г (54)	255г (44)	256г (<1)
			125	24	258 (48)	261г (62)	255г (–)	256г (–)
д	F	Ph	110	12	259 (45)	261д (58)	255д (35)	256д (<1)
			125	24	259 (52)	261д (96)	255д (–)	256д (–)
е	Cl	Ph	110	12	260 (37)	261е (55)	255е (42)	256е (<1)
			125	24	260 (56)	261е (77)	255е (–)	256е (–)
ж	F	<i>n</i> -C ₄ H ₉	125	14	259 (34)	261ж (69)	255ж (9)	256ж (3)

менее реакционноспособными (требуется 28 ч) из-за +M-эффекта атомов азота в исходных гетероциклах.

Для обеих групп субстратов процесс также состоит из серии последовательных преобразований, включающих межмолекулярное присоединение амина с образованием моноаддуктов Михаэля с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю (5-экзо-триг-циклизация) и фрагментацией интермедиата на заключительной стадии с образованием кетонов **264** и **265** и 2-замещенных имидазолинов **266a–г** (схема 64).

Однако, наряду с ожидаемыми продуктами фрагментации (ацетофенон **265** и имидазолин **266в**), впервые обнаружены азепины **267в, г**, а также производное пиррола **268**. Можно предположить, что диазепины **267в, г** могут образовываться двумя способами. Первый – присоединение этилендиамина к β-углероду тройной связи приводит к образованию моноаддуктов **269в, г**,

которые впоследствии подвергаются внутримолекулярной циклизации. Второй включает образование этилендиамином оснований Шиффа **270в, г** с последующей внутримолекулярной циклизацией. Образование бисаддуктов **271a–г** – результат взаимодействия обеих аминогрупп этилендиамина с двумя молекулами исходного кетоацетилена (схема 65).

Другой особенностью реакции производного тетрагидроиндола **263** с этилендиамином является образование 1-бензил-2-(4,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индола **268** (5%). Механизм образования дигидропиррола **268** неизвестен.

Учитывая стереоэлектронные особенности 6-членного переходного состояния (схема 66), мы предположили, что ключевая фрагментация C–C может быть облегчена при использовании β-аминоспиртов, у которых группа OH будет способствовать переносу протона, а N,N-диалкильный

Схема 63.

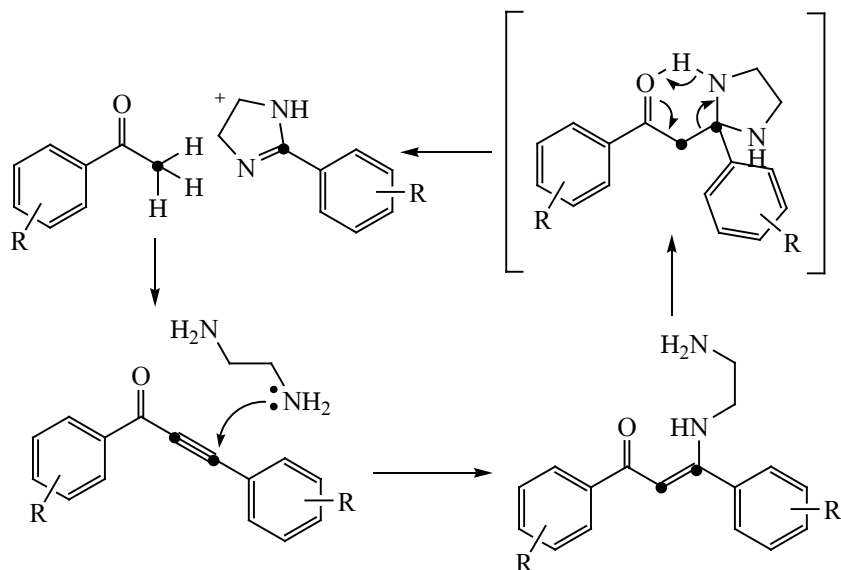


Схема 64.

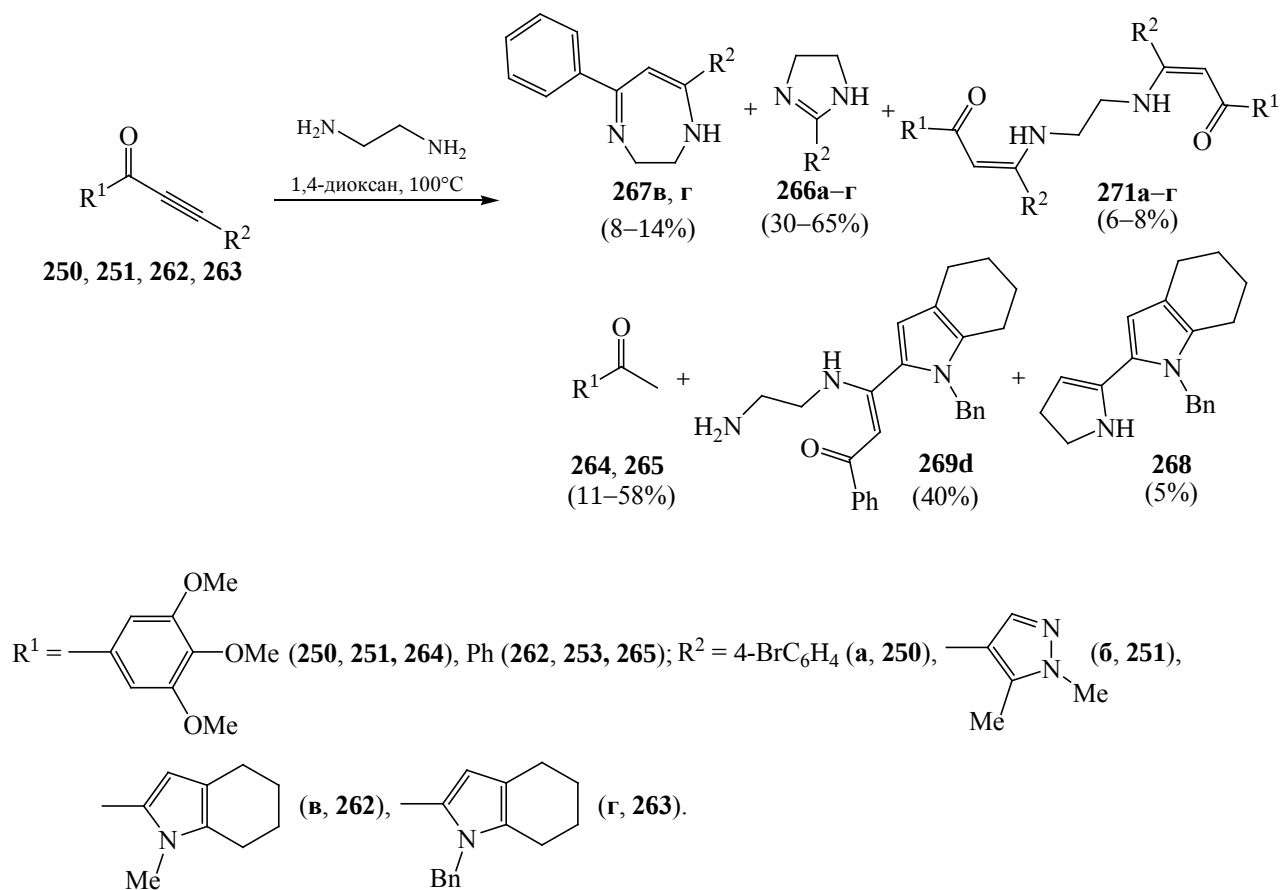
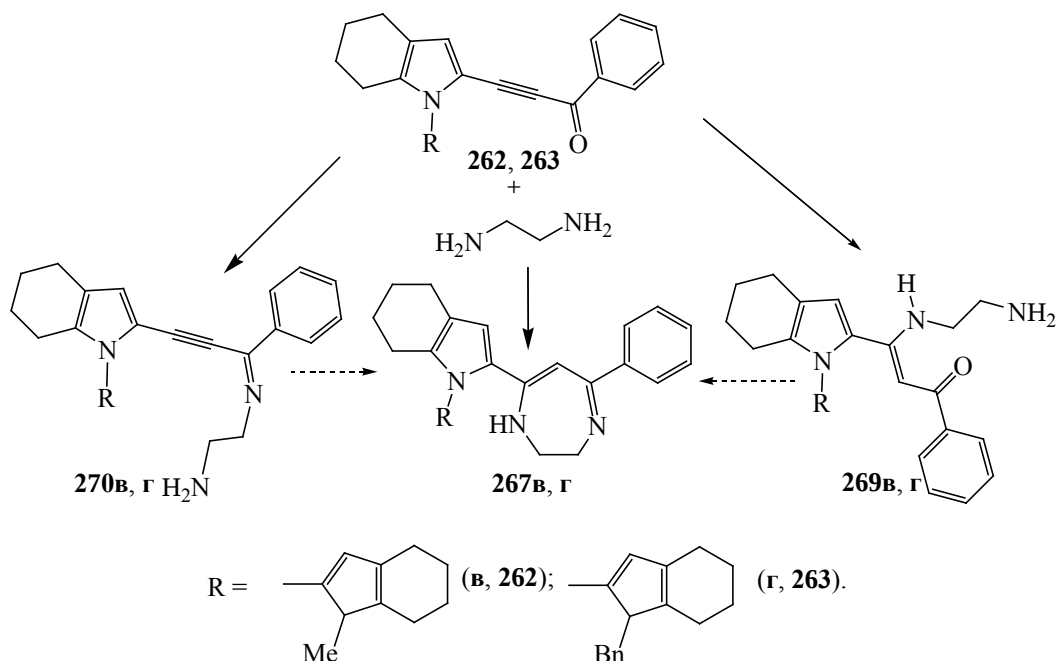


Схема 65.



заместитель обеспечивает неподеленную пару электронов для стереоэлектронного содействия распаду C–C [112].

Эта гипотеза была проверена при изучении реакции 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов с β-аминоспиртами. Кипячением смеси инонов **272**, **273** с этаноламином в диоксане (3–10 ч) приводило к аддуктам Михаэля с высокими выходами 85–94% (схема 67).

Как и ожидалось, в случае инона **273** с акцепторным заместителем реакция протекает быстрее (3 ч), в то время как в случае метоксипроизводного **272** требуется 10 ч для образования соединения **274a** Z-конфигурации (доказана методом ^1H – ^1H NOESY).

2-(N-Метиламино)этанол реагирует так же, как этаноламин с образованием аминокенонов **275a–в** (схема 68). Соединение **275б** подвергалось частичному гидролизу во время хроматографирования с образованием побочного продукта **276** (20%) снижая, таким образом, выход конечного продукта **275б** до 43%. По сравнению с соединениями **274**, продукты **275** не образуют внутримолекулярную водородную связь. В результате, их получают в виде смеси E- и Z-изомеров.

Неожиданный результат был получен при проведении реакции α-кетоацетиленов **272**, **273**, **277** со стерически затрудненным (+)-псевдоэфедрином **278** (схема 69). Менее реакционноспособный метоксиинон **277** (50 ч) дает «нормальный» продукт **279** с выходом 70%. Другие, более активные иноны реагировали быстрее (12 ч для **272** и 27 ч для **273**) и образовывали «аномальную» смесь ацетофенона **280** и бензамидов **281a**, б.

Однако «аномальные» продукты **280** и **281a** могут быть получены из субстрата **277** с выходами 28 и 22% соответственно, если реакцию проводить в присутствии CuCl в смеси пиридин–диоксан. Продукты **280** и **281** образуются в результате формального расщепления тройной связи в исходных инонах **272**, **273**, **277**. Мы предположили, что ускорению реакции может способствовать присутствие воды (схема 70). Добавление избытка воды (1 мл H_2O на 1 ммоль инона **277**) подтвердило это предположение: действительно, время реакции сократилось до 6 ч.

Промежуточный аминокенон Михаэля **279** менее электрофильный, чем исходный алкин из-за влияния аминогруппы. Кроме того, OH-группа псевдоэфедрина является слабо нуклеофильной и не участвует в 5-экзо-триг-циклизации. Как след-

Схема 66.

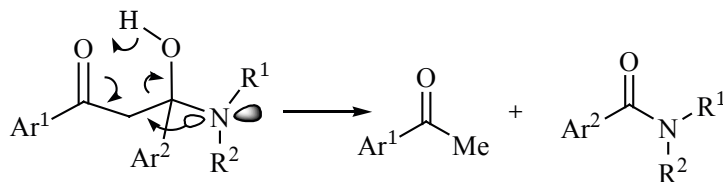
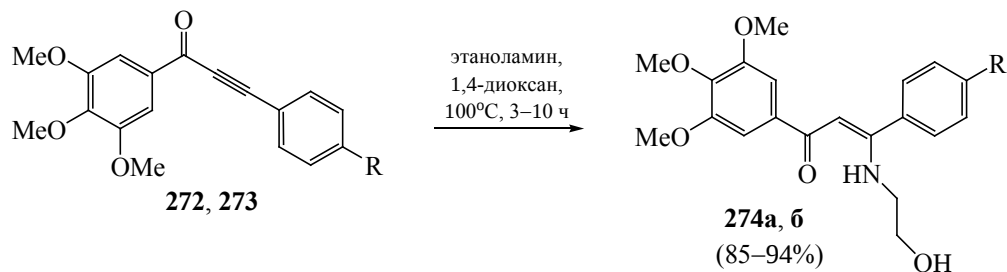


Схема 67.



R = OCH₃ (**272**, (**274a**), NO₂ (**273**, **274б**).

ствие, далее межмолекулярная нуклеофильная атака приводит к образованию амидов (вместо имидазолинов) с элиминированием арилметилкетона. Отсутствие полуаминала **A** в смеси связано с тем, что его фрагментация происходит быстрее, чем его образование путем добавления воды к аминоенону **279**. Относительно медленная скорость этой стадии объясняет, почему было выделено соединение **279**, тогда как аналогичные продукты из субстратов **272** и **273** не были выделены. В случае аминоенона, образованного из инона **272** донорная группа в ароматическом кольце (R = OMe) дезактивирует двойную связь.

Таким образом, в этом процессе имеет место разрыв всех трех связей в поляризованном C≡C-фрагменте 1,3-диарилпроп-2-ин-1-онов при содействии псевдоэфедрина, что приводит к соответствующим арилметилкетонам и N-(1-гидрокси-1-фенилпроп-2-ил)-4-R-N-метилбензидамам. При этом один из алкиновых углеродов претерпевает восстановление с образованием трех связей C–H, тогда как другой углерод подвергается окислению и возникновению связей C–N и C=O [112].

В развитие этого направления был расширен круг как нуклеофилов (серия аминоспиртов), так и алкинилкетонов [113]. В качестве последних были выбраны CF₃-иноны, которые имеют сильно

поляризованную тройной связи из-за высокой акцепторной природы CF₃CO-фрагмента. С другой стороны, сама карбонильная группа этих кетонов еще один сильный электрофильный центр для атаки различных нуклеофилов. В качестве последних были выбраны коммерчески доступные аминоспирты (см. схему 65). Исходные ацетиленовые кетоны **282–284** получены, как описано в работе [114].

Предварительно была изучена реакция Михаэля – присоединение различных аминоспиртов к кетоалкинам при комнатной температуре. Показано, что реакция инонов **282–284** с аминоспиртами **285a–л** проходит очень чисто при комнатной температуре (0.5–20 ч) в этаноле с образованием целевых продуктов **286a–л** с высокими выходами (схема 71).

Эта реакция Z-диастереоселективна в случае аминоспиртов, имеющих первичную аминогруппу, но в случае аминоспиртов со вторичной аминогруппой была выделена смесь диастереомеров. Попытки использовать нагревание (до 50°C) или избыток аминоспирта (1.5–2 экв.) для ускорения реакции неожиданно привели к снижению выходов и образованию продуктов фрагментации – соответствующих трифторацетамидов и ацетофенонов. Поскольку этот тип фрагментации не был

Схема 68.

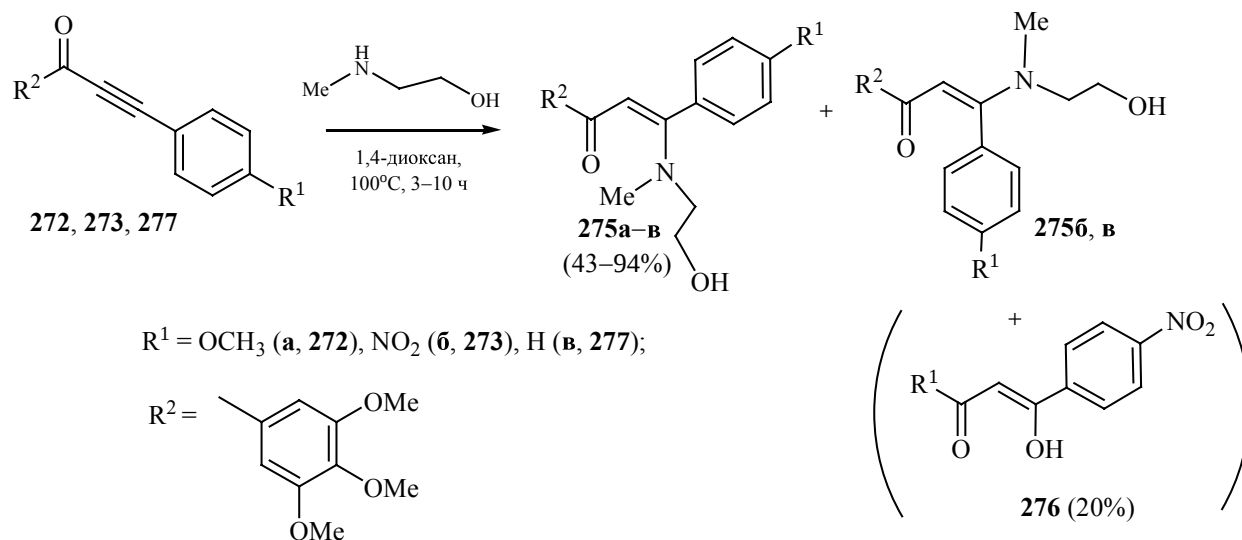
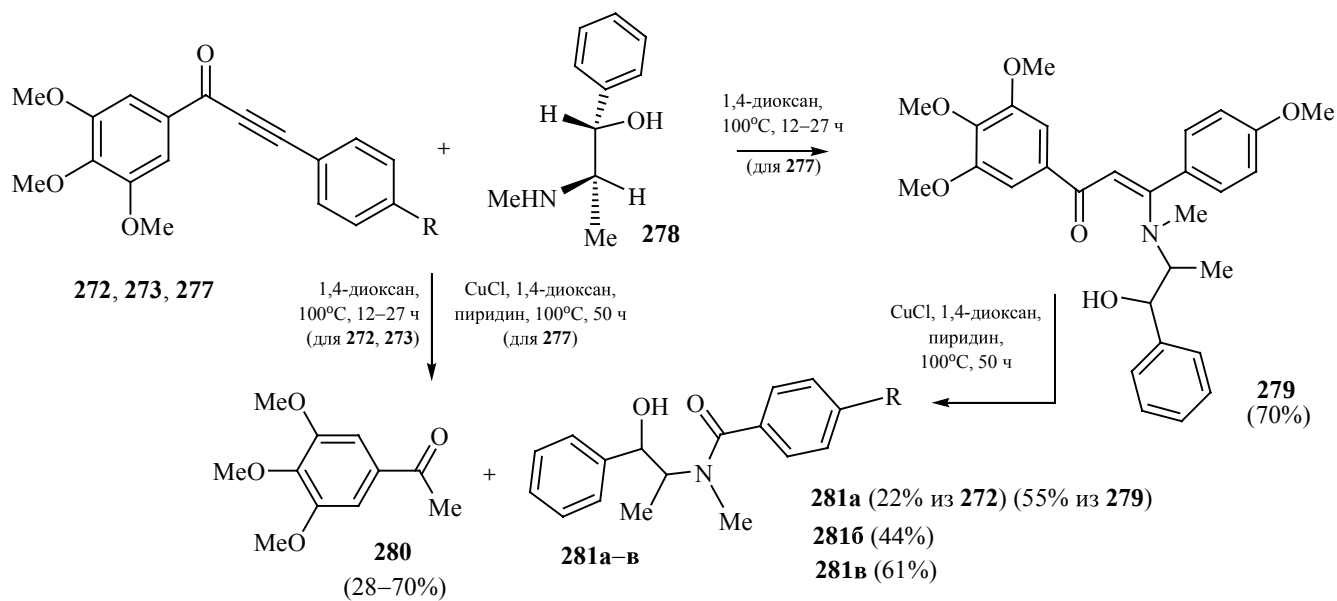


Схема 69.



$R = \text{OMe}$ (**a**, **272**), NO_2 (**б**, **273**), H (**в**, **277**).

известен в литературе, было предпринято более тщательное изучение реакции, чтобы понять ее механизм. Трифторацетилфенилацетилен и N-метиламиноэтанол были выбраны в качестве модельной системы. Оптимизация процесса путем подбора растворителей, соотношения реагентов

и температуры показала, что фрагментация наиболее эффективно проходит в протонном растворителе (этанол) при 80°C с двойным избытком нуклеофила. Этот тип реакции был изучен также для енаминокетона **286**, чтобы продемонстрировать общий характер расщепления кратной связи.

Схема 70.

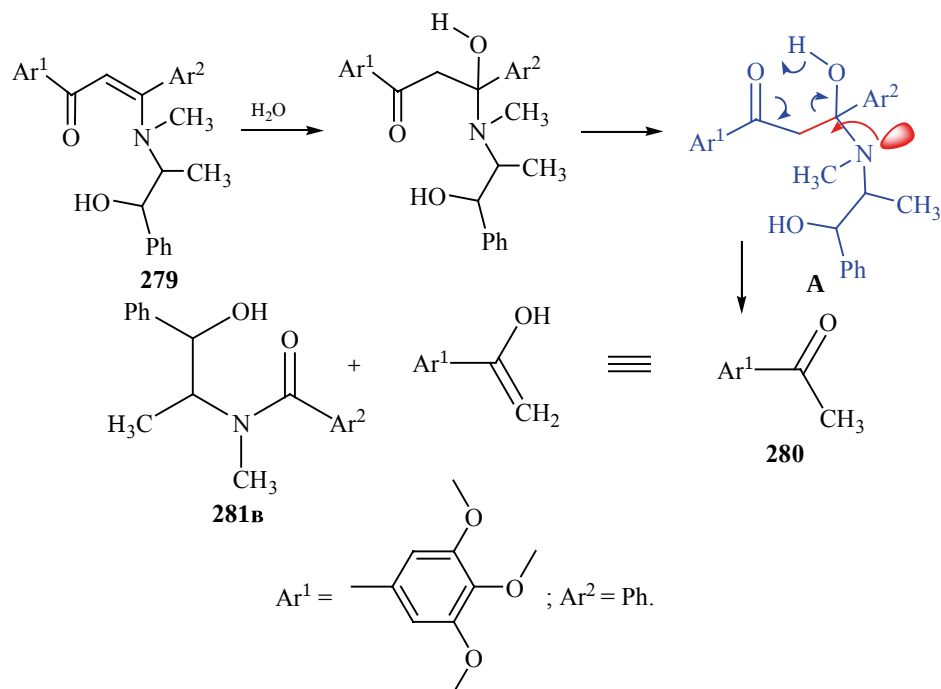
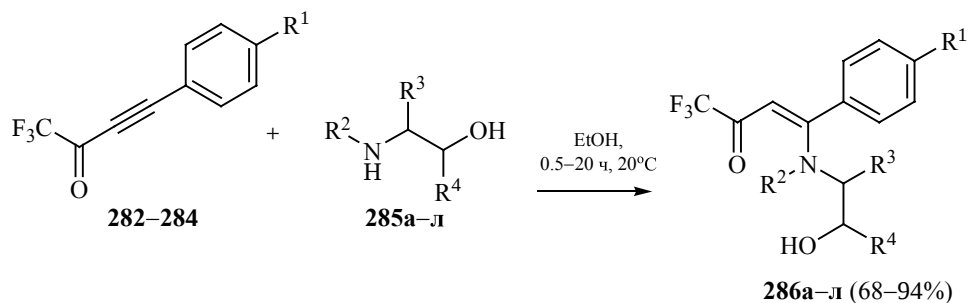


Схема 71.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**282**, **286a**, г–л), Br (**283**, **286б**), OMe (**284**, **286в**); $\text{R}^2 = \text{H}$ (**285д**, ж–л, **286д**, ж–л), Me (**285а–г**, **286а–г**), Bn (**285е**, **286е**); $\text{R}^3 = \text{H}$ (**285а–в**, д, е, з, **286а–в**, д, е, з), Me (**285г**, **286г**), Et (**285ж**, **286ж**), Bn (**285л**, **286л**), *i*-Bu (**285и**, **286и**), Ph (**285к**, **286к**); $\text{R}^4 = \text{H}$ (**285а–в**, д–ж, и–л, **286а–в**, д–ж, и–л), CH₂OH (**285з**, **286з**), Ph (**285г**, **286г**).

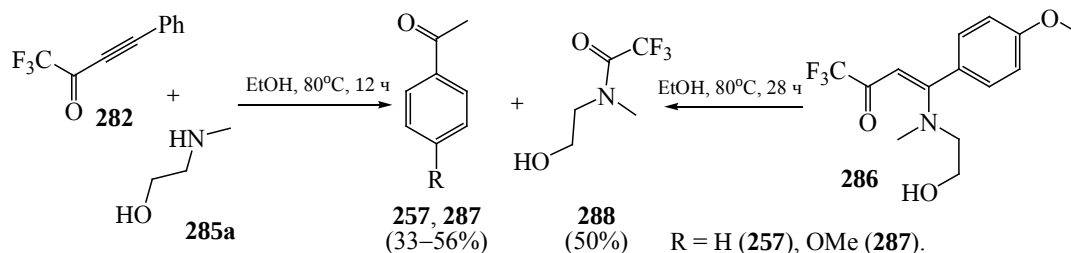
Как и следовало ожидать, донорные заместители замедляют реакцию (схема 72). В результате фрагментации соединения **282** образуются арилметилкетон **257** и амид **288** в соотношении 1:1. В обеих реакциях соответствующие ацетофеноны **257**, **287** и амид **288** были выделены с хорошими выходами.

Ниже приводится возможный механизм расщепления тройной связи в реакции (трифторметил)ацетиленовых кетонов с аминоспиртами, которая происходит при повышенной температуре с об-

разованием соответствующих трифторацетилированных амидов и арилметилкетонов (схема 73). Специфическую роль в этом домино-процессе играет высокая электрофильная природа трифторацетильного фрагмента, поэтому происходит нуклеофильная атака второй молекулы аминоспирта не двойной связи, а по карбонильной группе.

Немаловажным фактором является также наличие OH-группы в аминоспиртах и енаминокетоне **286**. Можно предположить, что гидроксильная

Схема 72.



группа облегчает перенос протона, что необходимо на этапе фрагментации для элиминирования енамина.

Представлялось логичным провести сравнение реакционной способности винилов α -ацетиленовых кетонов [109] – 1- и 2-алкинил-9,10-антрахинонов – в реакциях с моно- и полинуклеофилами [115, 116]. Уже на первом этапе при изучении реакций 1-фенилэтинил-9,10-антрахинона с гуанидином [116] выявлены непредсказуемые и сложные каскадные превращения: присоединение, циклизация, элиминирование, перегруппировки (схема 74).

При изучении реакции гуанидина с 1-фенилэтинил-9,10-антрахиноном **289** в кипящем *n*-бутаноле (18 ч) обнаружено образование трех аннелированных гетероциков: 2-фенил-7*H*-дibenzo[*de,h*]-хинолин-7-она **290a**, 2-амино-3-бензоил-7*H*-дibenzo[*de,h*]-хинолин-7-она **291a** и 1-фенил-7*H*-дibenzo[*de,h*]-изохинолин-3,7-диона **292a**. Можно отметить, что первые два являются аналогами природного алкалоида сампангина (Sampangine) [117]. Следует обратить внимание на необычную структуру амида **292a**, где атом азота внедрен между бывшими атомами углерода тройной связи. Механизмы образования соединений **290a** и **291a** детально описаны в работе [116]. Ниже приводится возможный путь образования необычного продукта **292a** (схема 75).

Присоединение гуанидина по карбонильной группе с последующей атакой атома кислорода по тройной связи приводит к продукту 5-экзо-*диг*-циклизации с дальнейшей фрагментацией, рециклизацией и элиминированием формимидина ($\text{NH}_2\text{CH}=\text{NH}$), приводящему к конечному продукту **292a**.

Реакция гуанидина с *пери*-алкинил-9,10-антрахинонами **293–295**, содержащими донорные заместители, протекает по-иному: преимущественно образуются продукт *N*-6-экзо-*диг*- (**296a–в**) и частично *O*-5-экзо-*диг*- циклизации **292в** [118] (схема 76).

Специфика этих каскадных превращений состоит в высокой чувствительности направления реакции к природе заместителя в ацетиленовом остатке. Так, другой и необычный результат получен в реакции гуанидина с *пери*-алкинилхинонами **297–299**, содержащими акцепторные заместители (схема 77) [119].

Неожиданное направление обнаружено при изучении реакции алкинов **297–299** с гуанидином в кипящем *n*-бутаноле: помимо ожидаемых продуктов *O*-5-экзо-*диг*- (**300a–в**) и *N*-6-экзо-*диг*-гетероциклизаций (**301a–в**), в сопоставимых количествах выделены необычные карбоциклы – 18-диарилтетрабензо[*a,de,j,mn*]-тетрацен-4,13-дионы **302a–в** [119]. Точный механизм циклизации не выяснен, предполагаемый маршрут процесса описан в работе [119].

Соединение **290** является аналогом семейства алкалоида (Sampangine), который известен как эффективный агент против грибов и микобактерий [120]. С учетом практической значимости этого класса соединений был предпринят поиск селективного синтеза 2-*R*-7*H*-дibenzo[*de,h*]-хинолин-7-онов **290** (схема 78).

При поиске оптимальных условий синтеза найдено, что мочевины являются наилучшим реагентом для региоселективной циклизации *пери*-1-алкинил-9,10-антрахинонов **289**, **295**, **303–310**: в ходе реакции образуются единственные продукты –

Схема 73.

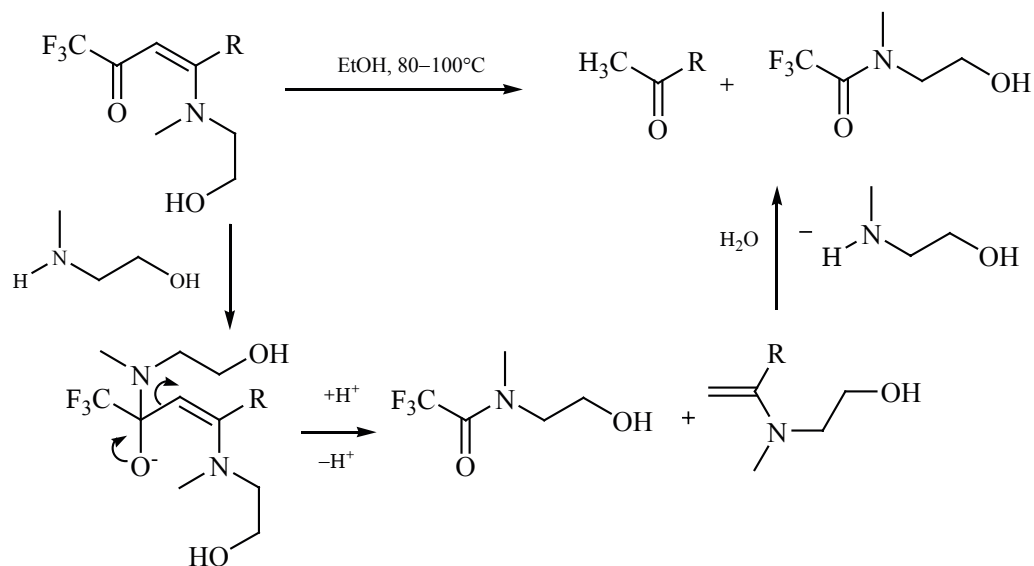
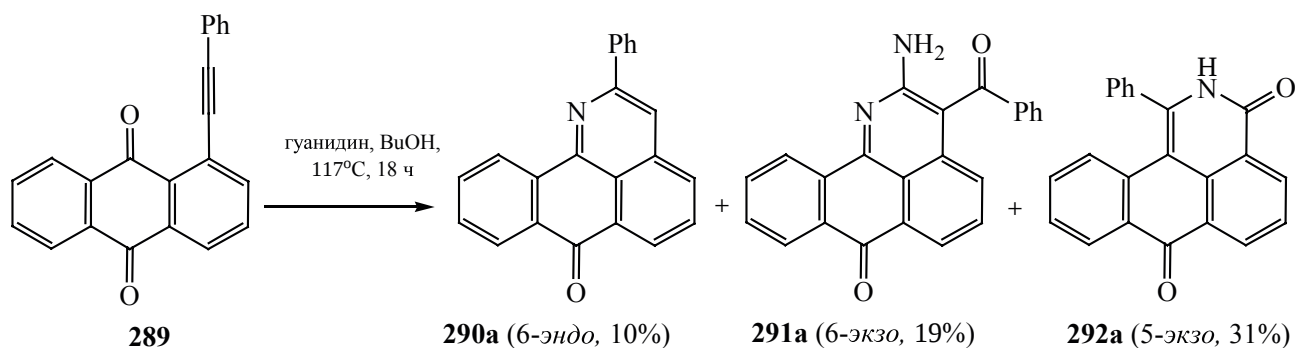


Схема 74.



дибензохинолин-7-оны **290а–к** с высокими выходами. Можно также отметить, что мочевины – коммерчески доступный нетоксичный продукт, который широко используют в качестве удобрений. Достоинством этой методики является ее простота и экологическая привлекательность. Важным преимуществом этой методики является простота обработки, не требующая применения растворителей, и после разбавления реакционной массы водой выпавший продукт отфильтровывали. Таким образом, условия этой реакции соответствуют требованиям «зеленой» химии. Механизм реакции описан в работе [116].

Изучено влияние природы ацетиленового остатка на состав продуктов на примере реакции гуанидина с 9,10-антрахиноном **308**, несущим алкинольную функцию. Найдено, что взаимодействие гуанидина с субстратом приводит не только к аннелированным системам, а преимущественно к линейному изоксазолу **311** и двум конденсированным гетероциклам **312**, **313** с минорными выходами (схема 79) [121].

Предположительно схему формирования пиридиновых циклов **312** и **313** можно представить, как атаку внешнего нуклеофила (гуанидина) сначала по группе C=O, а затем атома азота по тройной

Схема 75.

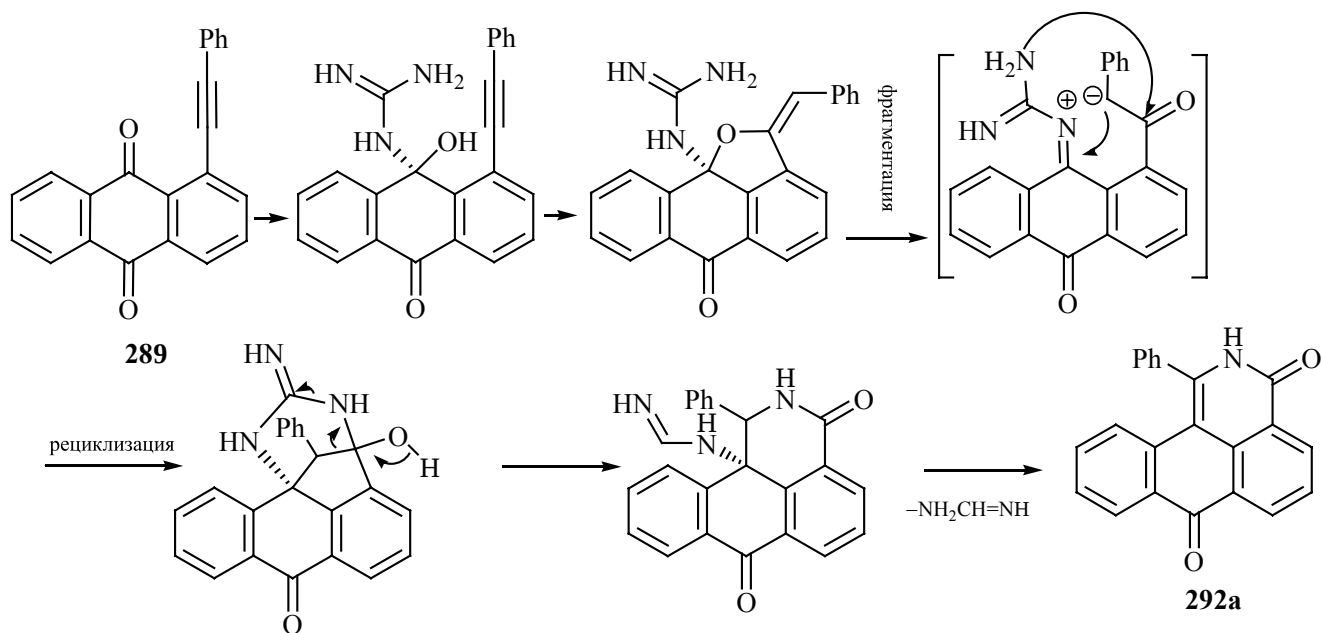
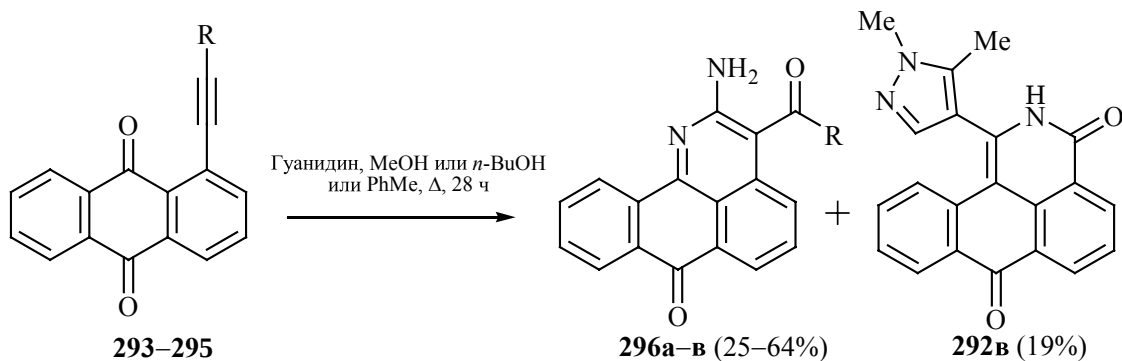


Схема 76.



R = 4-Me₂NC₆H₃ (**293**, **296a**), 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**294**, **296b**), 1,5-диметилпиразол-4-ил (**292b**, **295**, **296b**).

связи. На заключительной стадии гидроксильная группа субстрата атакует кислый СН-фрагмент хинонового кольца (возможный механизм подробно описан в оригинальной статье) [121].

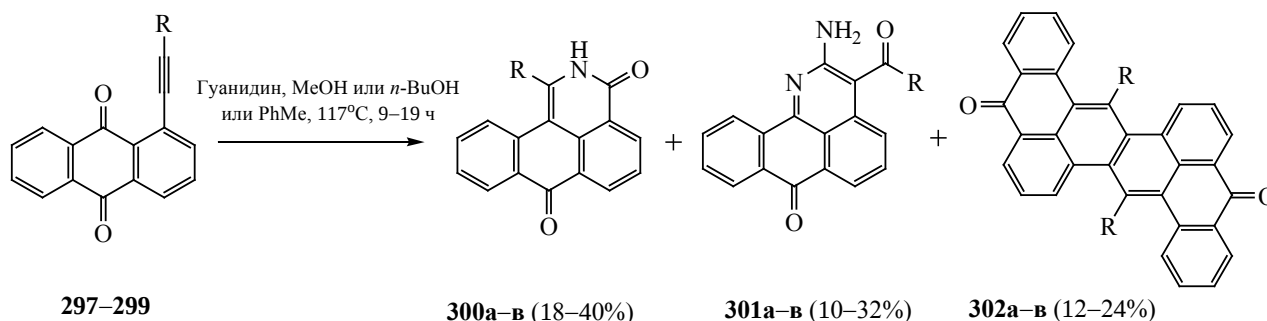
Основной линейный продукт **311** образуется в результате последовательного присоединения гуанидина по тройной связи, О-циклизации и отщепления молекулы аммиака на заключительной стадии (схема 80).

Найденное легкое полное расщепление тройной связи в реакциях этилендиамина с α-алкил-никетонами (см. табл. 8) стимулировало нас

изучить возможность такой деструкции для ви-нилогов кетоацетиленов – 1-алкил- и 2-алки-нил-9,10-антрахинонов. Обнаружено сходство этих процессов. Так, реакция 1-фенилэтинил- (**289**) и 2-фенилэтинил-9,10-антрахинонов (**314**) в присутствии 50-кратного избытка этилендиамина в кипящем пиридине приводит к разрыву тройной связи с образованием 2-фенил-4,5-дигидроимида-зола **315** и соответствующих 1-метил- (**316**) и 2-ме-тил-9,10-антрахинонов (**317**) (схема 81) [116].

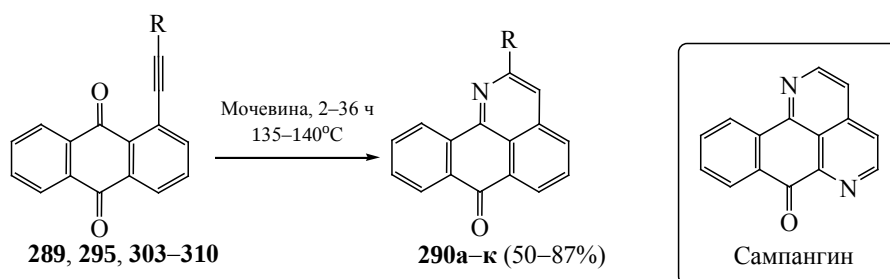
Особенностью *пери*-изомера **289** явля-ется образование дополнительно продукта

Схема 77.



R = 4-BrC₆H₄ (297, 300а, 301а, 302а), 4-AcC₆H₄ (298, 300б, 301б, 302б), изохинолин-3-ил (299, 300в, 301в, 302в).

Схема 78.



R = Ph (289, 290а), 1,5-диметилпиразол-4-ил (290б, 295), *n*-Bu (290в, 303), *n*-C₅H₁₁ (290г, 304), 4-MeOC₆H₄ (290д, 305), 4-O₂NC₆H₄ (290е, 306), PhOCH₂ (290ж, 307), Me₂C(OH) (290з, 308), TMS (290и, 309), пиридил (290к, 310).

6-эндо-диг-циклизации – дибензо[*de,h*]хинолин-7-она **290а** (схема 82).

Предложен возможный механизм фрагментации изомеров **289** и **314**, первой стадией которого является межмолекулярное присоединение этилендиамина по Михаэлю, а затем более медленное внутримолекулярное присоединение концевой аминогруппы. Следующая стадия – 5-экзо-триг-циклизация, при которой один из алкиновых атомов углерода подвергается восстановлению с образованием трех связей С–Н, а другой атом углерода – окислению с образованием трех связей С–N (одна π- и две σ-связи) (схема 83).

Полный разрыв тройной связи в алкинилхинонах, вероятно, облегчается стереоэлектронным содействием пары электронов атома азота на стадии разрыва связи С–N (схема 83) [4, 5]. Эти новые реакции полного расщепления связи С≡С в мягких условиях под действием этилендиамина, не требующего металлокатализа, является новой страницей в химии ацетилена.

Самостоятельный фундаментальный интерес представляет изучение вопросов регио- и хемо-селективности в реакции *пери*-алкинилантрахинонов с реагентами, несущими два разнохарактерных нуклеофильных центра, например, атомы S и N в тиомочевине (схема 84) [122]. Исходные 1-R-этинил-9,10-антрахиноны **289**, **293**, **303–305** получены в стандартных условиях реакций Соногаширы и Кастро [16, 123].

Показано, что реакция алкинов **289**, **293**, **303–305** с тиомочевинной в кипящем пиридине в присутствии этилата натрия проходит по двум альтернативным маршрутам с образованием дибензо[*de,h*]хинолин-7-онов **290** и антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** в соизмеримых количествах (схема 84).

Возможный путь образования азотистых гетероциклов, 2-R-7H-дибензо[*de,h*]хинолин-7-онов **290**, описан в статье [122].

Образование серосодержащих гетероциклов – 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** – может

Схема 79.

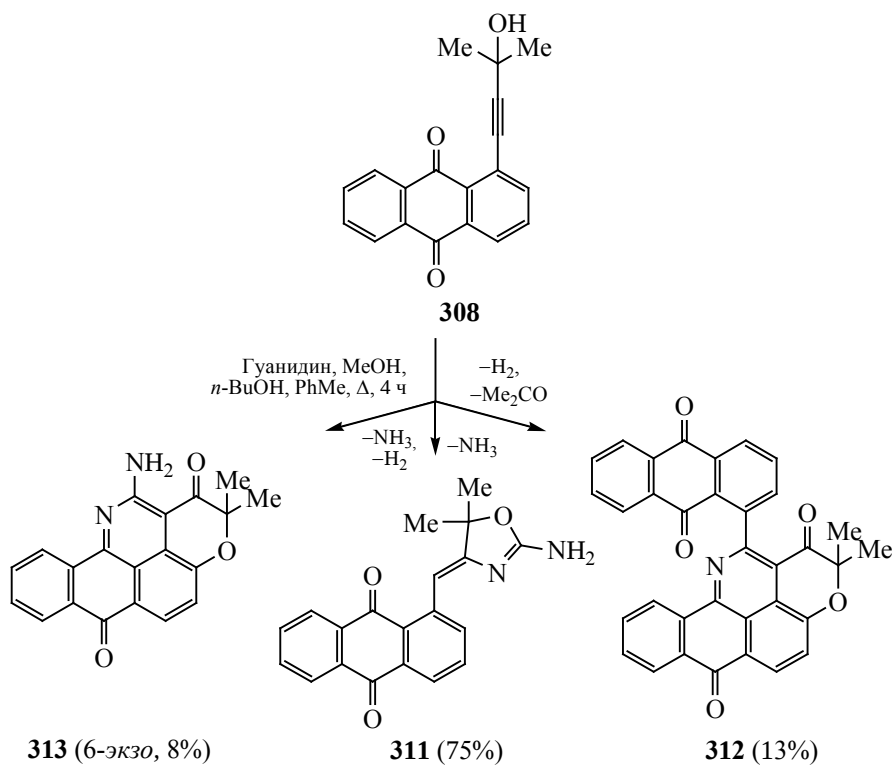


Схема 80.

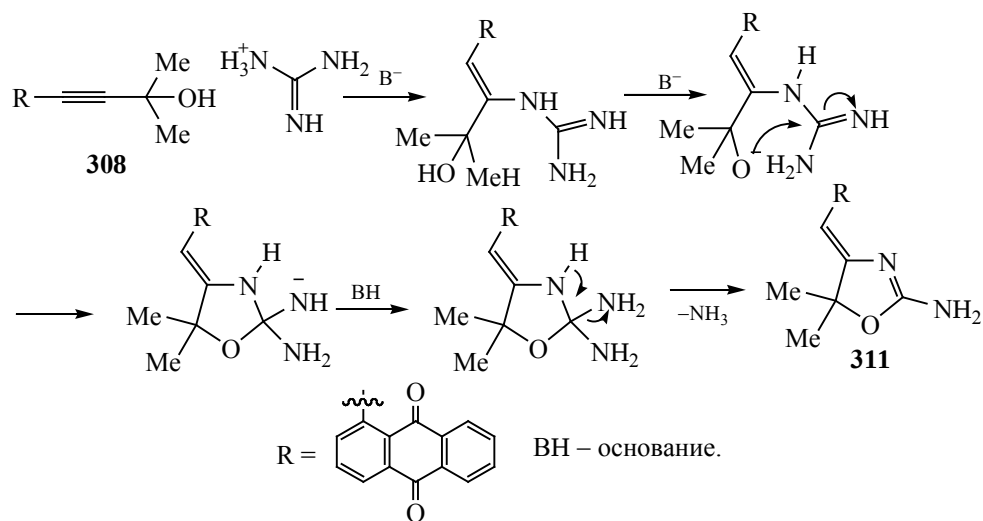


Схема 81.

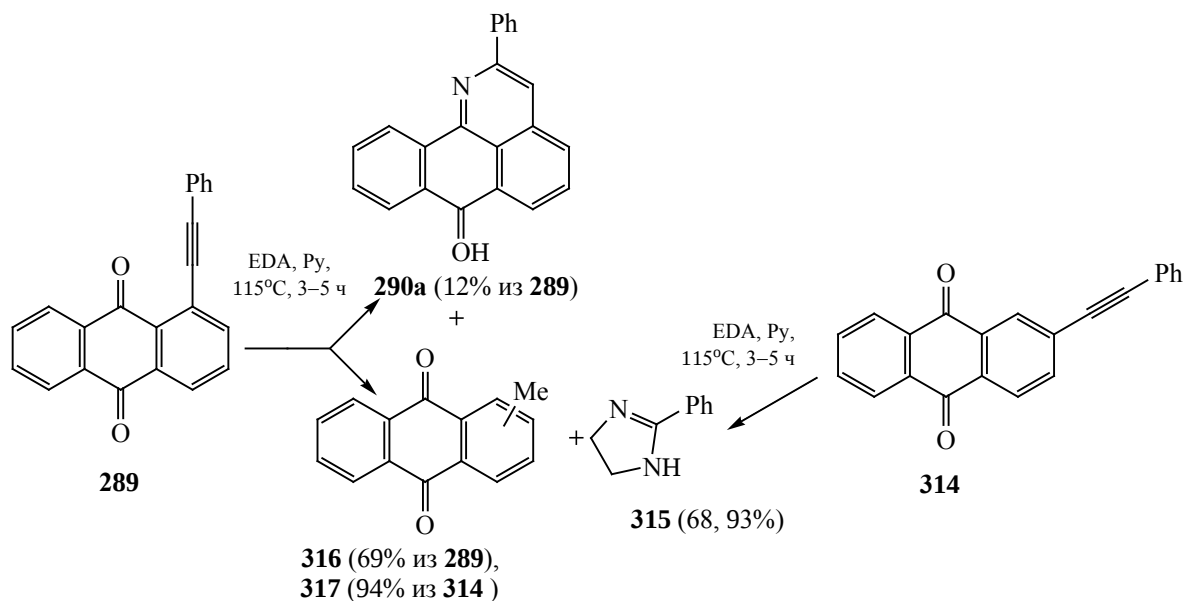
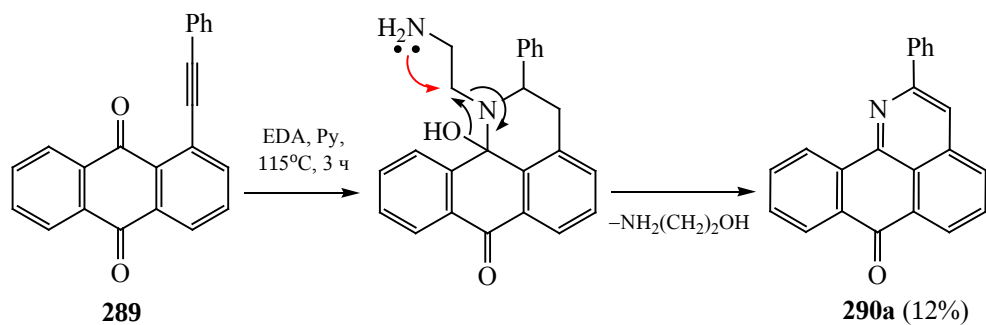


Схема 82.



протекать по двум сценариям (схема 85). В первом образовании 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионов **318** начинается с полуаминала, в котором возникающий анион является амбидентным нуклеофилом и может атаковать тройной связи как атомом азота, так и атомом серы. Последующий внутримолекулярный перенос протона от OH-группы, фрагментация с элиминированием NCNH_2 , приводит к сероцентрированному аниону **319**, циклизация которого приводит к интермедиату **320**. Завершающая стадия реароматизации приводит к конечному продукту 5-эндо-триг-циклизации **318**.

Альтернативный путь – прямая атака атома серы тиомочевинны по тройной связи, протониро-

вание возникающего винил-аниона с последующей фрагментацией (элиминирование HNCNH) приводит к сероцентрированному аниону **319**. Реароматизация-окисление приводит к конечным 2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионом **318**. Подробные квантово-химические расчеты приведены в работе [122].

Таким образом, новая реакция тиомочевинны с *перу*-R-этинил-9,10-антрахинонами открывает новый подход к двум важным в фармакологическом отношении аннелированным гетероциклам. Первые из них – 2-R-7H-дibenzo[*de,h*]хинолин-7-оны **290** – аналогичны природным алкалоидам семейства сампангин [117]. С другой стороны,

Схема 83.

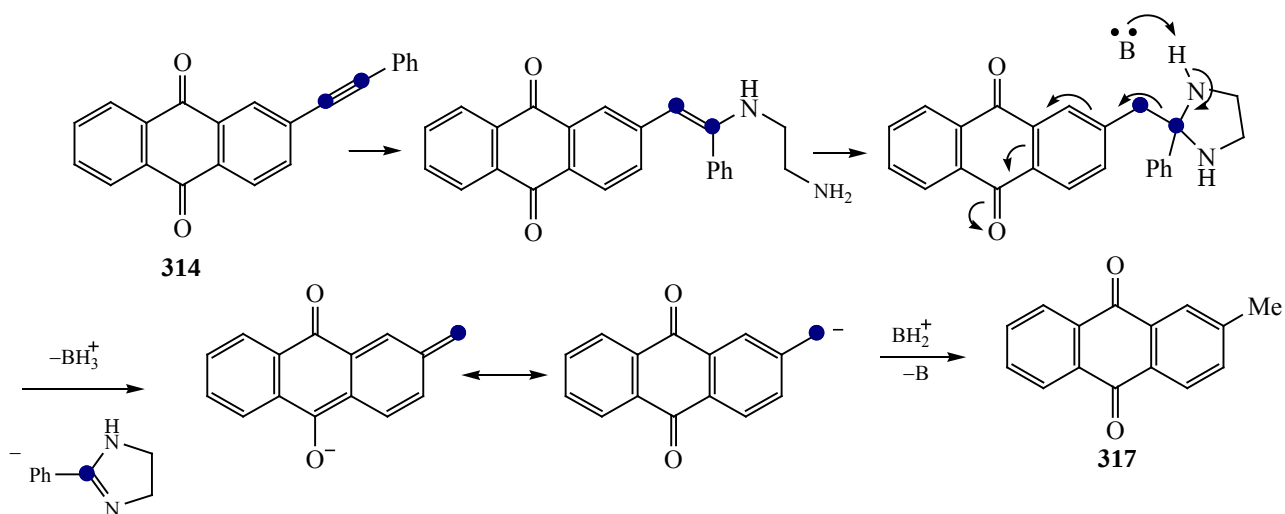
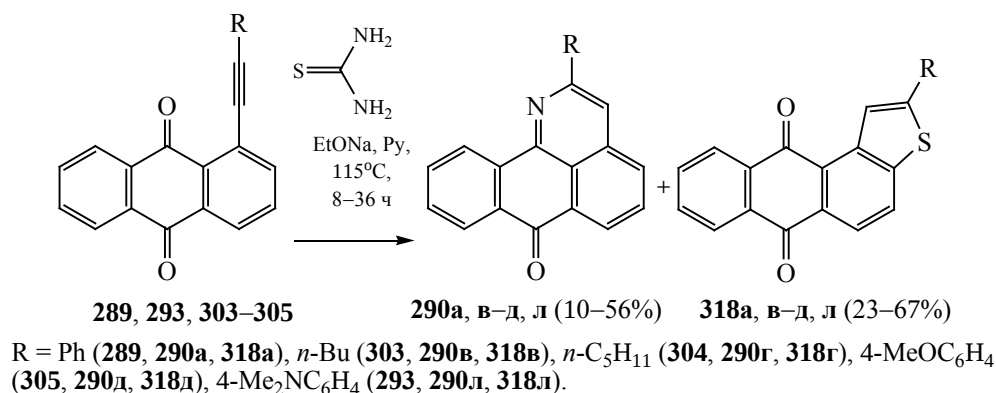


Схема 84.



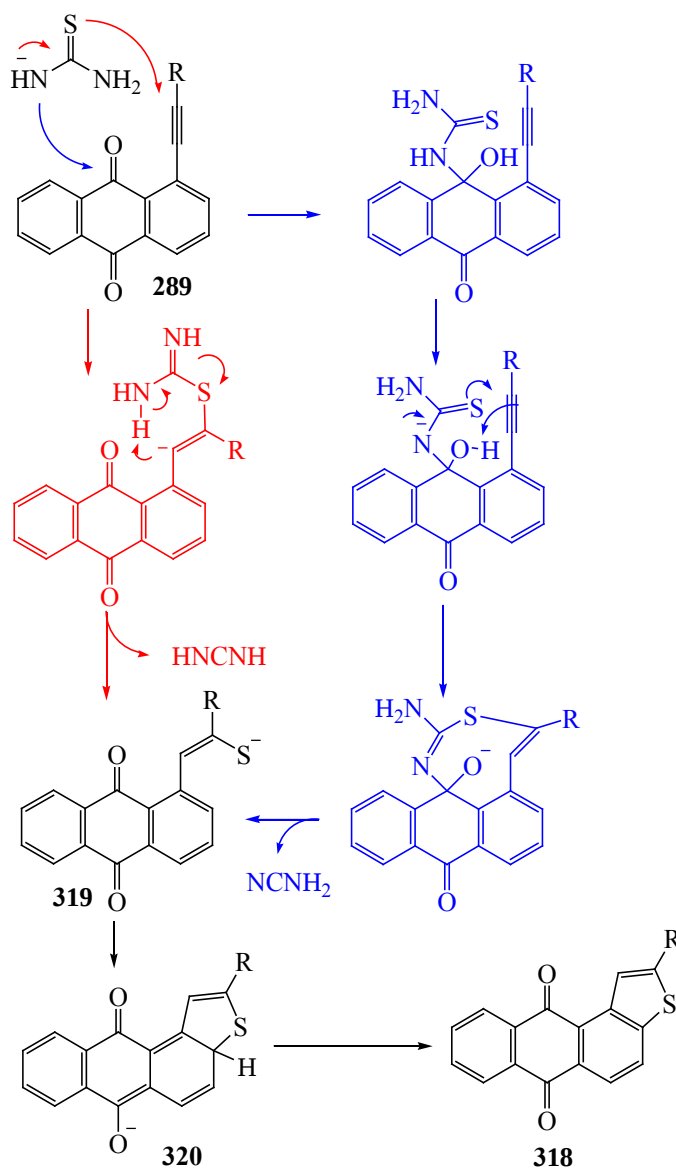
2-R-антра[2,1-*b*]тиофен-6,11-дионы **318** являются аналогами антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов, проявляющих высокую цитотоксичность по отношению к нескольким линиям раковых клеток [124].

Таким образом, результаты изучения реакций активированных акинов с моно- и полинуклеофилами имеют важное фундаментальное (пути *a* [115], *б* [116]) и прикладное (путь *в* [119]) значение. Выявлено, что подбором подходящих α -кето-ацетиленов или алкинил-9,10-антрхинонов и соответствующих нуклеофилов можно осуществить направленный синтез целевых гетероциклов (схема 86), многие из которых являются перспективными при поиске новых медицинских агентов (пути *з–е*) [122, 125, 126].

8. МОДИФИКАЦИЯ ПРИРОДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ АЦЕТИЛЕНОВЫМИ ГРУППАМИ, СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ ТРАНСФОРМАЦИИ

Модификация природных метаболитов ацетиленовыми соединениями с целью поиска эффективных лекарственных средств стала одной из ведущих тенденций, возникшей на стыке органической и медицинской химии [15]. Одним из актуальных научных направлений этой области является трансформация тритерпеноидов лупанового ряда, в частности, бетулина **321** и бетулоновой кислоты **322** и их производных (схема 87).

Схема 85.



В качестве производных бетулоновой кислоты часто используют амиды и пептиды бетулоновой кислоты, которые обладают противоопухолевой активностью [127, 128]. С другой стороны, широко известна высокая биологическая активность многих природных ацетиленовых метаболитов [68], однако ацетиленовые производные бетулоновой кислоты были неизвестны.

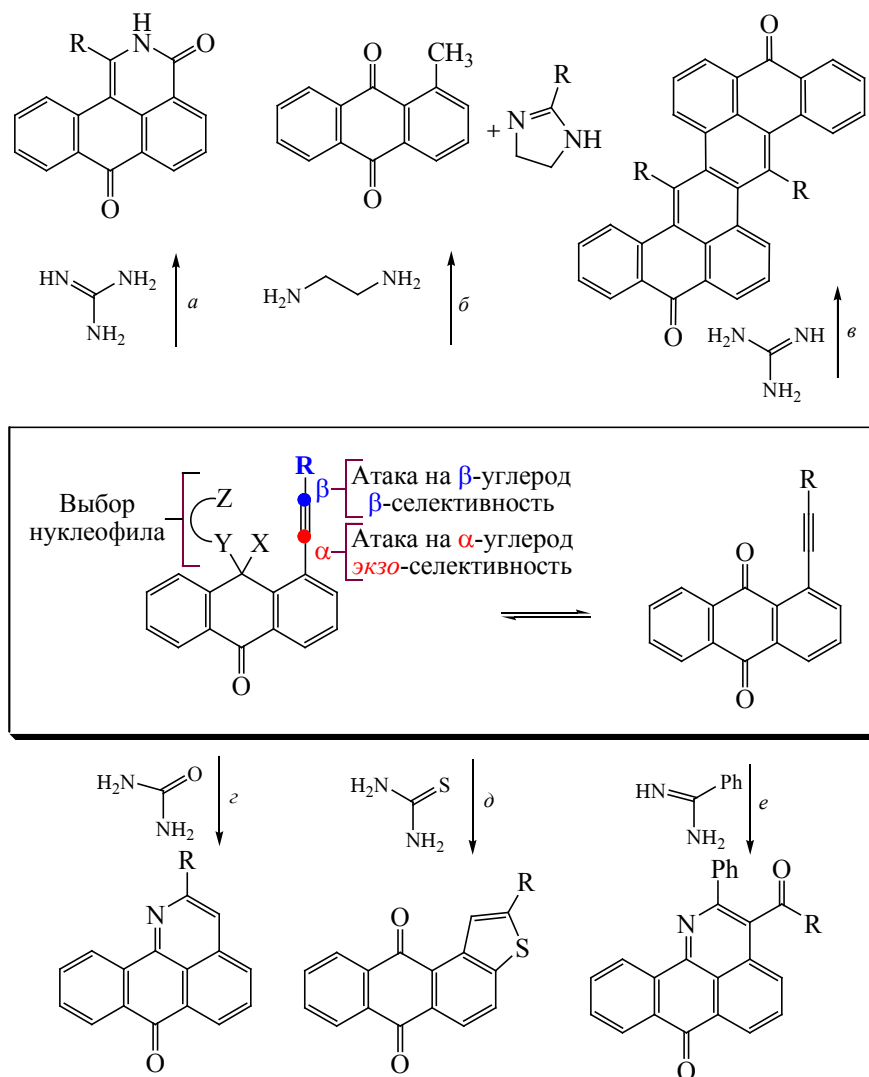
Исходя из вышеизложенного, нами предпринято систематическое исследование по разработке методов синтеза ацетиленовых производных ами-

дов бетулоновой кислоты, способов их модификации и изучение биологической активности полученных соединений [129–135].

Ключевой тритерпеновый алкиниламид **323** получен с выходом 55% взаимодействием ацилхлорида **324** с 4-аминофенилацетиленом **325** в присутствии триэтиламина [136] (схема 88).

Предшественник **323** открывает ряд возможностей для дальнейших синтетических модификаций. В частности, взаимодействие соединения **323**

Схема 86.



с пиперидином, морфолином и диэтиламином в присутствии параформа в условиях реакции Манниха (схема 89) приводит к образованию пропаргиламинов **326**, **327**, **328** с выходом 69, 75 и 68% соответственно. Эти соединения потенциально интересны с учетом данных об активности 3-арилпроп-2-иниламинов как ингибиторов скваленэпоксидазы у млекопитающих [137].

Кросс-сочетание Кадио–Ходкевича является одним из важных синтетических методов, традиционно используемого для получения производных диацетилена, включая диацетиленовые спирты, которые обладают высокой противораковой активностью [129]. Реакция соединения **323** с

диметил-3-бромпропиолом в метаноле в присутствии CuCl , Et_2NH и $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ протекала без осложнений, выход диацетиленового спирта **329** составил 73%.

В стандартных условиях реакции Соногаширы $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2\text{--CuI--Et}_3\text{N}]$ кросс-сочетание этинилпроизводного **323** с 2-бромпиридином (55°C , 18 ч) приводит к образованию дизамещенного ацетилена **330** (62%).

Синтезированные ацетиленовые производные бетулоновой кислоты исследованы на гепатопротекторные и противовоспалительные свойства с использованием модели CCl_4 -индуцированного гепатита и каррагинан-индуцированного отека соот-

Схема 87.

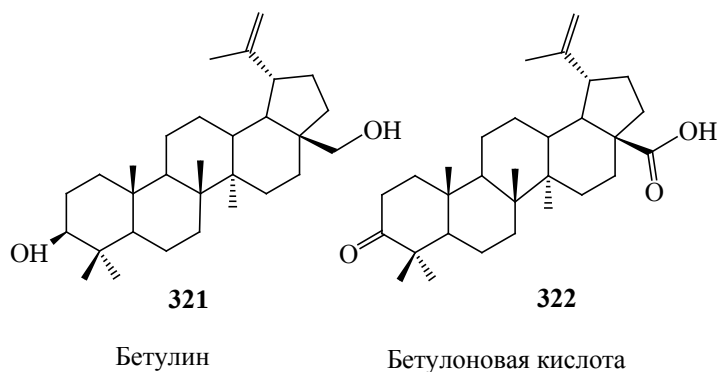
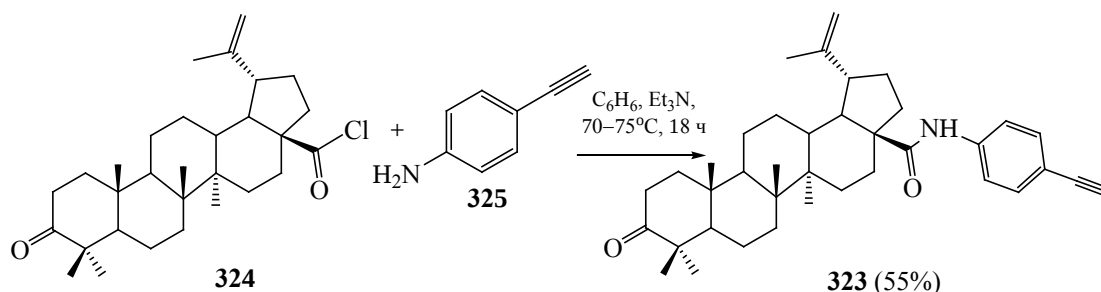


Схема 88.



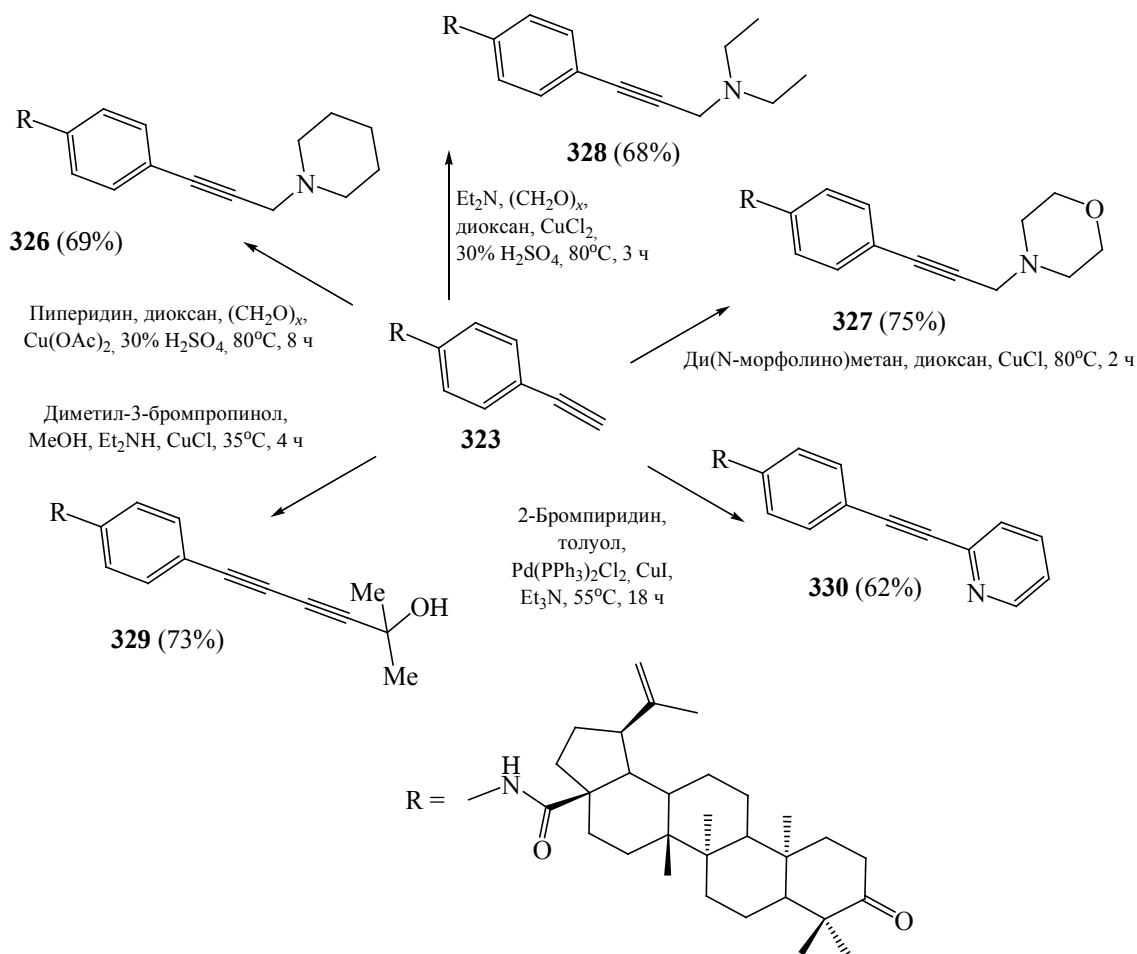
ветственно [129]. Результаты биохимического анализа сыворотки крови животных при токсическом гепатите показали, что все соединения снижают активность щелочной фосфатазы, что подтверждает их антихолестатические свойства. Соединение **328** [136] продемонстрировало наиболее выраженный эффект, сравнимый с дигидрокверцетином. Соединение **326** имеет умеренный эффект, тогда как соединение **327** проявляет слабое антихолестатическое действие. Установлено, что два из исследованных соединений уменьшают активность ALT и AST (аланин- и аспаратаминотрансфераз) в результате антицитолитического действия. Производные бетулоновой кислоты **328** и **326** снижают активность трансаминаз в 1,8- и в 1,6 раза, тогда как референсный дигидрокверцетин вызывает только 1,4-кратное снижение активности.

В развитие этого направления были продолжены поиски новых представителей производных алкинил-бетулоновой кислоты на основе другого типа трансформации тройной связи в бетулоновой кислоте [132]. Инновации в органическом синтезе часто открывают новые возможности для успеш-

ного поиска лекарственных средств. К таковым относится реакция циклоприсоединения азидов к алкинам, обычно называемая клик-химией [138].

1,3-Диполярное циклоприсоединение, впервые описанное Хьюсеном [139], требует высоких температур и приводит к образованию двух региоизомеров, требующих разделения. Значительный прогресс достигнут в 2002 г., когда сразу две группы ученых сообщили о том, что катализ Cu(I) обеспечивает ускорение этой реакции в 10 миллионов раз [140, 141]. Превращения протекают в мягких условиях, которые совместимы с большинством функциональных групп. Эта реакция открывает рациональный подход к получению биоконъюгатов бетулоновой кислоты с триазилами. Следует подчеркнуть, что создание биогбридов является ведущей тенденцией в современной органической химии и биохимии. Это отмечено в новом обзоре [142], в котором приводятся данные об ее успешном использовании для получения конденсированных тетрациклических систем ряда 5-диазоцин-2-она.

Схема 89.



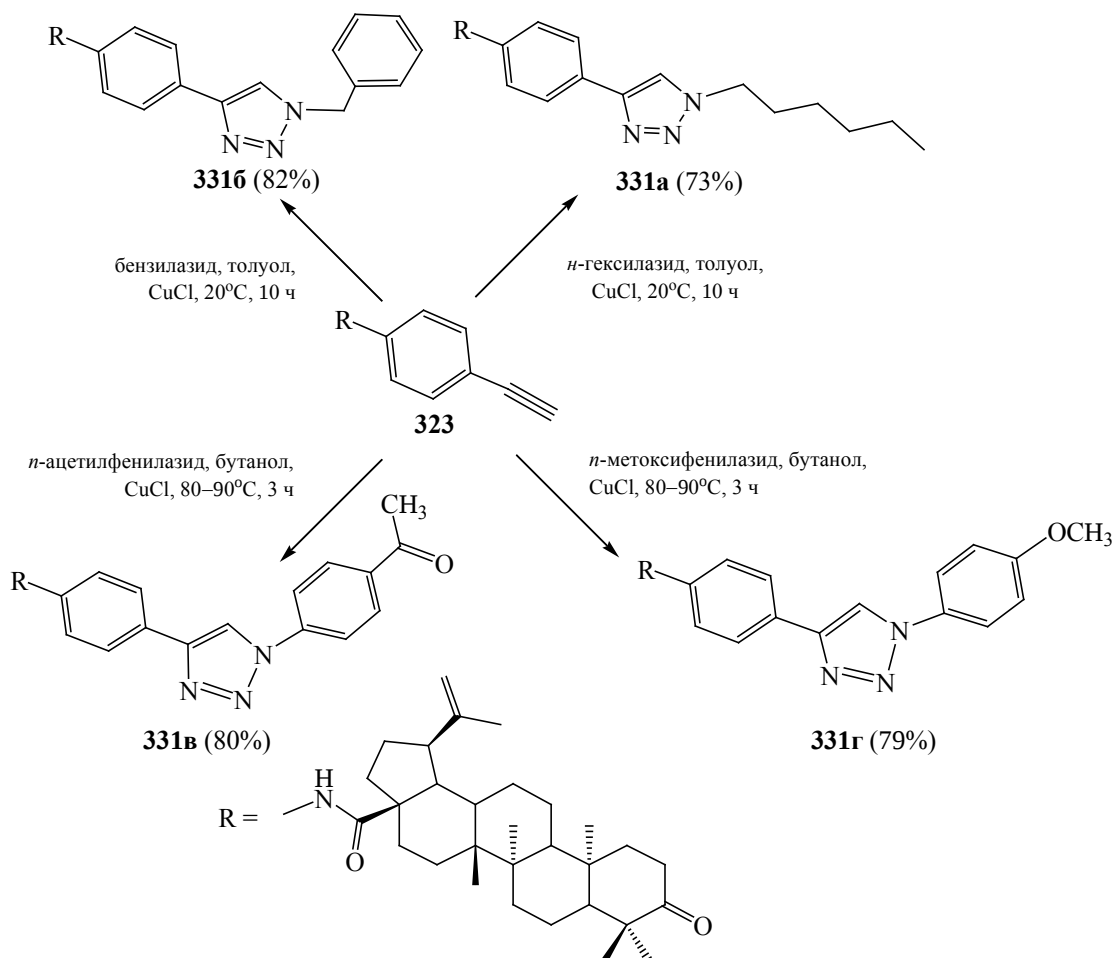
Циклоприсоединение алкил- и арилазидов по тройной связи гладко протекает в толуоле или *n*-бутаноле в присутствии CuCl с образованием 4-замещенных 1,2,3-триазолов **331a–г** с выходами 67–88%. Интересно, что алкилазиды реагируют при комнатной температуре, тогда как более стабильные арилазиды требуют нагрева до 90°C [132] (схема 90).

Совместно с коллегами из Новосибирского института органической химии СО РАН (Т.Г. Толстикова) выполнено исследование противовоспалительной активности нового набора бетулоновых конъюгатов на мышах с использованием модели отека лапы, индуцированного гистамином. Кроме того, антиоксидантные свойства триазолов были протестированы с использованием модели токсического гепатита, позволившей установить их дей-

ствие через проявление окислительного стресса, сопровождающего воспаление. Установлено, что в диапазоне доз 20–50 мг/кг эти соединения проявляют относительно низкую противовоспалительную активность.

Только один конъюгат **331в** вызывал статистически значимый эффект, его активность вдвое ниже, чем у индометацина. Противовоспалительная активность увеличивается для триазольных производных бетулоновой кислоты в следующем порядке **331a** < **331б** < **331г** < **331в**. На модели CCl₄-индуцированного гепатита все соединения, вводимые перорально в дозе 20 мг/кг, показано значительное снижение концентрации вторичных продуктов окисления в кровь. Примечательно, что соединения **331a** и **331б** сопоставимы с эталонным антиоксидантом дигидрокверцетином, тогда

Схема 90.



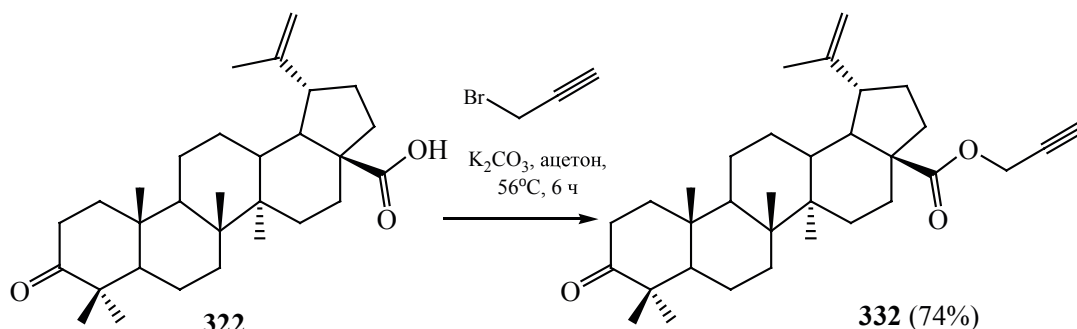
как соединения **331в** и **331г** превышают эту активность в 1.4 раза. Антиоксидантный эффект увеличивается в ряду **331а** < **331б** < **331г** < **331в**, что коррелирует с наблюдаемой противовоспалительной активностью. Наблюдаемые корреляции между противовоспалительной и антиоксидантной активностью указывают на существенный вклад последней в механизм противовоспалительного действия триазольных производных бетулоновой кислоты.

Следующим шагом в развитии этого направления была разработка методов синтеза биогбридов, содержащих бетулоновую кислоту и 1,2,3-триазолилпептиды [133]. Синтез исходного этинильного производного **332** осуществлен реакцией бетулоновой кислоты **322** с пропаргилбромидом в присутствии K_2CO_3 (схема 91).

Азидопептиды **333** получали [133] по методу, предложенному в работе [143]. Взаимодействие между алкином **332** и соответствующими азидами **333а–е** проводили в системе 10% CuSO_4 –5% H_2O –40% аскорбата натрия в двухфазной смеси CH_2Cl_2 – H_2O (10:1) в течение 4–9 ч при 40°C , что приводило к триазолам **334а–е** с выходами от хороших до отличных (схема 92).

Противовоспалительную активность оценивали с помощью модели индуцированного гистамином отека лапы мышей. Четыре соединения проявили умеренную активность, тогда как два из них (**334а** и **334е**) значительно уступают по активности индометацину. Можно предположить, что конъюгаты со снятой защитой могут обладать хорошей активностью.

Схема 91.



Учитывая, что 1,2,3-триазольные фрагменты являются идеальными линкерами, поскольку они чрезвычайно стабильны в типичных физиологических условиях и могут образовывать водородные связи, были продолжены исследования биогбридов бетулоновой кислоты с пептидами как потенциальных противовоспалительных средств с повышенной растворимостью в биологических средах [134]. В работе сообщается о синтезе и исследовании фармакологических свойств производных бетулоновой кислоты, содержащих 1,2,3-триазольные пептидные фрагменты в положении С³. Исходные производные бетулоновой кислоты **335a** и **335b**, содержащие алкиновую группу в положении С³, получали реакцией этинилмагнийбромида с бетулоновой кислотой **322** (схема 93).

Основным продуктом реакции был диастереоизомер **335a** с аксиально ориентированной алкильной группой с выходом 82%, минорный продукт **335b** имеет экваториально ориентированную этинильную группу (выход 11%).

Исходные азидопептиды **334** получали по реакции Уги из доступных хиральных изоцианоазидов с карбонильными соединениями (формальдегид или ацетон), 2,4-диметоксибензилмином и Вос-защищенными аминокислотами [144].

Процесс конъюгации исследован на примерах реакции производных бетулоновой кислоты **335a**, **335b** и азидопептидов **334**. Для оптимизации процесса изучены различные условия реакции (аскорбат натрия–CuSO₄ в CH₂Cl₂–H₂O или ТГФ–H₂O и CuCl в толуоле или бутан-1-оле). Производное бетулоновой кислоты **335a** с аксиально ориентированной этинильной группой в положении С³ реа-

гировало с азидопептидами **334a–e** в присутствии Cu(I) с образованием конъюгатов **336a–e** с выходами 60–88% (табл. 9).

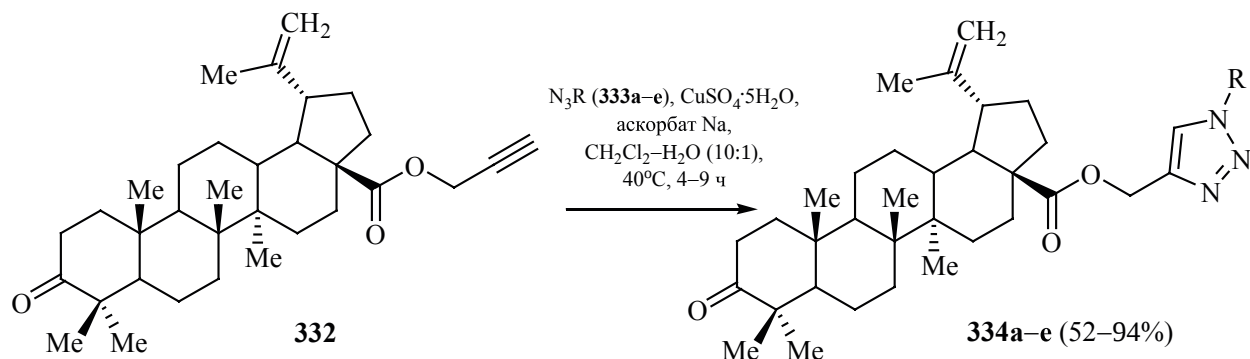
Минорный продукт этинилбетулоновой кислоты **335b** также реагировал с пептидом **334d** с выходом конъюгата **337** 73%.

Полученные соединения испытаны на противовоспалительную активность. Тестирование соединений **335**, **336** и **337** *in vivo* выполнено с использованием модели отека лапы, индуцированного гистамином. Обнаружено, что внутрибрюшинно вводимые соединения **336a**, **336b–г**, содержащие аланин, серин, триптофан и остатки гистидина соответственно, проявляли значительный противовоспалительный эффект, уменьшая вызванный гистамином отек у мышей на 33.4, 31.5, 23.0, и 38.8% соответственно относительно контроля.

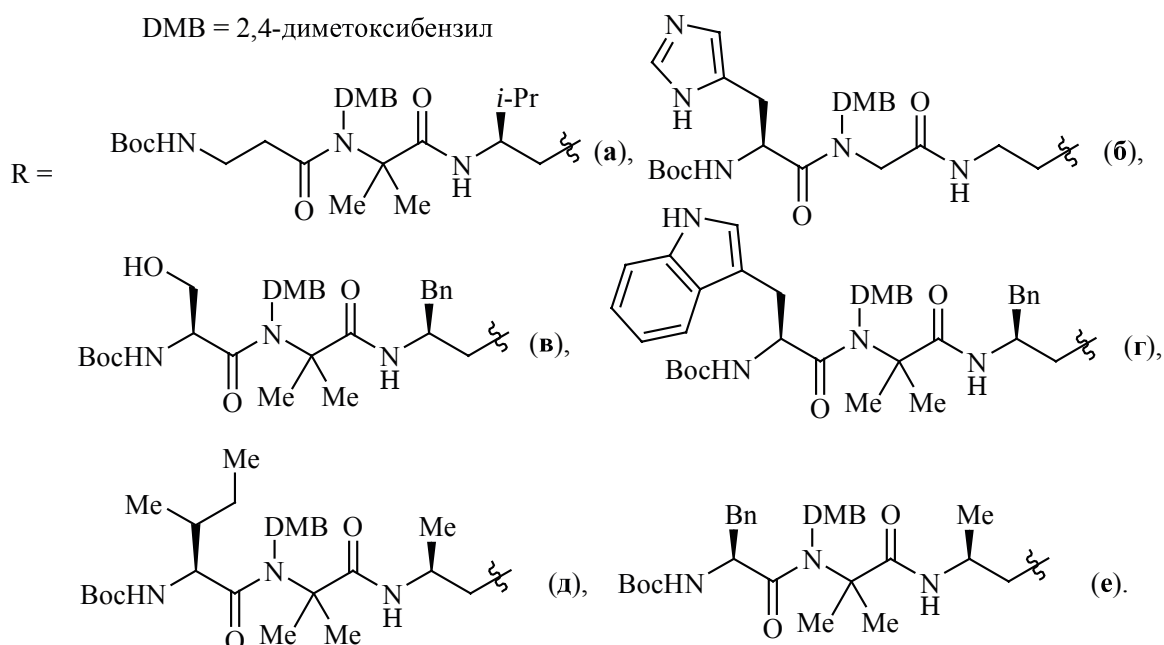
Соединение **336d**, имеющее остаток изолейцина, уменьшало воспаление в лапе мышей на 31.2% в отличие от его эписмера **337**, имеющего противоположное расположение гидроксильной группы и фрагмент триазола в положении С³, который демонстрирует отсутствие выраженного противовоспалительного эффекта (14.5%). Следует отметить, что исходная 3-этинил-бетулоновая кислота **335a** проявляет выраженный противовоспалительный эффект (25.2%).

Другое направление модификации природных метаболитов связано с трансформацией производных дитерпеновых смоляных кислот. Среди них одной из самых доступных и перспективных является левопимаровая кислота **338** – основной компонент сосновой живицы (схема 94).

Схема 92.



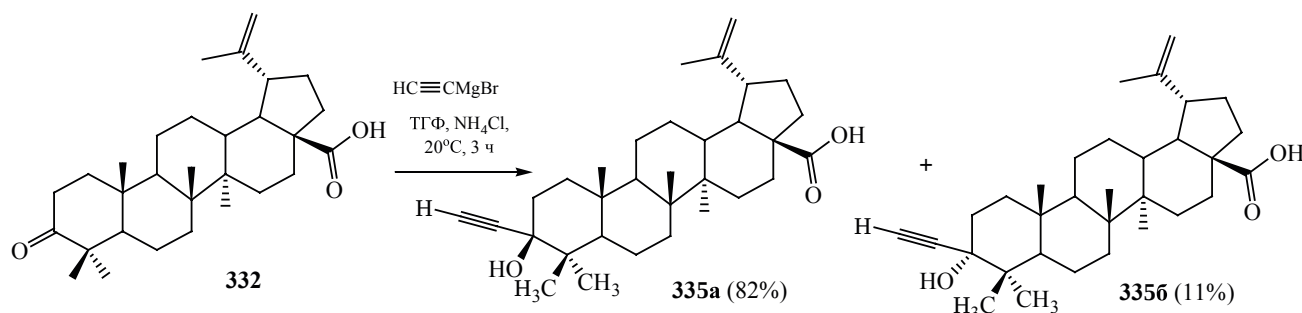
DMB = 2,4-диметоксибензил



Производные левопимаровой кислоты играют важную роль в защите против насекомых и болезнетворных микроорганизмов [145]. Молекула левопимаровой кислоты **338** представляет собой удобную платформу для модификации, поскольку имеет сопряженный диеновый фрагмент, который можно использовать в реакции Дильса–Альдера, а карбоксильная группа способна к легкой функционализации. До наших работ сведения о получении ацетиленовых производных левопимаровой кислоты отсутствовали. Исходя из вышесказанного, нами разработаны методы синтеза ацетиленовых производных левопимаровой кислоты и изучена их противовоспалительная активность [146].

Нами выбрана схема синтеза ключевого соединения – проп-2-инил-1-карбоксилата **339**, включающая двойную модификацию молекулы левопимаровой кислоты **338** – диеновый синтез с 1,4-нафтохиноном и последующее введение пропаргильного остатка в карбоксильную группу. Смесь живицы и 1,4-нафтохинона выдерживали при комнатной температуре в течение 7 сут, затем нафтохинонлевопимаровую кислоту **340** отфильтровывали, выход аддукта составил 93%. Описание синтеза нафтохинонимаровой кислоты **340** приведено в работе [147]. Ключевое соединение – проп-2-инил-1-карбоксилат – получен взаимодействием кислоты **340** и пропаргилбромид в

Схема 93.

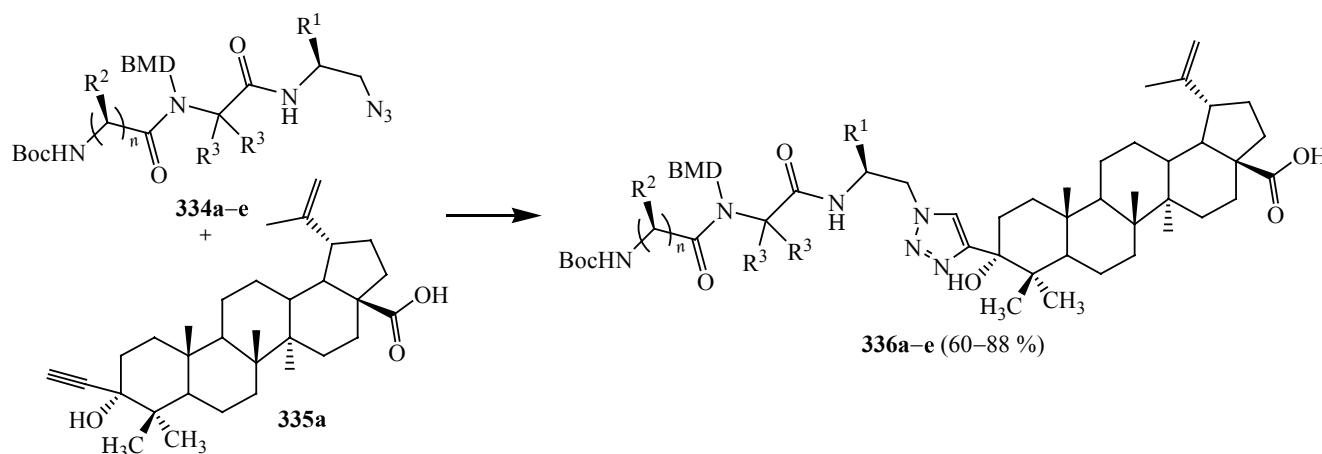


присутствии K_2CO_3 , выход 1-алкина **339** составил 30% (схема 95).

Известно, что пропаргиламинь проявляют ценные для медицины биологические свойства. Среди таких соединений обнаружены ингибиторы ферментов сквален-эпоксидазы млекопитающих [137]. Для получения соединений **341a–г** нами использованы заранее приготовленные бисаминометаны. Синтез проводили в диоксане в присутствии

CuCl при комнатной температуре в инертной атмосфере (0.5 ч). В результате получены продукты аминьалкилирования **341a–г** с выходами 88–95% (схема 96).

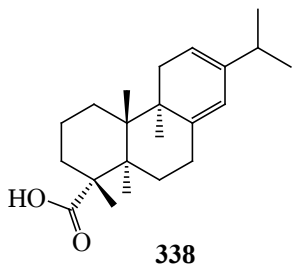
Производные левопимаровой кислоты **339**, **341a–г** исследованы на стандартной модели воспаления лапы мышей, индуцированного гистамином. Согласно результатам, все синтезированные основания Манниха **341a–г** при внутрибрюшин-

Таблица 9. Выходы продуктов кросс-сочетания **336a–e**

Продукт реакции	R ¹	R ²	R ³	n	Условия реакции ^a	Выход, %
336a	H	(2-Имидазолил)метил	H	1	i	77
336б	i-Pr	H	Me	2	ii	65
336в	Bn	CH ₂ OH	Me	1	iii	71
336г	Bn	(3-Индолил)метил	Me	1	i	76
336д	Me	s-Bu	Me	1	i	88
336е	Me	Bn	Me	1	iv	60

^a i, CuCl , толуол, $25\text{--}110^\circ\text{C}$, 9–11 ч; ii, аскорбат натрия, $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--H}_2\text{O}$ (10:1), 40°C , 7 ч; iii, CuCl (15 мол%), бутан-1-ол, 115°C , 7 ч; iv, аскорбат натрия, $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{THF--H}_2\text{O}$ (10:1), 25°C , 7 ч.

Схема 94.



ном введении мышам в дозе 20 мг/кг проявляют достоверный противовоспалительный эффект (26–41%) относительно контроля. У всех соединений, кроме ацетилена **339**, величина отека не имела достоверных различий с таковой у референс-препарата, вводимого в аналогичной дозе [148].

На основании данных, полученных при проведении эксперимента, можно заключить, что основания Манниха с морфолиновым (**341б**) и диэтиламинным (**341в**) остатками, обладают выраженной, а с пирролидиновым (**341а**), пиперидиновым (**341г**) фрагментами и собственно 1-алкин – умеренной противовоспалительной активностью [135, 146, 149].

Наше внимание привлёк другой тип дитерпеновых приоизводных – растительных алкалоидов семейства *Aconitum septentrionale*, широко распространенного в Сибири. Лаппаконитин **342** (схема 97) представляет собой природный дитерпеноидный алкалоид, действующий, как натриевый канал человеческого сердца, блокатор и обладающий широким спектром биологической активности. Этот интерес обусловлен тем, что лаппаконитин, бромистоводородная соль которого применяется в качестве антиаритмического пре-

парата в России под названием аллапинин [150]. Однако препарат подвергается значительной фотодеградации. Последняя может быть причиной фототоксичности препаратов, что снижает его практическую ценность в медицинской практике.

В связи с этим нами предприняты исследования по разработке методов химической модификации лаппаконитина и изучена возможность повышения фотостабильности на основе продуктов трансформации. В качестве основной стратегии трансформации лаппаконитина нами выбрана модификация молекулы путем введения ацетиленовых групп [151–154]. Выбранный тип субстратов определяется тем, что многие ацетиленовые производные также используются в медицинской практике как противораковые агенты [68, 155].

Синтез целевых производных лаппаконитина с различными заместителями при углероде тройной связи осуществлен реакцией Соногаширы 5-иод-лаппаконитина **343** с соответствующими терминальными ацетиленами **15**, **17**, **344–350** в системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{--CuI--NEt}_3$. Выходы целевых продуктов **351а–и** составили 67–85% (схема 98).

Синтезированные соединения изучены для выявления корреляции природы заместителей с фотостабильностью потенциальных лекарств на основе флуоресцентного анализа [156, 157]. Результаты фотохимического исследования [156] показали, что замещение в ароматическом кольце молекулы лаппаконитина значительно снижает скорость фотодеградации этих соединений. Как видно из спектров поглощения лаппаконитина и его ацетиленовых производных **351а–в**, д, введение заместителей влияет на положение максимума поглощения и коэффициент экстинкции. Спектры

Схема 95.

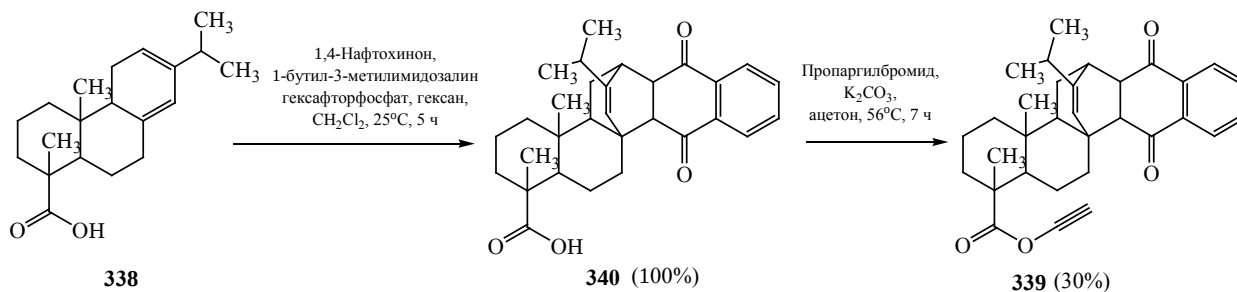
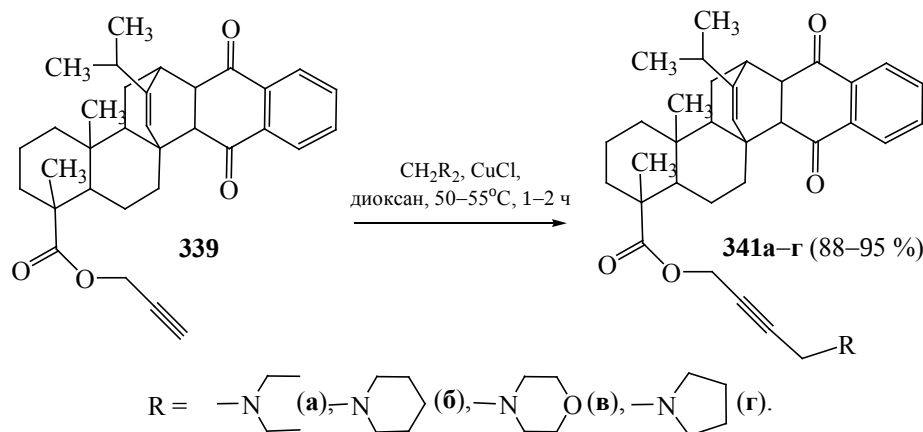


Схема 96.



также демонстрируют заметное красное смещение (**351и**) и рост длинноволновых полос (**351а–в, д**). Высокие коэффициенты экстинкции позволяют отнести эти производные лапаконитина к системам с π^* – π -типом возбуждения.

Возможные причины такого различия, по-видимому, связаны с особенностями влияния заместителей на процесс связывания лекарственного средства с рецептором [157]. В этой работе влияние заместителей на свойства в лапаконитина и его производных изучали с помощью элементарных процессов фоторазложения. Данный подход включает совместный анализ фотофизических свойств исследуемых систем и их квантовыми выходами фотораспада. Это позволяет проследить влияние заместителей, расположенных в дитерпеноидном скелете и антранильном фрагменте лапаконитина. Суммируя полученные данные, установлена обратная зависимость флуоресценции и фотодегradации. Эта корреляция, установленная для лапаконитина, позволяет предложить способ оценки фотостабильности потенциальных лекарств на основе флуоресцентного анализа.

Другая часть работы была посвящена модификации ацетиленовыми заместителями природного продукта комбрестатина А-4 **352**, выделенного из южно-африканской ивы (*Combretum caffrum*) [111, 158, 159]. Наиболее эффективным из комбрестатинов является комбрестатин А-4 **352** (схема 99), который показал высокую цитотоксическую активность в отношении широкого спек-

тра опухолей человека, включая многие лекарственно-устойчивые клеточные линии [160].

Структурной особенностью комбрестатинов является наличие мостика из двух или трех атомов между двумя ароматическими кольцами, одно из которых обязательно является 1,2,3-триметоксибензольным остатком. Соединения такого типа получают обычно реакциями конденсации или арилирования.

В последние годы наблюдается тенденция поиска аналогов комбрестатина А-4 путем замены *цис*-олефинового мостика на гетероциклические остатки, например, 5-членные азотистые гетероциклы (пиразол, имидазол, оксазол), которые обладают высокой противоопухолевой активностью

Схема 97.

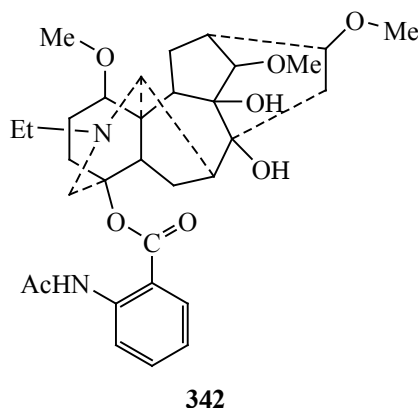
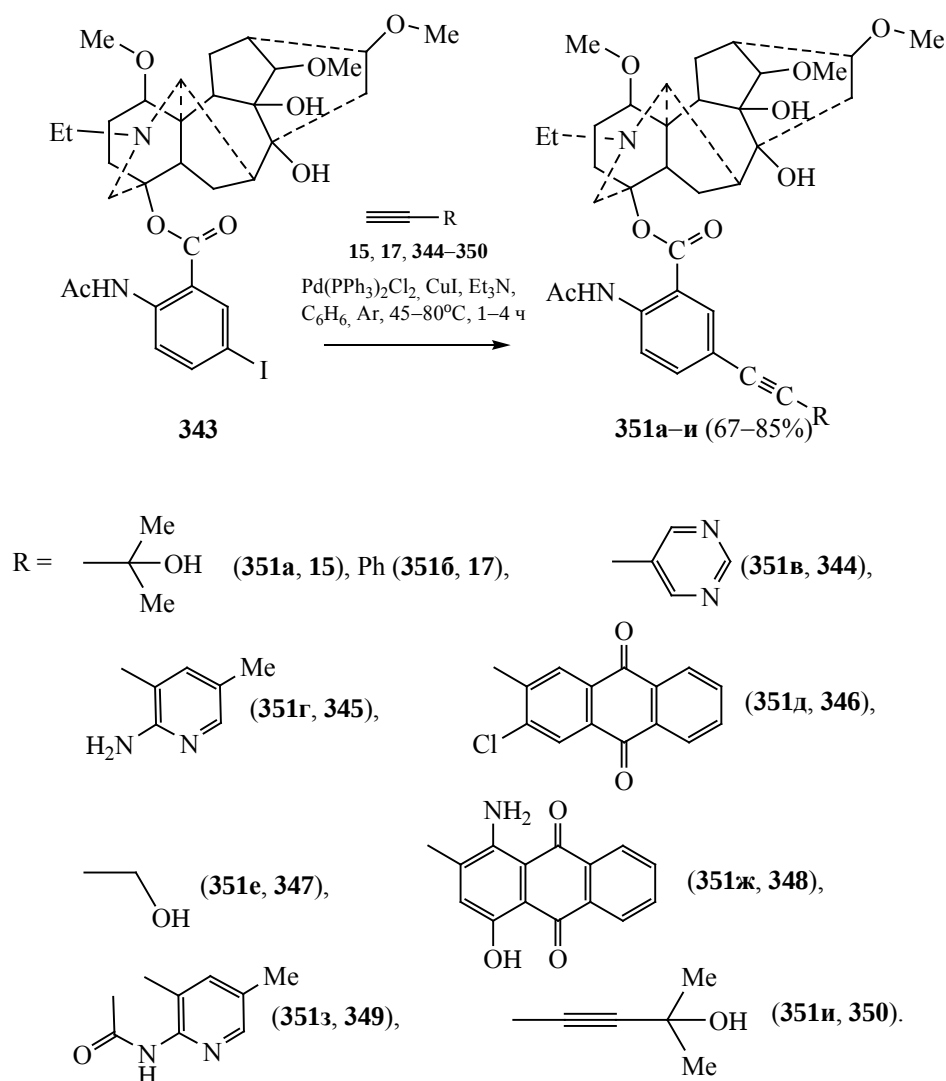


Схема 98.



[160]. Однако получение указанных аналогов сопряжено с многостадийным синтезом [160] или металлоорганическим синтезом и использованием абсолютных растворителей [161].

Нами предложен новый подход к синтезу аналогов комбретастина А-4, основанный на синтезе дизамещенных диарилацетиленов с их последующей функционализацией. Исходные α -кетоацетилены **353–355** получали катализируемым Pd-кросс-сочетанием бензоилхлоридов **356** с терминальными алкинами **8**, **168**, **185** (схема 100) [111, 158].

Арил(арилэтинил)кетон **353** с активированной тройной связью позволяет осуществить нуклео-

фильное присоединение полифункциональных нуклеофилов (гидразингидрат, гидроксилламин и гуанидин) путем нагревания соответствующих оснований с кетоацетиленом **353** с образованием

Схема 99.

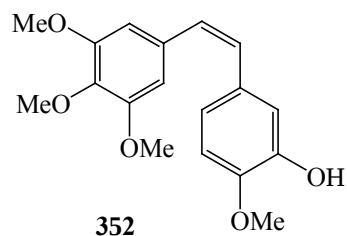


Схема 100.

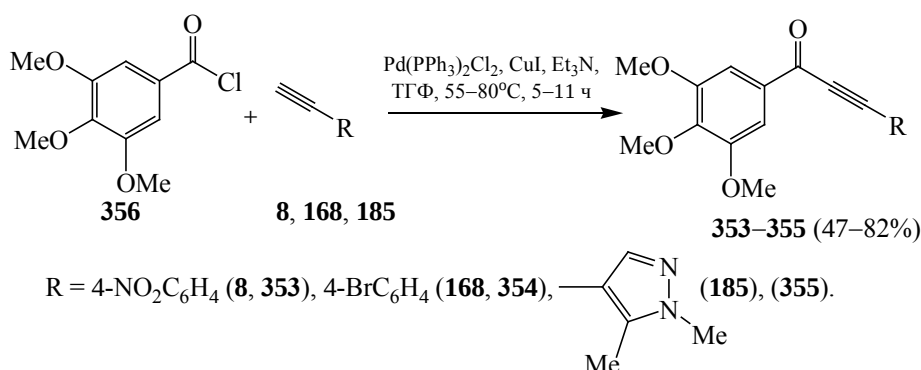
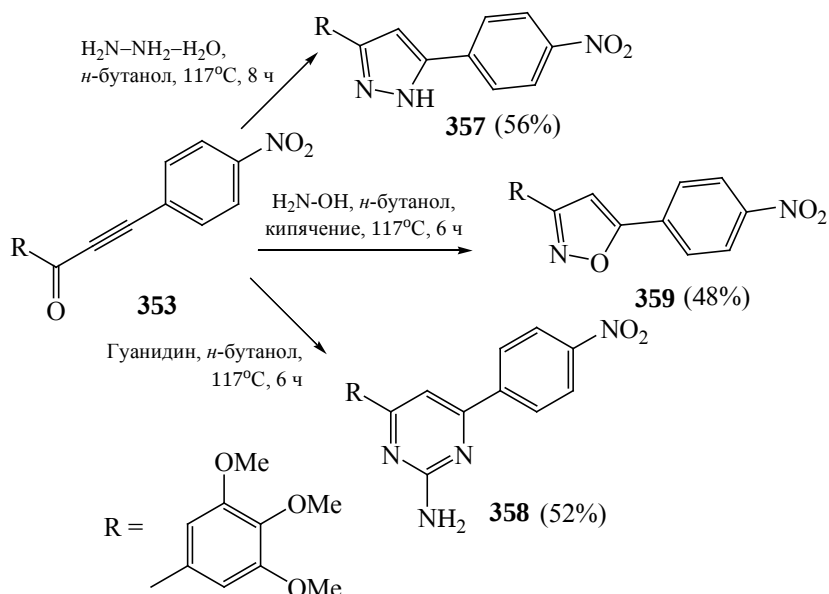


Схема 101.



пиразола **357** (56%), пиримидина **358** (52%) или производного изоксазола **359** (48%) – аналогов комбретастина А-4 [158] (схема 101).

Таким образом, арил(арилэтинил)кетонь представляют собой перспективные синтоны, которые позволяют реакцией присоединения азотсодержащих нуклеофилов к активированной тройной связи синтезировать неизвестные ранее аналоги комбретастина А-4 с азольными и азиновыми мостиками.

Синтез и исследование противовоспалительной активности новых аналогов комбретастина приведены в работе [159]. Чтобы получить систе-

матический ряд β-аминовинилкетонь, необходимый для фармакологического изучения, в качестве исходных ацетиленов выбрань субстраты, несущие донорную (метокси-) и акцепторную (нитро-) группы в арилалкиновой части молекулы, а в качестве реагентов – пирролидин, пиперидин и морфолин. Смесь кетоацетиленов **353**, **360** и вторичных аминов нагревали при кипении бензоле (пирролидин) или толуоле (морфолин, пиперидин), реакция заканчивалась за 2–10 ч образованием целевых виламинов с выходами 47–85% (схема 102).

На модели гистаминового воспаления показано, что соединения с пиперидиновым (**306г**) и

Схема 102.

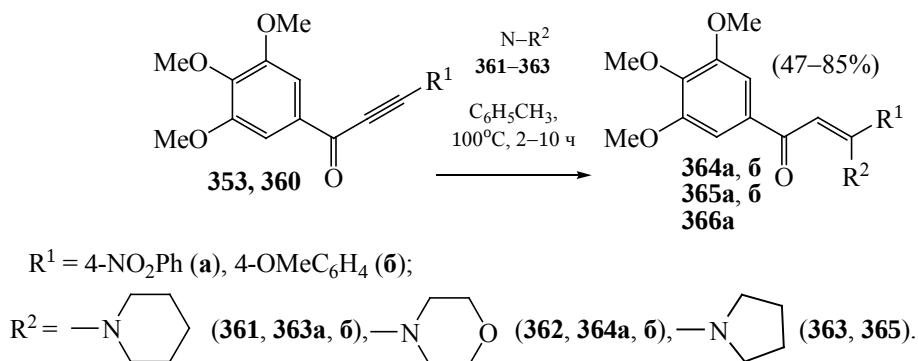
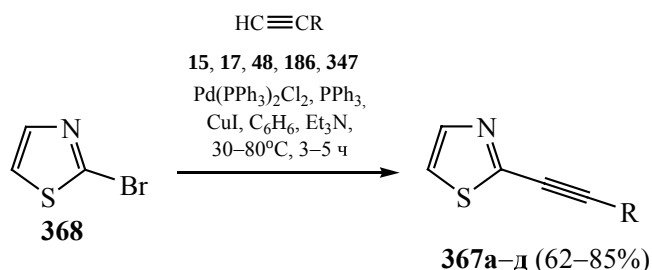


Схема 103.



морфолиновым (**307в**) фрагментами не проявляют противовоспалительной активности, тогда как β -аминовинилкетоны с пирролидиновым (**308в**), пиперидиновым (**306в**) и морфолиновым (**307г**) остатками снижают величину отека в среднем в 1.5 раза относительно контроля. При этом их эффект не имеет достоверных различий с таковым у индометацина.

При поиске биологически активных веществ интерес представляют не только биоконъюгаты, включающие природные метаболиты, но и синтетические составляющие, например, биоконъюгаты алкины–тиазол. Ацетиленовые производные гетероциклов широко и успешно применяются при поиске и изучении биологической активности [27]. Также известно, что производные тиазолила обладают противовоспалительной активностью [162].

В настоящее время компьютерный анализ взаимосвязей структура–активность широко используются при разработке методов синтеза пер-

спективных биологически активных соединений. Одной из таких компьютерных программ является PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предсказывающая одновременно несколько сотен видов биологических активности для веществ из разных химических классов на основании их структурных формул [163]. Такой анализ значительно увеличивает шанс обнаружить новые химические соединения с заданными параметрами.

Принимая во внимание вышеизложенное, нами синтезирован ряд этинилтиазолов и изучена их противовоспалительная активность с использованием сервиса PASS [164]. Целевые этинилтиазолы **367а–д** синтезированы Pd–Cu-катализируемым кросс-сочетанием Соногаширы 2-бромтиазола **368** с 1-алкинами (схема 103). Выходы синтезированных соединений составили 62–85%.

Противовоспалительное действие тестируемых соединений *in vivo* оценивали на мышах (внутрибрюшинная инъекция) с помощью модели карраге-

нин-индуцированного отека лапы мышей. Защита составила от 58 до 80% (наиболее сильнодействующее соединение **367г**), в то время как препарат сравнения индометацин имеет 44% защиты при эквивалентной концентрации.

Таким образом, результаты исследований биологической активности ацетиленилбиокопьюгатов, содержащих как природные метаболиты, так и синтетические остатки, являются перспективными в поиске, прежде всего, соединений с противовоспалительной активностью.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре обобщены результаты многолетних исследований авторов по синтезу, химическим, физико-химическим и биологическим свойствам алкиниларенов и -гетаренов, опубликованных с 2000 по 2022 г. г. В этом заключении приводится краткий перечень наиболее значимых авторских результатов в области химии ацетилена

Установлено, что, хотя реакция Соногаширы и в настоящее время остается наиболее востребованным, удобным методом синтеза ацетиленов, продолжается ее усовершенствование и поиск новых подходов к введению тройной связи в арены и гетарены. Показана принципиальная возможность осуществления одnoreакторного синтеза монозамещенных арил(гетарил)ацетиленов путем прямой конденсации $\text{HC}\equiv\text{CH}$ с иодаренами и -гетаренами в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI}$ и K_2CO_3 в ДМФА (раздел 2). Можно отметить, что такая попытка, предпринятая японскими учеными, была безуспешной.

Выявлена специфика обратной реакции Фаворского, протекающей в присутствии КОН, для ацетиленовых спиртов 18-краун-6-эфира, связанная с селективным комплексообразованием с катионами калия (раздел 3).

Важное фундаментальное значение имеют результаты по разработке методов синтеза и изучению химических и магнитных свойств спин-меченных соединений 3-имидазолинового ряда – ранее не известного класса соединений (раздел 4). Направленным синтезом радикалов удалось подтвердить предположение о наличии так называемого спинового катализа. Впервые удалось зарегистрировать значительный магнитный эффект (20–30%).

Пионерскими результатами представляются данные по разработке метода синтеза 1,3-бутадииниларенов и -пиразолов, ключевой стадией которого является реакция «ацетиленовой молнии» – прототропной изомеризации соответствующих интернальных диацетиленов под действием 2-аминоэтиламина лития (раздел 5). Синтез 1,3-бутадиинильных производных – нетривиальная задача ввиду лабильности диацетиленов, особенно это относится к терминальным 1,3-бутадиинам.

В разделе 6 представлены практически важные результаты по направленной циклизации гидразидов о-ацетиленилбензойных кислот. В основных условиях реакция может быть направлена по трем альтернативным путям в зависимости от природы заместителей в ацетиленовой части. Циклизация может быть осуществлена как по 6-эндо-диг-пути, так и по 5-экзо-диг-маршруту. Это открывает возможности получения трех многообещающих биологически активных классов гетероциклов: бензопирролидоны, бензопиридазоны или бензодиазины.

Важнейшим фундаментально значимым результатом представляется углубленное изучение открытой нами новой многоканальной реакции мягкого расщепления прочной тройной связи в α -кетоацетиленов под действием этилендиамина, приводящее к соответствующим арилметилкетонам и 2-R-имидазолинам или замещенным амидам (раздел 7).

Пионерский характер имеет открытая реакция весьма необычной димеризации интернальных 1-алкинил-9,10-антрахинонов под действием сильных оснований (КОН или гуанидина), приводящей к образованию 9,18-диарилтетрабензо[*a,de,j,mn*]тетрацен-4,13-дионон. Это необычное превращение расширяет наши представления о природе тройной связи. Это новая страница в химии ацетилена [165], который анонсирует наиболее фундаментально значимые результаты в области синтетической органической химии.

Самостоятельное значение имеют результаты, представленные в разделе 8, отражающие практическую значимость алкинов при поиске биологически активных соединений. В этом разделе приведены данные по модификации производных бегулоновой кислоты ацетиленовыми остатками

и более глубокой трансформации тройной связи. Триазольные производные на основе алкинилбелуоной кислоты оказали значительный антиоксидантный эффект, превышающий эталонный дигидрокверцетин в 1.4 раза.

Основываясь на литературных и собственных данных в указанной области, можно предположить, что в ближайшее время усилия химиков-синтетиков будут направлены на поиск рациональных путей практического применения высокого потенциала соединений с тройной связью, в первую очередь, в медицинской химии и в производстве новых современных материалов.

Авторы этого обзора надеются, что им удалось продемонстрировать высокую и уникальную реакционную способность алкинов, что позволит читателю использовать широкие потенциальные синтетические возможности ацетиленов практически в любой области органической и смежной с ней медицинской химии.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Василевский Сергей Францевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5754-8777>

Степанов Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4774-2688>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования (FWGF-2021-0003).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василевский С.Ф., Степанов А.А. // Вестн. СПбГУ. 2013. Т. 4. № 4. С. 181.
2. Diederich F., Stang P.J., R.Tykwinski R. Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science. Weinheim: Wiley-VCH, 2005.
3. Белецкая И.П., Nájera C., Yus M. // Усп. хим. 2020. Т. 89. № 10. С. 1074; Beleckaya I.P., Nájera C., Yus M. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. P. 1074. doi 10.1070/RCR4953
4. Alabugin I.V., Gonzalez-Rodriguez E., Kawade R.K., Stepanov A.A., Vasilevsky S.F. // Molecules. 2019. Vol. 24. N 6. P. 1036. doi 10.3390/molecules24061036
5. Василевский С.Ф., Степанов А.А. // Усп. хим. 2022. Т. 91. № 1. С. 1; Vasilevsky S.F., Stepanov A.A. // Russ. Chem. Rev. 2022. Vol. 91. P. RCR5020. doi 10.1070/RCR5020
6. Bidusenko I.A., Schmidt E.Y., Ushakov I.A., Trofimov B.A. // Eur. J. Org. Chem. 2018. Vol. 2018. N 35. P. 4845. doi 10.1002/ejoc.201800850
7. Harris T., Alabugin I.V. // Mendeleev Commun. 29. N 3. P. 237. doi 10.1016/j.mencom.2019.05.001
8. Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P. // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 2021. N 1. P. 43. doi 10.1002/ejoc.202001098
9. Гусарова Н.К., Михалева А.И., Шмидт Е.Ю., Малышева А.Г. Химия ацетилена. Новые главы. Новосибирск: Сибирское предприятие «Наука», 2013.
10. Nicolaou K.C., Das D., Lu Y., Rout S., Pitsinos E.N., Lyssikatos J., Schammel A., Sandoval J., Hammond M., Aujay, M., Gavriluk J. // J. Am. Chem. Soc. 2020. Vol. 142. N 5. P. 2549. doi 10.1021/jacs.9b12522
11. Торозова А.С., Королькова А.А., Краснова И.Ю., Шифрина З.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 1. С. 91; Torozova A.S., Krasnova I.Y., Shifrina Z.B., Korolkova A.A. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 91. doi 10.1007/s11172-020-2727-5
12. Ramani A., Desai B., Patel M., Naveen T. // Asian J. Org. Chem. Vol. 11. N 5. P. e202200047. doi 10.1002/ajoc.202200047
13. Васильев А.А., Энгман Л., Серебряков Э.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. Т. 69. № 1. С. 169. Vasil'ev A.A., Serebryakov E.P., Engman L. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 169. doi 10.1007/s11172-020-2739-1
14. Gilmore K., Alabugin I.V. // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. N 11. P. 6513. doi 10.1021/cr200164y
15. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Bogachenkov A.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. // Molecules. 23. N 10. P. 2442. doi 10.3390/molecules23102442
16. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. // Tetrahedron Lett. 1975. Vol. 16. N 50. P. 4467. doi 10.1016/S0040-4039(00)91094-3
17. Гвоздев В.Д., Шаврин К.Н., Егоров М.П., Неведов О.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 11. С. 2051; Gvozdev V.D., Shavrin K.N., Egorov M.P., Nefedov O.M. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 11. P. 2051. doi 10.1007/s11172-021-3318-9
18. Chinchilla R., Nájera C. // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. N 3. P. 874. doi 10.1021/cr050992x
19. Brandsma L., Vasilevsky S.F., Verkuijsse H.D. Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1998.

20. Trofimov B.A., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Vasilevsky S.F., Kobychiev V.B., Sukhov B.G., Ushakov I.A. // *Mendelev Commun.* 2007. Vol. 17. N 3. P. 181. doi 10.1016/j.mencom.2007.05.017
21. Trofimov B.A., Vasilevsky S.F., Gusarova N.K., Malysheva S.F., Baranov D.S., Matatyuk V.I., Gatilov Y.V. // *Mendelev Commun.* 2008. Vol. 18. N 6. P. doi 10.1016/j.mencom.2008.11.010
22. Artem'ev A.V., Malysheva S.F., Gusarova N.K., Belogorlova N.A., Sukhov B.G., Sutyryna A.O., Matveeva E.A., Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Gatilov Y.V., Albanov A.I., Trofimov B.A. // *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72. N 4. P. 443. doi 10.1016/j.tet.2015.11.009
23. Artem'ev A.V., Kuimov V.A., Matveeva E.A., Bagryanskaya I.Y., Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Rakhmanova M.I., Samultsev D.O., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // *Inorg. Chem. Commun.* 2017. Vol. 86. N P. 94. doi 10.1016/j.inoche.2017.09.008
24. Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Malysheva S.F., Kazheva O.N., Dyachenko O.A., Kuimov V.A. // *Heteroatom Chem.* 2018. Vol. 29. N 4. P. e21443. doi 10.1002/hc.21443
25. Okuro K., Furuune M., Miura M., Nomura M. // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33. N 37. P. 5363. doi 10.1016/S0040-4039(00)79093-9
26. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Elguero J. // *Heterocycles*. 2003. Vol. 60. N 4. P. 879. doi 10.3987/COM-02-9698
27. Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V., Elguero J. // *Adv. Het. Chem.* 2002. Vol. 82. N P. 1. doi 10.1016/S0065-2725(02)82026-8
28. De La Rosa M.A., Velarde E., Guzmán A. // *Synth. Commun.* 1990. Vol. 20. N 13. P. 2059. doi 10.1080/00397919008053137
29. Bleicher L., Cosford N.D.P. // *Synlett*. 1995. P. 1115. doi 10.1055/s-1995-5220
30. Wright J.L., Gregory T.F., Boxer P.A., Meltzer L.T., Serpa K.A., Wise L.D., Hong-Bae S., Huang J.C., Konkoy C.S., Upasani R.B., Whittemore E.R., Woodward R.M., Yang K.C., Zhou Z.-L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. Vol. 9. N 19. P. 2815. doi 10.1016/S0960-894X(99)00482-5
31. Dax S.L., Cook S.C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996. Vol. 6. N 7. P. 797. doi 10.1016/0960-894X(96)00108-4
32. Felding J., Kristensen J., Bjerregaard T., Sander L., Vedso P., Begtrup M. // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. N 11. P. 4196. doi 10.1021/jo982160n
33. Elguero J., Jaramillo C., Pardo C. // *Synthesis*. 1997. Vol. N P. 563. doi 10.1055/s-00000084
34. Castro C.E., Stephens R.D. // *J. Org. Chem.* 1963. Vol. 28. N 8. P. 2163. doi 10.1021/jo01047a008
35. Василевский С.Ф., Мишвидобадзе Е.В. // *Межвузовский сборник*. 2004. С. 190.
36. Takahashi S., Kuroyama Y., Sonogashira K., Hagiwara N. // *Synthesis*. 1980. Vol. 1980. N 8. P. 627. doi 10.1055/s-1980-29145
37. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H. // *Heterocycles*. 1988. Vol. 28. N 9. P. 2225. doi 10.3987/REV-88-392
38. Лозанова А.В., Степанов А.В., Мельник К.Е., Злоказов М.В., Веселовский В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. № 1. С. 64; Lozanova A.V., Stepanov A.V., Mel'nik K.E., Zlokazov M.V., Veselovsky V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. P. 64. doi 10.1007/s11172-019-2416-4
39. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Elguero J. // *Tetrahedron*. 2004. Vol. 60. N 31. P. 6685. doi 10.1016/j.tet.2004.05.093
40. Cheng F., Tang N., Liu P., Hou N., Chen G. // *Trans. Metal Chem.* 2012. Vol. 37. N 3. P. 249. doi 10.1007/s11243-012-9580-9
41. Maeda H., Tanaka K., Aratani M., Segi M. // *Photochem. Photobiol.* 2019. Vol. 95. N 3. P. 762. doi 10.1111/php.13071
42. Schwarze T., Müller H., Schmidt D., Riemer J., Holdt H.-J. // *Chem. Eur. J.* 2017. Vol. 23. N 30. P. 7255. doi 10.1002/chem.201605986
43. Ведерников А.И., Лобова Н.А., Кузьмина Л.Г., Н.А., Александрова С.С.К., Ховард Д.А.К., Громов С.П. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. Т. 61. № 1. С. 146; Vasil'ev A.A., Serebryakov E.P., Engman L. // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. P. 148. doi 10.1007/s11172-012-0021-x
44. Yan F., Chen F., Wu X.-H., Luo J., Zhou X.-S., Horsley J.R., Abell A.D., Yu J., Jin S., Mao B.-W. // *J. Phys. Chem. (C)*. Vol. 124. N 16. P. 8496. doi 10.1021/acs.jpcc.9b11908
45. Tretyakov E.V., Knight D.W., Vasilevsky S.F. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. 1999. Vol. N 24. P. 3713. doi 10.1039/A903754C
46. Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2001. № 5. С. 831; Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2001. Vol. 50. P. 868. doi 10.1023/A:1011367311643
47. Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2002. № 9. С. 1579; Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2002. Vol. 51. P. 1720. doi 10.1023/A:1021311824043
48. Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. // *Arkivoc*. 2003. Vol. N 13. P. 21. doi 10.3998/ark.5550190.0004.d04
49. Клятская С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2002. № 1. С. 128; Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. //

- Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 135. doi 10.1023/A:1015078217485
50. Щелкунов А.В., Васильева Р.Л., Фаворская Т.А. // ЖОрХ. 1969. № 5. С. 1148.
51. Феденок Л.Г., Усов О.М., Шварцберг М.С. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 8. С. 1525; Fedenok L.G., Usov O.M., Shvartsberg M.S. // Russ. Chem. Bull. 1995. Vol. 44. P. 1465.
52. Kozlova M.N., Ferlay S., Kyritsakas N., Hosseini M.W., Solovieva S.E., Antipin I.S., Kononov A.I. // Chem. Commun. 2009. N 18. P. 2514. doi 10.1039/b902267h
53. Ovsyannikov A., Lang M.N., Ferlay S., Solovieva S.E., Antipin I.S., Kononov A.I., Kyritsakas N., Hosseini M.W. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 1. P. 116. doi 10.1039/c2dt31937c
54. Бурилов В.А., Епифанова Н.А., Попова Е.В., Василевский С.Ф., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 3. С. 766; Burilov V.A., Epifanova N.A., Popova E.V., Vasilevsky S.F., Solovieva S.E., Antipin I.S., Kononov A.I. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. P. 767. doi 10.1007/s11172-013-0104-3
55. Latypov S., Epifanova N., Popova E., Vasilevsky S., Solovieva S., Antipin I., Kononov A. // Appl. Magn. Res. 2011. Vol. 41. N 2. P. 467. doi 10.1007/s00723-011-0264-y
56. Sviridenko F.B., Stass D.V., Kobzeva T.V., Tretyakov E.V., Klyatskaya S.V., Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F., Molin Y.N. // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. N 9. P. 2807. doi 10.1021/ja037157m
57. Третьяков Е.В., Новикова Т.В., Королев В.В., Усов О.М., Василевский С.Ф., Молин Ю.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2000. № 8. С. 1415; Tretyakov E.V., Korolev V.V., Usov O.M., Vasilevsky S.F., Molin Yu.N., Novikova T.V. // Russ. Chem. Bull. 2000. Vol. 49. P. 1409. doi 10.1007/BF02495088
58. Кляцкая С.В., Третьяков Е.В., Василевский С.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 1. С. 122; Klyatskaya S.V., Tretyakov E.V., Vasilevsky S.F. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. P. 128. doi 10.1023/A:1015026200647
59. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Stass D.V., Amitina S.A., Grigir'ev I.A., Elguero J. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 41. P. 7741. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.063
60. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Korovnikova O.L., Amitina S.A., Stass D.V., Grigor'ev I.A., Elguero J. // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. N 18. P. 4597. doi 10.1016/j.tet.2006.02.036
61. Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Alabugin I.V. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 46. P. 8246. doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.031
62. Kulik L.V., Grishin Y.A., Dzuba S.A., Grigoryev I.A., Klyatskaya S.V., Vasilevsky S.F., Tsvetkov Y.D. // J. Magn. Reson. 2002. Vol. 157. N 1. P. 61. doi 10.1006/jmre.2002.2579
63. Buchachenko A.L., Berdinsky V.L. // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. N 47. P. 18292. doi 10.1021/jp961008r
64. Dulog L., Kim J.S. // Makromol. Chem. 1989. Vol. 190. N 10. P. 2609. doi 10.1002/macp.1989.021901025
65. Fujii A., Ishida T., Koga N., Iwamura H. // Macromol. 1991. Vol. 24. N 5. P. 1077. doi 10.1021/ma00005a016
66. Кривенко О.Л., Василевский С.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 10. С. 2051; Krivenko O.L., Vasilevskii S.F. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 2123. doi 10.1007/s11172-007-0333-4
67. Данилкина Н.А., Васильева А.А., Балова И.А. // Усп. хим. 2020. Т. 89. № 1. С. 125; Danilkina N.A., Vasileva A.A., Balova I.A. // Russ. Chem. Rev. 2020. Vol. 89. N 1. P. 125. doi 10.1070/RCR4902
68. Dembitsky V.M., Levitsky D.O. // Nat. Prod. Commun. 2006. Vol. 1. P. 405. doi 10.1177/1934578x0600100512
69. Balova I.A., Morozkina S.N., Knight D.W., Vasilevsky S.F. // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. N 1. P. 107. doi 10.1016/S0040-4039(02)02496-6
70. Балова И.А., Морозкина С.Н., Воскресенский С.В., Ремизова Л.А. // ЖОрХ. 2000. Т. 36. № 10. С. 1466; Balova I.A., Morozkina S.N., Voskresenskii S.V., Remizova L.A. // Russ. J. Org. Chem. 2000. Vol. 36. P. 1428.
71. Балова И.А., Морозкина С.Н., Сорокоумов В.Н., Виноградова О.В., Василевский С.Ф. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. № 11. С. 1683; Balova I.A., Morozkina S.N., Sorokoumov V.N., Vinogradova O.V., Vasilevskii S.F. // Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. P. 1613. doi 10.1023/B:RUJO.0000013136.99262.26
72. Balova I.A., Sorokoumov V.N., Morozkina S.N., Vinogradova O.V., Knight D.W., Vasilevsky S.F. // Eur. J. Org. Chem. 2005. Vol. 2005. N 5. P. 882. doi 10.1002/ejoc.200400688
73. Küçükgül Ş., Şenkardeş S. // Eur. J. Med. Chem. 2015. P. 786. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
74. Govdi A.I., Kulyashova A.E., Vasilevsky S.A., Balova I.A. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 8. P. 762. doi 10.1016/j.tetlet.2017.01.032
75. Рябухин Д.С., Васильева А.В. // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 6. С. 637; Ryabukhin D.S., Vasilyev A.V. // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. P. 637. doi 10.1070/RCR4550
76. Pitt W.R., Parry D.M., Perry B.G., Groom C.R. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 9. P. 2952. doi 10.1021/jm801513z
77. Vasilevsky S., Gornostaev L., Stepanov A., Arnold E., Alabugin I. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N P. 1867. doi 10.1016/j.tetlet.2006.12.129
78. Шварцберг М.С., Барабанов И.И., Феденок Л.Г. // Усп. хим. 2004. Т. 73. № 2. С. 171; Shvartsberg M.S.,

- Barabanov I.I., Fedenok L.G.* // Russ. Chem. Rev. 2004. Vol. 73. P. 161. doi 10.1070/RC2004v-073n02ABEH000788
79. *Приходько Т.А., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2001. Т. 50. № 7. С. 1210; *Prikhodko T.A., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. P. 1268. doi 10.1023/A:1014071226473
80. *Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф.* // ХГС. 2009. № 1. С. 67; *Vasilevsky S.F., Mikhailovskaya T.F.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2008. Vol. 45. P. 55. doi 10.1007/s10593-009-0225-7
81. *Vasilevsky S.F., Mikhailovskaya T.F., Mamatyuk V.I., Salnikov G.E., Bogdanchikov G.A., Manoharan M., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 21. P. 8106. doi 10.1021/jo901551g
82. *Михайловская Т.Ф., Василевский С.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 3. С. 618; *Mikhailovskaya T.F., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. P. 632. doi 10.1007/s11172-010-0133-0
83. *Vasilevsky S.F., Gold B., Mikhailovskaya T.F., Alabugin I.V.* // J. Phys. Org. Chem. 2012. Vol. 25. N 11. P. 998. doi 10.1002/poc.2990
84. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J.* // J. Het. Chem. 2002. Vol. 39. N 6. P. 1229. doi 10.1002/jhet.5570390617
85. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Mamatyuk V.I., Romanenko G.V., Elguero J.* // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46. N 26. P. 4457. doi 10.1016/j.tetlet.2005.04.127
86. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V., Elguero J.* // Heterocycles. 2002. Vol. 57. N 12. P. 2255. doi 10.1002/chin.200314142
87. *Yamaguchi M., Koga T., Kamei K., Akima M., Maruyama N., Kuroki T., Hamana M., Ohi N.* // Chem. Pharm. Bull. 1994. Vol. 42. N 9. P. 1850. doi 10.1248/cpb.42.1850
88. *Yamaguchi M., Kamei K., Koga T., Akima M., Kuroki T., Ohi N.* // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36. N 25. P. 4052. doi 10.1021/jm00077a008
89. *Dyck B., Markison S., Zhao L., Tamiya J., Grey J., Rowbottom M.W., Zhang M., Vickers T., Sorensen K., Norton C., Wen J., Heise C.E., Saunders J., Conlon P., Madan A., Schwarz D., Goodfellow V.S.* // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 13. P. 3753. doi 10.1021/jm051263c
90. *Olmo E.d., Barboza B., Ybarra M.I., López-Pérez J.L., Carrón R., Sevilla M.A., Boselli C., Feliciano A.S.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. N 10. P. 2786. doi 10.1016/j.bmcl.2006.02.003
91. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery Jr. J.A., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A., Gaussian 03, Revision E.01.* Wallingford: CT, 2004.
92. *Becke A.D.* // J. Phys. Chem. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
93. *Pakulska W., Malinowski Z., Szczesniak A.K., Czarnecka E., Epszajn J.* // Arch. Pharmazie. 2009. Vol. 342. N 1. P. 41. doi 10.1002/ardp.200800016
94. *Knight D.W., Lewis P.B.M., Malik K.M.A., Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F.* // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. N 50. P. 9187. doi 10.1016/S0040-4039(02)02254-2
95. *Mshvidobadze E.V., Vasilevsky S.F., Elguero J.* // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N 51. P. 11875. doi 10.1016/j.tet.2004.09.104
96. *Василевский С.Ф., Михайловская Т.Ф., Степанов А.А., Маматюк В.И., Фадеев Д.С.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 4. С. 518; *Vasilevskii S.F., Mikhailovskaya T.F., Stepanov A.A., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 506. doi 10.1134/S1070428014040101
97. *Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V.* Modern Problems of Organic Chemistry, Collection of reviews / Eds A.A. Potekhin, R.R. Kostikov. St. Peterburg, 2004.
98. *Stepanov A.A., Gornostaev L.M., Vasilevsky S.F., Arnold E.V., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Gold B., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. N 21. P. 8737. doi 10.1021/jo2014214
99. *Василевский С.Ф., Степанов А.А., Фадеев Д.С.* // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2071; *Vasilevsky S.F., Stepanov A.A., Fadeev D.S.* // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. P. 2088. doi 10.1007/s11172-012-0292-2
100. *Tuttle T., Kraka E., Cremer D.J.* // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. N P. 9469. doi 10.1021/ja046251f
101. *Richter V.* // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1883. Vol. 16. N 1. P. 677.

102. Виноградова О.В., Сорокоумов В.Н., Василевский С.Ф., Балова И.А. // Изв. АН Сер. Хим. 2008. № 8. С. 1693; *Vinogradova O.V., Sorokoumov V.N., Balova I.A., Vasilevskii S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2008. Vol. 57. P. 1725. doi 10.1007/s11172-008-0228-z
103. *Ruchelman A.L., Singh S.K., Ray A., Wu X., Yang J.-M., Zhou N., Liu A., Liu L.F., LaVoie E.J.* // Bioorg. Med. Chem. 2004. Vol. 12. N 4. P. 795. doi 10.1016/j.bmc.2003.10.061
104. *Narayana B., Raj K., Vijaya K., Ashalatha, Kumari B.V., Suchetha N.* // Ind. J. Chem. (B). 2006. Vol. N 7. P. 1704. doi 10.1002/chin.200647170
105. *Rehse K., Gonska H.* // Arch. Pharmazie. 2005. Vol. 338. N 12. P. 590. doi 10.1002/ardp.200500152
106. *Vasilevsky S.F., Tretyakov E.V.* // Lieb. Ann. 1995. Vol. N P. 775. doi 10.1002/jlac.1995199505113
107. *Caspers L.D., Nachtsheim B.J.* // Chem. Asian J. 13. N 10. P. 1231. doi 10.1002/asia.201800102.
108. Волков П.А., Храпова К.О., Бидусенко И.А., Тележкин А.А., Шмидт Е.Ю., Албанов А.И., Трофимов Б.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 7. С. 1514; *Volkov P.A., Khrapova K.O., Bidusenko I.A., Telezhkin A.A., Schmidt E.Yu., Albanov A.I., Trofimov B.A.* // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. P. 1514. doi 10.1007/s11172-022-3558-3
109. *Roy S., Davydova M.P., Pal R., Gilmore K., Tolstikov G.A., Vasilevsky S.F., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2011. Vol. 76. N 18. P. 7482. doi 10.1021/jo201259j
110. Давыдова М.П., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 1. С. 180; *Davydova M.P., Vasilevskii S.F., Tolstikov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. P. 188. doi 10.1007/s11172-011-0030-1
111. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Tomilin D.N., Sobenina L.N., Mamatyuk V.I., Pleshkova N.V.* // Arkivoc. 2014. Vol. 5. P. 132. doi 10.3998/ark.5550190.p008.663
112. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Mamatyuk V.I., Pleshkova N.V., Fadeev D.S., Alabugin I.V.* // Mendelev Commun. 2015. Vol. 25. N 5. P. 377. doi 10.1016/j.mencom.2015.09.021
113. *Davydova M.P., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G.* // J. Fluor. Chem. 2016. Vol. 190. N P. 61. doi 10.1016/j.jfluchem.2016.08.008
114. *Linderman R.J., Kirolos K.S.* // Tetrahedron Lett. 1989. Vol. 30. N 16. P. 2049. doi 10.1016/S0040-4039(01)93708-6
115. *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74. N 16. P. 6143. doi 10.1021/jo9008904
116. *Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Mamatyuk V.I., Tsvetkov N., Hughes A., Baranov D.S., Alabugin I.V.* // Aust. J. Chem. 2017. Vol. 70. N 4. P. 421. doi 10.1071/CH17026
117. *Peterson J.R., Zjawiony J.K., Liu S., Hufford C.D., Clark A.M., Rogers R.D.* // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. N 22. P. 4069. doi 10.1021/jm00100a012
118. Баранов Д.С., Василевский С.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2010. № 5. С. 1008; *Baranov D.S., Vasilevsky S.F.* // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. N 59. P. 1031. doi 10.1007/s11172-010-0200-6
119. *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Gatilov Y.V., Stepanov A.A., Vasilieva N.V., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2015. Vol. 80. N 3. P. 1618. doi 10.1021/jo502543b
120. *Podlech J.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. N 12. P. 3137. doi 10.1002/anie.201700616
121. *Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V., Vasilevsky S.F.* // Mendelev Commun. 2009. Vol. N 19. P. 326. doi 10.1016/j.mencom.2009.11.011
122. *Baranov D.S., Gold B., Vasilevsky S.F., Alabugin I.V.* // J. Org. Chem. 2013. Vol. N 78. P. 2074. doi 10.1021/jo302146r
123. *Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C.* // J. Org. Chem. 1966. Vol. 31. N 12. P. 4071. doi 10.1021/jo01350a045
124. *Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Kovalenko L.V., Buyanov V.N., Balzarini J., Huang F.C., Lin J.J., Huang H.S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N.* // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 5. P. 1861. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.047
125. *Baranov D.S., Vasilevsky S.F., Gold B., Alabugin I.V.* // RSC Adv. 2011. Vol. N 1. P. 1745. doi 10.1039/C1RA00622C
126. *Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Sorokina I.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Alabugin I.V.* // Molecules 2021. Vol. 26. N P. 6883. doi 10.3390/molecules26226883
127. *Saxena B.B., Zhu L., Hao M., Kisilis E., Katdare M., Oktem O., Bomshteyn A., Rathnam P.* // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 18. P. 6349. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.048
128. Шинтяпина А.Б., Шульц Э.Э., Петренко Н.И., Узенкова Н.В., Толстиков Г.А., Пронкина Н.В., Кожевников В.С., Покровский А.Г. // Биоорг. хим. 2007. Т. 33. С. 624; *Shintyapina A.B., Shults E.E., Petrenko N.I., Uzenkova N.V., Tolstikov G.A., Pronkina N.V., Kozhevnikov V.S., Pokrovsky A.G.* // Russ. Bioorg. Chem. 2007. Vol. 33. P. 579. doi 10.1134/S1068162007060076

129. *Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Shults E.E., Shakirov M.M., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Alabugin I.V.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 14. P. 5164. doi 10.1016/j.bmc.2009.05.059
130. *Говди А.И., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А.* // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2010. № 4. С. 477.
131. *Говди А.И., Василевский С.Ф., Ненайденко В.Г., Соколова Н.В., Толстиков Г.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2011. № 11. С. 2354; *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G., Sokolova N.V., Tolstikov G.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2011. Vol. 60. P. 2401. doi 10.1007/s11172-011-0369-3
132. *Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Mamatyuk V.I., Alabugin I.V.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. N 1. P. 62. doi 10.1016/j.bmcl.2010.11.072
133. *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Sokolova N.V., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Nenajdenko V.G.* // *Mendeleev Commun.* 2013. Vol. 23. N 5. P. 260. doi 10.1016/j.mencom.2013.09.007
134. *Govdi A.I., Sokolova N.V., Sorokina I.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F., Nenajdenko V.G.* // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. N 1. P. 230. doi 10.1039/c4md00236a
135. *Говди А.И., Сорокина И.В., Баев Д.С., Брызгалов А.О., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Василевский С.Ф.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. № 6. С. 1327; *Govdi A.I., Vasilevsky S.F., Sorokina I.V., Baev D.S., Bryzgalov A.O., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. P. 1327. doi 10.1007/s11172-015-1013-4
136. *Василевский С.Ф., Говди А.И., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Алабугин И.В., Толстиков Г.А.* // *Докл. АН.* 2009. Т. 424. № 5. С. 631; *Vasilevskii S.F., Govdi A.I., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A., Alabugin I.V.* // *Doklady Chem.* 2009. N 424. P. 39. doi 10.1134/S0012500809020050
137. *Musso D.L., Clarke M.J., Kelley J.L., Evan Boswell G., Chen G.* // *Org. Biomol. Chem.* 2003. Vol. 1. N 3. P. 498. doi 10.1039/b209165h
138. *Finn M.G., Fokin V.V.* // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. N 4. P. 1231. doi 10.1039/c003740k
139. *Huisgen R.*, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. In: A. Padwa, Ed., Wiley, New York, 1984. 1521 p.
140. *Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002. Vol. 41. N 14. P. 2596. doi 10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANGE2596>3.0.CO;2-4
141. *Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M.* // *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67. N 9. P. 3057. doi 10.1021/jo011148j
142. *Матени Д.П., Аксенов А.В., Рубина М.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. № 6. С. 1046; *Matheny J.P., Aksenov A.V., Rubin M.* // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. P. 1046. doi 10.1007/s11172-021-3184-5
143. *Sokolova N.V., Latyshev G.V., Lukashev N.V., Nenajdenko V.G.* // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9. N 13. P. 4921. doi 10.1039/c0ob01188f
144. *Nenajdenko V.G., Gulevich A.V., Sokolova N.V., Mironov A.V., Balenkova E.S.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 2010. N 8. P. 1445. doi 10.1002/ejoc.200901326
145. *Trapp S., Croteau R.* // *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* 2001. Vol. 52. N 1. P. 689. doi 10.1146/annurev.arplant.52.1.689
146. *Vasilevsky S., Baranov D., Govdi A., Sorokina I., Tolstikova T., Tolstikov G., Alabugin I.* // *Arcivoc.* 2014. Vol. 2014. P. 145. doi 10.3998/ark.5550190.p008.471
147. *Вафина Г.Ф., Фазлыев Р.Р., Галин Ф.З., Спирихин Л.В.* // *ЖОрХ.* 2009. Т. 45. № 4. С. 515; *Vafina G.F., Fazlyev R.R., Galin F.Z., Spirikhin L.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 45. P. 500. doi 10.1134/S1070428009040058
148. *Василевский С.Ф., Баранов Д.С., Говди А.И., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г.* // *Биоорг. хим.* 2015. Т. 41. № 1. С. 97; *Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G.* // *Russ. Bioorg. Chem.* 2015. Vol. 41. P. 83. doi 10.1134/S1068162015010148
149. *Давыдова М.П., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Маматюк В.И., Фадеев Д.С., Василевский С.Ф.* // *Биоорг. хим.* 2015. Т. 41. № 1. С. 82; *Davydova M.P., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2015. Vol. 41. P. 70. doi 10.7868/S0132342315010030
150. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006.
151. *Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Василевский С.Ф., Полухина Е.В., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. № 2. С. 344; *Osadchii S.A., Shul'ts E.E., Polukhina E.V., Tolstikov G.A., Vasilevskii S.F., Stepanov A.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2007. Vol. 56. P. 356. doi 10.1007/s11172-007-0058-4
152. *Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Василевский С.Ф., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. № 6. С. 1215; *Osadchii S.A., Shults E.E., Polukhina E.V., Shakirov M.M., Tolstikov G.A., Vasilevskii S.F., Stepanov A.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2007. Vol. 56. P. 1261. doi 10.1007/s11172-007-0191-0
153. *Василевский С.Ф., Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Степанов А.А., Толстиков Г.А.* // *Докл. АН.* 2007. Т. 415. № 4. С. 491; *Vasilevskii S.F., Stepanov A.A., Osadchii S.A., Shults E.E., Polukhi-*

- na E.V., Tolstikov G.A. // *Doklady Chem.* 2007. Vol. 415. № 2. P. 181. doi 10.1134/S0012500807080010
154. Степанов А.А., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А. // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2010. № 4. С. 505.
155. Galm U., Hager M.H., Van Lanen S.G., Ju.J., Thorson J.S., Shen B. // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. P. 739. doi 10.1021/cr030117g
156. Schlotgauer A.A., Klimentiev V.I., Kornievskaya V.S., Polyakov N.E., Stepanov A.A., Vasilevsky S.F., Leshina T.V. // *Appl. Magn. Reson.* 2015. Vol. 46. N 5. P. 559. doi 10.1007/s00723-015-0644-9
157. Ageeva A.A., Khramtsova E.A., Plyusnin V.F., Stepanov A.A., Leshina T.V. // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2018. Vol. 17. N 2. P. 192. doi 10.1039/c7pp00366h
158. Василевский С.Ф., Давыдова М.П., Толстиков Г.А. // *ХГС.* 2008. Т. 10. С. 1545; Vasilevsky S.F., Davydova M.P., Tolstikov G.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. Vol. 44. N 10. P. 1257. doi 10.1007/s10593-009-0171-4
159. Давыдова М.П., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Маматюк В.И., Фадеев Д.С., Василевский С.Ф. // *Биоорг. хим.* 2015. Т. 41. № 1. С. 82; Davydova M.P., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Matatyuk V.I., Fadeev D.S., Vasilevsky S.F. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2015. Vol. 41. P. 70. doi 10.1134/S1068162015010033
160. Wang L., Woods K.W., Li Q., Barr K.J., McCroskey R.W., Hannick S.M., Gherke L., Credo R.B., Hui Y.-H., Marsh K., Warner R., Lee J.Y., Zielinski-Mozng N., Frost D., Rosenberg S.H., Sham H.L. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. N 8. P. 1697. doi 10.1021/jm010523x
161. Tanaka K., Konno Y., Kuraishi Y., Kimura I., Suzuki T., Kuniwa M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 4. P. 623. doi 10.1016/S0960-894X(01)00810-1
162. Geronikaki A., Lagunin A., Poroikov V., Filimonov D., Hadjipavlou-litina D., Vicini P. // *SAR and QSAR in Environmental Research.* 2002. Vol. 13. N 3–4. P. 457. doi 10.1080/10629360290014322
163. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D., Gloriovova T.A., Lagunin A.A., Borodina Y.V., Stepanchikova A.V., Nicklaus M.C. // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* 2003. Vol. 43. N 1. P. 228. doi 10.1021/ci020048r
164. Geronikaki A., Vasilevsky S., Hadjipavlou-Litina D., Lagunin A., Poroikov B.V. // *Chem. Het. Compd.* 2006. Vol. 42. N 5. P. 675. doi 10.1007/s10593-006-0145-8
165. Swager T.M., Luppino S.P. // *Synfacts.* 2015. Vol. 11. N 4. P. 384. doi 10.1055/s-0034-13802922/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4

Alkyl, Aryl and Hetaryl Acetylenes – Highly Reactive Multifunctional Compounds (A Review)

S. F. Vasilevsky^{a,*} and A. A. Stepanov^a

^a *Institute of Chemical Kinetics and Combustion, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

**e-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru*

Received July 17, 2023; revised September 6, 2023; accepted September 14, 2023

The author's data (2000–2022) on synthesis methods, reactivity and applied aspects of aryl- and hetarylacetylenes were summarized. The specificity of alkynylarenes (hetarenes) associated with the activation of the triple bond by acceptor groups were noted. Particular attention was paid to fundamentally important new reactions of heterocyclization and complete soft cleavage of the triple bond. The prospects for the use of alkynylarenes and -hetarenes and their modification products were reflected. The results of screening of the synthesized compounds were presented.

Keywords: cross-coupling, acetylenes, reactivity, biological activity

ПРИСОЕДИНЕНИЕ СПИРТОВ К 4-МЕТИЛЕН-1,3-ДИОКСОЛАНУ

© 2023 г. С. А. Соков¹, Ю. Г. Борисова¹, Г. З. Раскильдина^{1,*},
С. С. Злотский¹, А. А. Голованов¹

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450064 Россия
*e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Поступило в редакцию 20 июля 2023 г.

После доработки 30 августа 2023 г.

Принято к печати 7 сентября 2023 г.

Присоединение спиртов к 2-метилен-1,4-диоксаспиро[4.5]декану в условиях катализа $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ происходит с селективным образованием соответствующих алкоксипроизводных. Определены условия, обеспечивающие препаративное выделение целевых соединений с выходами 63–94%, и определена относительная активность спиртов в реакции присоединения по экзоциклической двойной связи субстратов.

Ключевые слова: 4-метилен-1,4-диоксаспиро[4.5]декан, спирты, кислотный катализ, селективность, стереохимия, метод конкурирующих реакций

DOI: 10.31857/S0044460X23100025, **EDN:** PLOGSQ

В последние годы ацетали используются в качестве оксигенирующих присадок к топливам [1–3] и экологически чистых растворителей [4], доступных на базе возобновляемого сырья. Некоторые функциональные производные циклических ацеталей проявляют цитотоксичность по отношению к опухолевым клеточным линиям [5] и используются в качестве промежуточных продуктов в органическом синтезе [6, 7].

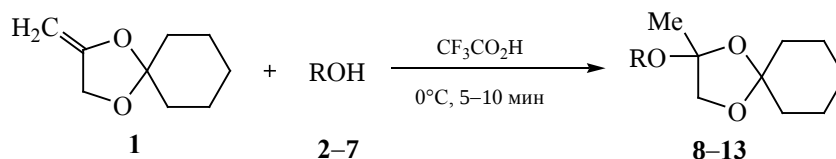
Одним из простых и эффективных способов получения ацеталей, содержащих в составе заданный набор заместителей и функциональных групп, служит кислотно-катализируемая реакция электрофильного присоединения спиртов к простым виниловым эфирам [3, 8]. На основе данной реакции удалось разработать методы получения разнообразных ацеталей, в том числе соединений, лабильных в условиях синтеза [3]. Вместе с тем, реакции присоединения спиртов к 1,3-диоксоциклоалканам, содержащим экзоциклическую двойную связь – циклическим аналогам линейных виниловых эфиров – в литературе практически не рассматривались [9]. С учетом возрастающе-

го интереса к циклическим ацеталам и их аналогам, исследование подобных превращений весьма актуально, в связи с чем целью работы явилась разработка метода селективного присоединения спиртов (на примере спиртов аллилового, бензилового и пропаргилового типов) к 2-метилен-1,4-диоксаспиро[4.5]декану **1**. Кроме того, в сообщении представлены результаты исследования относительной активности данных спиртов, а также рассмотрены пути дальнейшей функционализации образующихся продуктов.

Исходное соединение **1** было получено по методике, описанной в работе [10]; оно представляет собой бесцветную жидкость, которая при хранении медленно разлагается с выделением циклогексанона, поэтому для стабилизации к нему добавляли 0.1–0.2% твердой щелочи.

Известно, что присоединение спиртов к виниловым эфирам происходит в присутствии каталитических количеств минеральных и органических кислот, причем природа кислоты, температура процесса, а также последовательность смешива-

Схема 1.



R = PhCH₂ (**2**, **8**), H₂C=CHCH₂ (**3**, **9**), HC≡CCH₂ (**4**, **10**), 2-FurCH₂ (**5**, **11**), (Z)-HOCH₂CH=CHCH₂ (**6**, **12**), PhCH(Me) (**7**, **13**).

ния реагентов и катализатора могут существенно влиять на выход продукта [3]. И действительно, в предварительных экспериментах мы обнаружили, что при добавлении соляной или серной кислот (менее 1 мол%) к эквимольным смесям субстрата **1** со спиртами **2–7** происходит бурная реакция, сопровождающаяся выделением большого количества тепла и приводящая, по данным хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), к сложной смеси продуктов деструкции и осмоления. При этом выход целевых продуктов присоединения не превышал нескольких процентов. Уменьшение количества добавляемой кислоты, замена ее на сульфокатиониты КУ-2×8, Amberlyst 15, как и охлаждение реакционной смеси не привели к желаемому результату. В присутствии же уксусной и щавелевой кислот реакция не идет даже при длительной выдержке.

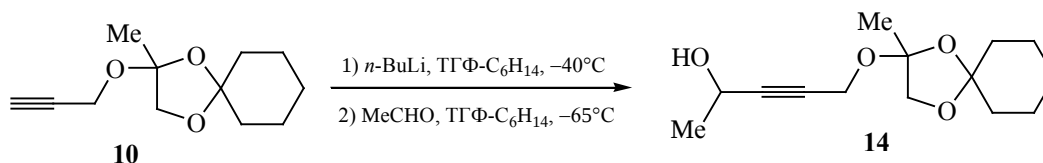
Основываясь на данных работ [3, 9] мы исследовали в качестве катализатора трифторуксусную кислоту. В присутствии CF₃CO₂H взаимодействие соединения **1** с бензиловым спиртом **2** протекает гораздо более селективно, а выход соответствующего продукта **8**, определенный газохроматографически (ГЖХ), увеличивается до 70% (схема 1). Дальнейшие эксперименты показали, что оптимальным является проведение реакции в условиях постепенного добавления субстрата **1** к смеси спирта **2**, взятого в трехкратном избытке, с 5–6 мол% CF₃CO₂H при температуре не выше 0°C [8]. После нейтрализации реакционной смеси тиетиламином целевой продукт реакции **8** удалось выделить с выходом 94%. Отметим, что увеличение температуры реакционной смеси выше 0°C до нейтрализации CF₃CO₂H приводит к существенному уменьшению выхода из-за деструкции лабильного в кислой среде продукта реакции.

По аналогичной методике удалось получить продукты присоединения аллилового и пропаргилового спиртов **9**, **10** с выходами 88 и 89% соответственно. При добавлении CF₃CO₂H к фурфуроловому спирту **5** происходит смолообразование, поэтому реакцию с данным реагентом проводили при температуре –25°C, несколько увеличивая время выдержки реакционной смеси. Как оказалось, присоединение спирта **5** протекает с достаточной высокой скоростью даже при низкой температуре и соответствующий продукт **11** удается выделить с выходом 83%. *цис*-Бутен-1,4-диол **6**, будучи взятым даже в 5-кратном избытке, реагирует с 1,3-диоксоланом **1**, образуя моноацеталь **12** с выходом 33%. Вторичный спирт метилфенилкарбинол **7** взаимодействует аналогично остальным спиртам **2–6**, однако выход соответствующего продукта реакции **13** (в виде смеси σ-диастереомеров 1:1) уменьшается до 69%.

По данным ГЖХ, присоединение спиртов **2–7** протекает с высокой скоростью: каждая порция субстрата **1**, добавляемая к смеси спирта и CF₃CO₂H расходуется за несколько секунд. Поэтому для оценки относительной активности спиртов **2–7** мы использовали метод конкурирующих реакций. Согласно полученным результатам, скорость присоединения исследованных реагентов к субстрату **1** при 0°C возрастает в ряду: **7** < **6** < **4** < **3** < **2**. Реакционную способность фурфуролового спирта **5** в условиях кинетического эксперимента оценить трудно, поскольку при 0°C значительно возрастает скорость смолообразования.

Состав полученных ацеталей **8–13** подтвержден элементным микроанализом, структура – данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Как и предполагалось, присоединение

Схема 2.



спиртов происходит в соответствии с правилом Марковникова, о чем свидетельствуют характерные сигналы четвертичного атома углерода C^2 в области δ_{C} 104.75–105.36 м. д. в спектрах ЯМР ^{13}C , а также синглетный сигнал метильной группы в сильной области при δ_{H} 1.48–1.61 м. д. Отметим, что в спектрах ЯМР ^1H для соединений **8** и **11** диастереотопные протоны при атоме C^{11} , связанные с атомом кислорода и фенильным или фурфурильным заместителями соответственно, проявляются в виде двух дублетов с КССВ 6.73, 6.86 Гц и 12.16 и 12.19 Гц соответственно. Для эфиров **9** и **12** в спектрах ЯМР ^1H протоны при атоме C^{11} , связанные с атомом кислорода и аллильным для молекулы **9** и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ фрагментами для соединения **11**, проявляются мультиплетом в области 4.07–4.15 и 4.10–19 м. д. соответственно. В случае соединений **10** и **14** аналогичные протоны при атоме C^{11} являются эквивалентными и проявляются в спектре ЯМР ^1H дублетом при 4.22 м. д. с КССВ 2.44 Гц для соединения **10** и при 4.26 м. д. с КССВ 2.04 Гц для производного **14**. Данные ИК спектроскопии подтверждают наличие фрагментов RO . Так, в спектрах соединений **8**, **11**, **13** присутствуют характерные полосы поглощения в областях 3150–3065 и 2000–1600 cm^{-1} , соответствующие фенильному и фурановому заместителям. Двойным связям в соединениях **9** и **12** соответствуют полосы валентных колебаний 1647 и 1653 cm^{-1} соответственно, а пропаргильному фрагменту в ацетале **10** – полосы 3289 и 2126 cm^{-1} . Ацетали **8–13** дают малоинтенсивные пики молекулярных ионов ($I_{\text{отн}} < 1\%$) в масс-спектрах, однако общим для этих продуктов является характеристичный осколочный ион, соответствующий отщеплению радикала $\text{RO}^\bullet$ (m/z 155 для ацеталей **8–13**).

Исходя из соединения **10**, используя известную методику [11], мы получили пропаргильный спирт **14** с выходом 72% (схема 2).

Таким образом, при температуре ниже 0°C в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты происходит селективное присоединение спиртов с выходом целевых соединений 60–90%. Методом конкурирующих реакций установлено, что наибольшей активностью в данной реакции обладает бензиловый спирт.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Коммерчески доступные спирты **2–7** перед использованием перегоняли при атмосферном давлении или в вакууме. Трифторуксусную кислоту (Merck) применяли без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-III 500 (500.30 и 125.75 МГц соответственно) в CDCl_3 при 25°C . В качестве внутреннего эталона использовали остаточные сигналы растворителя. ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Tracer-100 в диапазоне 4000–400 cm^{-1} ; образцом служила капля вещества между пластинами KBr . Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra с колонкой Optima 5 MS длиной 30 м (5% дифенил-, 95% диметилполисилоксан). Газохроматографический анализ выполнен на хроматографе Кристаллюкс-4000М с пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой (длина – 25 м, внутренний диаметр – 0.33 мм), содержащей полидиметилсилоксан в качестве неподвижной фазы (толщина – 0.5 мкм), газ-носитель – гелий. Количественную интерпретацию хроматограмм осуществляли методом внутренней нормализации площадей пиков. Количественный элементный микроанализ на углерод и водород выполнен методом экспресс-гравиметрии.

Общая методика присоединения спиртов соединению 1. Раствор 85–100 мг (0.75–0.88 ммоль, 5–6 мол% от количества субстрата) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в

0.15 моля соответствующего спирта **2–4**, **7** охлаждали с помощью смеси сухой лед–ацетон до -5°C и при перемешивании добавляли по каплям в течение 7–10 мин 0.05 моля соответствующего субстрата **1** таким образом, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 2°C . Фурфуриловый спирт **5** перед добавлением кислоты охлаждали до -25°C и субстрат **1** добавляли к нему таким образом, чтобы температура не поднималась выше -20°C . Диол **6** брали в количестве 0.25 моля. По окончании реакции (контроль методом ГЖХ) к реакционной смеси последовательно добавляли 0.5–0.7 мл Et_3N , 25 мл Et_2O и 10 мл воды. После перемешивания холодной смеси органический слой отделяли, водный экстрагировали Et_2O . Объединенную органическую фазу сушили прокаленным K_2CO_3 , отгоняли растворитель, остаток перегоняли в вакууме.

2-(Бензилокси)-2-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (8). Выход 12.3 г (94%), бесцветная вязкая жидкость, т. кип. $173\text{--}174^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3090, 3065 (H–Ar), 1948, 1869, 1809, 1742, 1717 (Ar). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41–1.48 м (2H, CH_2CH_2), 1.61 с (3H, MeC), 1.65–1.72 м (6H, CH_2CH_2), 1.82–1.88 м (2H, CH_2CH_2), 3.88 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_a\text{O}$, J 8.75 Гц), 4.88 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_b\text{O}$, J 8.74 Гц), 4.62 д (1H, OC^{11}H_a , J 6.73 Гц), 4.69 д (1H, OC^{11}H_b , J 6.86 Гц), 7.26–7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.57 (Me), 23.84 (CH_2^8), 23.99 (C^7H_2), 25.14 (C^9H_2), 35.72 (C^6H_2), 36.29 (C^{10}H_2), 64.09 (C^3H_2), 74.92 (OCH_2), 105.04 (C^2), 111.48 (C^5), 127.32 (HC_{Ph}), 127.52 (HC_{Ph}), 128.34 (HC_{Ph}), 138.83 (C_{Ph}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262 (<1) $[M]^+$, 155 (10) $[M - \text{PhCH}_2\text{O}^*]$. Найдено, %: C 73.48; H 8.65. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.25; H 8.45.

2-(Аллилокси)-2-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (9). Выход 9.3 г (88%), бесцветная жидкость, т. кип. $109\text{--}110^{\circ}\text{C}$ (4 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3080 (H–C=C), 1647 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32–1.41 м (2H, CH_2CH_2), 1.48 с (3H, MeC), 1.55–1.62 м (6H, CH_2CH_2), 1.70–1.74 м (2H, CH_2CH_2), 3.76 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_a\text{O}$, J 8.69 Гц), 4.05 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_b\text{O}$, J 8.78 Гц), 4.07–4.15 м (2H, OC^{11}H_2), 5.11 д. д (1H, $\text{CH}_a=\text{CH}$, J 8.92, 1.44 Гц), 5.26 д. д (1H, $\text{CH}_b=\text{CH}$, J 12.15, 1.58 Гц), 5.83–5.90 м (1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.21 (Me), 23.76 (C^8H_2), 23.85 (C^9H_2), 25.06 (C^7H_2), 35.66

(C^6H_2), 35.24 (C^{10}H_2), 62.95 (C^3H_2), 74.76 (OCH_2), 104.75 (C^2), 111.26 (C^5), 115.21 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$), 135.19 ($\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 (<1) $[M]^+$, 155 (65) $[M - \text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}^*]$. Найдено, %: C 68.14; H 9.90. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.89; H 9.50.

2-Метил-2-(проп-2-ин-1-илокси)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (10). Выход 9.2 г (88%), бесцветная жидкость, т. кип. $122\text{--}123^{\circ}\text{C}$ (3 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3289 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 2126 ($\text{C}\equiv\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34–1.39 м (2H, CH_2CH_2), 1.53 с (3H, MeC), 1.57–1.68 м (6H, CH_2CH_2), 1.74–1.79 м (2H, CH_2CH_2), 2.41 т (1H, $\text{CH}\equiv\text{C}$, J 2.44 Гц), 3.80 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_a\text{O}$, J 8.20 Гц), 4.12 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_b\text{O}$, J 8.24 Гц), 4.22 д (2H, OC^{11}H_2 , J 2.44 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.09 (Me), 23.73 (C^8H_2), 23.89 (C^7H_2), 25.02 (C^9H_2), 35.29 (C^6H_2), 36.26 (C^{10}H_2), 50.04 (C^3H_2), 73.29 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 74.71 (OCH_2), 80.79 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 105.16 (C^2), 111.77 (C^5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 (<1) $[M - \text{H}]^+$, 155 (15) $[M - \text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}^*]$. Найдено, %: C 68.83; H 8.73. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.55; H 8.63.

2-Метил-2-(фуран-2-илметокси)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (11). Выход 10.5 г (83%), бесцветная жидкость, т. кип. $150\text{--}151^{\circ}\text{C}$ (1 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3148, 3065 (H–фурил), 1605, 1504 (фурил). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.40–1.46 м (2H, CH_2CH_2), 1.57 с (3H, MeC), 1.61–1.70 м (6H, CH_2CH_2), 1.78–1.85 м (2H, CH_2CH_2), 3.81 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_a\text{O}$, J 8.81 Гц), 4.11 д (1H, $\text{C}^3\text{H}_b\text{O}$, J 8.80 Гц), 4.51 д (1H, OC^{11}H_a , J 12.19 Гц), 4.53 д (1H, OC^{11}H_b , J 12.16 Гц), 6.31–6.43 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.40 д (1H, $=\text{CHO}$, J 1.00 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.17 (Me), 23.81 (C^8H_2), 25.10 (C^7H_2), 25.14 (C^9H_2), 35.65 (C^6H_2), 36.22 (C^{10}H_2), 56.56 (C^3H_2), 74.88 (OCH_2), 104.96 (C^2), 108.54 ($\text{HC}_{\text{фурил}}$), 110.27 ($\text{HC}_{\text{фурил}}$), 111.65 (C^5), 142.57 ($\text{C}_{\text{фурил}}^5$), 152.13 ($\text{C}_{\text{фурил}}^2$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 (<1) $[M]^+$, 155 (13) $[M - \text{фурил} - \text{CH}_2\text{O}^*]$. Найдено, %: C 66.62; H 8.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.65; H 7.99.

(Z)-4-{(2-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-2-илокси)бут-2-ен-1-ол (12). Выход 4.0 г (33%), бесцветная жидкость, т. кип. $178\text{--}179^{\circ}\text{C}$ (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3524, 3275 (OH), 3024 (H–C=C), 1653 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.38–1.42 м (2H, CH_2CH_2), 1.52 с (3H, MeC), 1.55–1.63 м (6H, CH_2CH_2), 1.69–1.74 м (2H, CH_2CH_2),

3.75 д (1H, C³H₄O, *J* 6.52 Гц), 4.05 д (1H, C³H₆O, *J* 6.37 Гц), 4.10–4.19 м (2H, ОС¹¹H₂), 4.17 д (2H, CH₂ОН, *J* 4.48 Гц), 5.61–5.30 м (2H, CH=CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 22.34 (Me), 23.70 (C⁸H₂), 23.87 (C⁷H₂), 25.02 (C⁹H₂), 35.45 (C⁶H₂), 36.27 (C¹⁰H₂), 57.84 (C³H₂), 58.52 (НОСН₂), 74.51 (ОСН₂), 104.84 (C²), 111.46 (C⁵), 128.84 (НС=CH), 131.22 (НС=CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 228 (<1) [*M*]⁺, 227 (<1) [*M* – H]⁺, 155 (82) [*M* – НОСН₂СН=СНСН₂О]⁺. Найдено, %: С 64.64; Н 9.42. С₁₃H₂₂O₄. Вычислено, %: С 64.44; Н 9.15.

2-Метил-2-(1-фенилэтокси)-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (смесь σ-диастереомеров, 1:1) (13). Выход 9.5 г (69%), бесцветная жидкость, т. кип. 180–182°C (2 мм рт. ст.). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3086, 3063, 3028 (H–Ar), 1647 (Ar). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.25 с (3H, MeC), 1.45 д (6H, MeC, *J* 6.59 Гц), 1.50–1.55 м (4 H, CH₂CH₂), 1.61 с (3H, MeC), 1.62–1.90 м (16H, CH₂CH₂), 3.75 д (1H, C³H₄O, *J* 9.08 Гц), 3.95 д (1H, C³H₆O, *J* 9.08 Гц), 3.80 д (1H, C³H₄O, *J* 8.51 Гц), 4.05 д (1H, C³H₆O, *J* 8.51 Гц), 4.97–5.03 м (2H, ОС¹¹H), 7.20–7.40 м (10H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 23.67 (C⁸H₂), 23.70 (C⁸H₂), 23.73 (C⁷⁽⁹⁾H₂), 23.81 (MeC), 23.85 (C⁷⁽⁹⁾H₂), 25.08 (C⁷⁽⁹⁾H₂), 25.11 (MeC), 25.14 (C⁷⁽⁹⁾H₂), 25.83 [MeCH(Ph)O], 25.94 [MeCH(Ph)O], 35.26 (C⁶⁽¹⁰⁾H₂), 36.71 (C⁶⁽¹⁰⁾H₂), 35.85 (C⁶⁽¹⁰⁾H₂), 36.90 (C⁶⁽¹⁰⁾H₂), 70.49 [MeCH(Ph)O], 70.56 [MeCH(Ph)O], 73.64 (C³H₂), 75.81 (C³H₂), 105.36 (C²), 104.38 (C²), 110.86 (C⁵), 111.34 (C⁵), 125.53 (НС_{Ph}), 125.85 (НС_{Ph}), 126.74 (НС_{Ph}), 126.79 (НС_{Ph}), 128.15 (НС_{Ph}), 128.27 (НС_{Ph}), 145.85 (C_{Ph}), 146.65 (C_{Ph}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 (<1) [*M*]⁺, 155 (32) [*M* – PhCH(Me)O]⁺. Найдено, %: С 73.98; Н 8.93. С₁₇H₂₄O₃. Вычислено, %: С 73.88; Н 8.75.

5-{(2-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-2-ил)-окси}пент-3-ин-2-ол (14) [11]. К охлажденному до –50°C (сухой лед–ацетон) раствору 5.4 г (0.026 моль) соединения **10** в 35 мл абс. Et₂O при перемешивании в атмосфере аргона добавляли по каплям 10.3 мл (0.026 моль) 2.5 М. раствора *n*-BuLi в гексане с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше –40°C. После этого убрали охлаждающую баню и нагревали реакционную смесь до –5°C, затем снова охлаждали до –65°C и при перемешивании добавляли по каплям раствор 1.40 г (0.032 моль) свежеперегнанного ацетальде-

гида в 10 мл абс. Et₂O (температура реакционной смеси не выше –60°C). Убирали охлаждающую баню, давая реакционной смеси постепенно нагреться до 0°C, затем разлагали ее 25 мл 10%-ного водного раствора NH₄Cl. Органический слой отделяли, водный экстрагировали Et₂O (3 × 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили Na₂SO₄, отгоняли растворитель, остаток перегоняли в вакууме. Выход 4.8 г (72%), светло-желтая жидкость, т. пл. 147–149°C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.36–1.41 м (2H, CH₂CH₂), 1.53 с (3H, MeC), 1.58 с (3H, MeC), 1.59–1.68 м (6H, CH₂CH₂), 1.80–1.88 м (2H, CH₂CH₂), 3.75 д (1H, C³H₄O, *J* 5.98 Гц), 4.15 д (1H, C³H₆O, *J* 5.47 Гц), 4.26 д (2H, ОС¹¹H₂, *J* 2.04 Гц), 4.51–4.57 м (1H, СНОН). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 22.78 (Me), 23.69 (Me), 23.71 (C⁸H₂), 23.87 (C⁷H₂), 26.96 (C⁹H₂), 35.52 (C⁶H₂), 36.06 (C¹⁰H₂), 50.26 (C³H₂), 58.14 (CH), 74.67 (ОСН₂), 80.70 (C≡CCH₂), 87.27 (CHC≡C), 105.06 (C²), 111.71 (C⁵). Найдено, %: С 66.29; Н 8.94. С₁₄H₂₂O₄. Вычислено, %: С 66.12; Н 8.72.

Методика исследования относительной активности спиртов 2–7 в реакции присоединения к соединению 1. К охлажденной до 0°C смеси 108 мг (1 ммоль) бензилового спирта **2**, 1 ммоль одного из спиртов **3**, **4**, **6** или **7** и капли CF₃CO₂H при перемешивании добавляли 15 мг (0.1 ммоль) соединения **1**. Через 30 с к реакционной смеси добавляли 0.1 мл Et₃N, 3 мл эфира, перемешивали и вводили 0.2 мкл полученного раствора в инжектор газового хроматографа. За меру относительной активности спиртов принимали отношение площадей хроматографических пиков продукта присоединения исследуемого спирта **9**, **10**, **11**, **13** и продукта **8**.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Соков Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0639-0455>

Борисова Юлианна Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России в сфере научной деятельности (номер для публикаций FEUR–2022–0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sudarsanam P., Malleshham B., Prasad A.N., Reddy P.S., Reddy B.M. // *Fuel Process. Technol.* 2013. Vol. 106. P. 539. doi 10.1016/j.fuproc.2012.09.025
2. Kumar K., Pathak S., Upadhyayula S. // *Renew. Energy*. 2021. Vol. 167. P. 282. doi 10.1016/j.renene.2020.11.084
3. Опарина Л.А., Высоцкая О.В., Степанов А.В., Гусарова Н.К., Трофимов Б.А. // *ЖОрХ*. 2012. Т. 48. № 9. С. 1166; Oparina L.A., Vysotskaya O.V., Stepanov A.V., Gusarova N.K., Trofimov B.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2012. Vol. 48. N 9. P. 1162. doi 10.1134/S1070428012090023
4. Moity L., Benazzouz A., Molinier V., Nardello-Rataj V., Elmkaddem M.K., de Caro P., Thiébaud-Roux S., Gerbaud V., Marione P., Aubry J.-M. // *Green Chem.* 2015. Vol. 17. N 3. P. 1779. doi 10.1039/C4GC02377C
5. Раскильдина Г.З., Кузьмина У.Ш., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Ишметова Д.В., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2021. Т. 70. № 3. С. 475; Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Ishmetova D.V., Vakhitova Yu.V., Zlotskii S.S. // *Russ. Chem. Bull.* 2021. Vol. 70. N 3. P. 475. doi 10.1007/s11172-021-3111-9
6. Meng S.-S., Liang Y., Cao K.-S., Zou L., Lin X.-B., Yang H., Houk K.N., Zheng W.-H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. N 35. P. 12249. doi 10.1021/ja507332x
7. Johnsson R., Ohlin M., Ellervik U. // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75. N 23. P. 8003. doi 10.1021/jo101184d
8. Опарина Л.А., Колыванов Н.А., Ганина А.А., Дьячкова С.Г. // *Нефтехимия*. 2020. Т. 60. № 1. С. 148; Oparina L.A., Kolyvanov N.A., Ganina A.A., D'yachkova S.G. // *Petrol. Chem.* 2020. Vol. 60. N 1. P. 134. doi 10.1134/S0965544120010107
9. Frauenrath H., Runsink J. // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. N 9. P. 1860. doi 10.1021/jo00244a004.
10. Orth H. // *Angew. Chem.* 1952. Vol. 64. N 19–20. P. 544. doi 10.1002/ange.19520641908
11. Brandsma L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes. Methods and Techniques.* Amsterdam; Tokyo: Elsevier, 2004. P. 123.

Addition of Alcohols to 4-Methylene-1,3-dioxolanes

S. A. Sokov^a, Yu. G. Borisova^{a,*}, G.Z. Raskil'dina^a, S. S. Zlotsky^a, and A. A. Golovanov^a

^a Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia

*e-mail: yulianna_borisova@mail.ru

Received July 20, 2023; revised August 30, 2023; accepted September 7, 2023

The addition of alcohols to 2-methylene-1,4-dioxaspiro[4.5]decane under the conditions of CF₃CO₂H catalysis occurs with the selective formation of the corresponding alkoxy derivatives. The conditions that ensure the preparative isolation of target compounds in 63–94% yields are determined, and the relative activity of alcohols in the addition reaction at the exocyclic double bond of substrates is determined.

Keywords: 4-methylene-1,4-dioxaspiro[4.5]decane, alcohols, acid catalysis, selectivity, stereochemistry, competitive reaction method

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ОДНОРЕАКТОРНЫЙ ЭЛЕКТРОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД ТРАНСФОРМАЦИИ СПИРТОВ В НИТРИЛЫ

© 2023 г. Е. Н. Шубина^{1,2}, В. П. Кашпарова^{2,*}, В. С. Букурова¹,
Я. В. Катария², И. Ю. Жукова^{1,**}

¹ Донской государственный технический университет, пл. Гагарина 1, Ростов-на-Дону, 344000 Россия

² Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) имени М. И. Платова,
ул. Просвещения 132, Новочеркасск, 346428 Россия

*e-mail: kashparova2013@mail.ru; **e-mail: iyuzh@mail.ru

Поступило в редакцию 1 августа 2023 г.

После доработки 13 сентября 2023 г.

Принято к печати 15 сентября 2023 г.

Разработан однореакторный электрокаталитический метод окислительной трансформации спиртов в нитрилы в двухфазной водно-органической среде: хлористый метилен–водный раствор гидрокарбоната натрия. В предлагаемых условиях каталитическая система 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил–пиридиновое основание при участии иодида аммония позволяет превратить широкий спектр спиртов в нитрилы с выходом 81–99% без применения катализаторов на основе токсичных металлов, опасных реагентов и/или окислителей. В синтезе иодид аммония одновременно является источником азота и иода, а также выполняет функцию компонента фонового электролита.

Ключевые слова: спирты, нитрилы, электрокаталитический синтез, иодид аммония, нитроксильный радикал, пиридиновое основание

DOI: 10.31857/S0044460X23100037, **EDN:** PLXYDP

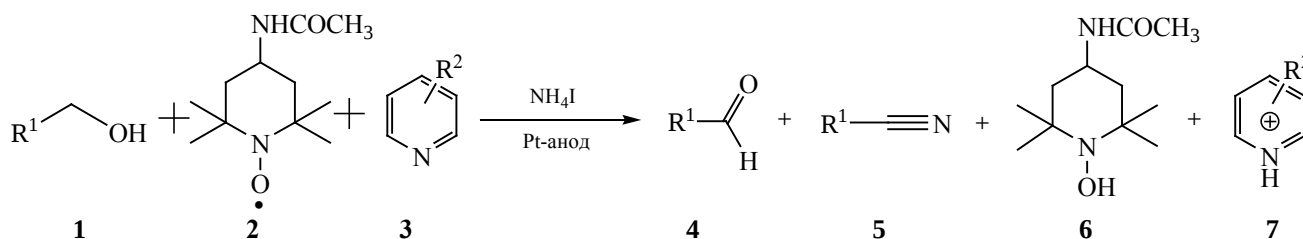
Нитрилы – важные промежуточные продукты, используемые в органических превращениях для синтеза карбоновых кислот, аминов, амидов, кетон и сложных эфиров [1–5]. Они также являются востребованными соединениями, широко используемыми в качестве синтонов различных химических реактивов, полимерных материалов, фармацевтических препаратов и продуктов агрохимии [6, 7]. Известные методы синтеза нитрилов, такие как дегидратация амидов и альдоксимов, гидроцианирование алкенов, а также классические синтетические методы, включая реакцию Зандмейера, обмен галогена на группу CN и др. [8–13], имеют некоторые недостатки, такие как высокая температура синтеза, низкая селективность и выход, длительное время реакции, а также использование

токсичных цианидов металлов и органических растворителей, что нецелесообразно с точки зрения экологии.

Исследованиям по превращению спиртов и альдегидов в нитрилы в последние 10–15 лет уделяется пристальное внимание [14–20], поскольку наличие большого количества этих субстратов позволяет получить доступ к разнообразным нитрилам. В данной области исследований достигнут определенный прогресс, но необходимость использования опасных реагентов или дорогих металлсодержащих катализаторов ведет к ограничению применения подобных методов.

В настоящее время особый интерес вызывает разработка эффективных и селективных методов

Схема 1.



электроорганического синтеза. Они обладают рядом преимуществ: высокая экономия реагентов, селективность, безотходность или минимизация образования отходов, возможность превращения субстрата в целевой продукт без выделения промежуточных соединений в отличие от традиционных многостадийных органических синтезов [21, 22]. Электросинтез органических веществ относят к методам зеленой химии, так как химически активные частицы, полученные электрогенерированием *in situ*, могут заменить токсичные и/или опасные реагенты [17, 23].

Стабильные нитроксильные радикалы ряда 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (ТЕМРО) являются универсальными катализаторами окисления, широко применяемыми в органическом синтезе, включая окисление спиртов, альдегидов, сульфидов, аминов [24, 25]. ТЕМРО электрохимически или под действием полученного *in situ* терминального окислителя может быть превращен в активные катионы оксоаммония (ТЕМРО^+), являющиеся эффективными окислителями спиртов и других органических соединений [17, 21, 25, 26]. Электрокаталитическое превращение спиртов и альдегидов в нитрилы в присутствии ТЕМРО, как экологически чистый метод, представляет особый интерес. Однако почти все представленные в научной литературе работы по электрохимическому синтезу нитрилов посвящены трансформации ароматических субстратов [21, 26, 27]. Более проработаны методы получения нитрилов электрокаталитическим превращением альдегидов [27]. Но по сравнению с альдегидами, спирты более дешевые, доступные и устойчивые соединения, при электроокислении которых могут быть получены альдегиды. Тем не менее, примеры одnoreакторного

получения нитрилов из спиртов алифатического и жирно-ароматического ряда практически отсутствуют. В связи с чем поиск простых экономически и экологически приемлемых одnoreакторных способов превращения спиртов разных рядов в нитрилы является актуальным.

Используемая в работе медиаторная система была ранее разработана нами для электромедиаторного превращения спиртов в карбонильные соединения, прежде всего для селективного окисления первичных спиртов до альдегидов [28, 29]. Так как в научной литературе имеется достаточное количество примеров по ТЕМРО-опосредованному превращению альдегидов в нитрилы в присутствии различных источников азота [21, 26, 27], было принято решение модифицировать данную систему путем внесения источника азота и испытать ее для одnoreакторной окислительной трансформации спиртов в нитрилы.

Предпринятая попытка одnoreакторного электросинтеза нитрилов из алифатических спиртов под действием каталитической системы 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид-иодид калия-пиридин (4-AcNH-ТЕМРО-KI-Py), где в качестве источника азота был использован гидроксиламин солянокислый позволила получить соответствующие нитрилы с выходом до 70% [30]. По имеющимся у нас сведениям, данная работа является первым примером одnoreакторной электрокаталитической трансформации спиртов в нитрилы в двухфазной водно-органической среде в мягких условиях.

В настоящей работе мы усовершенствовали этот метод заменив иодид калия и $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ на иодид аммония, который является не только источником азота, но одновременно выполняет функции

Таблица 1. Подбор оптимальных условий электрокаталитического превращения спиртов в нитрилы на примере октанола-1 в присутствии 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида^a

№ опыта	Реагенты			Конверсия спирта, %	Выход продуктов реакции ^b , %, после пропускания 4 F электричества	
	источник азота	пиридиновое основание	KI		нитрил	альдегид
1	NH ₄ F	—	—	7	0	7
2		—	+	100	24	76
3		Пиридин	—	10	0	10
4 ^b		Пиридин	+	100	80	20
5		2,6-Лутидин	+	100	88	12
6		Коллидин	+	100	87	13
7	NH ₄ Cl	—	—	10	0	10
8		—	+	100	19	81
9		Пиридин	—	15	0	15
10 ^b		Пиридин	+	100	70	30
11		2,6-Лутидин	+	100	80	20
12		Коллидин	+	100	76	24
13	NH ₄ Br	—	—	45	0	45
14		—	+	100	26	74
15		Пиридин	—	40	0	40
16 ^b		Пиридин	+	100	81	12
17		2,6-Лутидин	+	100	80	20
18		Коллидин	+	100	82	18
19	NH ₄ I	—	—	100	78	22
20		Пиридин	—	100	95	—
21		2,6-Лутидин	—	100	99	—
22		Коллидин	—	100	98	—

^a Состав электролита: 0.4 М. спирта, 0.04 М KI (при наличии), 0.04 М. пиридинового основания, 0.04 М. 4-АсNH-ТЕМПО, 0.4–0.5 М. источника азота, 0.6 М. NaHCO₃ водн. фаза–CH₂Cl₂ (2:1). Условия электролиза: плотность тока – 0.05 А/см², температура электролита – 25°, перемешивание, электроды – Pt.

^b По данным ГХ-МС.

^в В этих условиях также образуется 3–7% симметричного сложного эфира (по данным ГХ-МС).

компонента фонового электролита и прекурсора для образования иода, необходимого для превращения нитроксильных радикалов в катионы оксо-аммония и последующей трансформации спиртов **1** в нитрилы **5** через промежуточное образование альдегидов **4** (схема 1).

Анализ литературных данных показал, что это первый пример непрямого электрохимического превращения спиртов в нитрилы в результате корпоративного действия электрогенерируемого I₂, 4-АсNH-ТЕМПО⁺ и образующегося *in situ* NH₃ в двухфазной водно-органической среде (H₂O–

CH₂Cl₂, 2:1), в отличие от известных примеров превращения спиртов в нитрилы в органических растворителях [27, 31, 32]. Использование двухфазной системы способствует переходу промежуточных соединений и продукта реакции в органическую фазу и препятствует процессу окисления альдегида до карбоновой кислоты.

Предварительно для определения оптимальных условий электрокаталитического превращения спиртов в нитрилы, мы на примере модельного спирта октанола-1 исследовали влияние галогенидов аммония (NH₄F, NH₄Br, NH₄Cl, NH₄I), пири-

диновых оснований (пиридин, 2,6-лутидин, коллидин) и их структуры, наличие KI в электролите на конверсию октанола-1 и выход октанитрила (табл. 1).

Непрямое электрохимическое окисление октанола-1 с использованием NH_4Cl или NH_4F в качестве источника азота и компонента фонового электролита после пропускания 4 F привело к получению октанала с выходом не более 10%, октанитрил в этих условиях не образуется (табл. 1, оп. № 1, 7). Такой результат объясняют данные циклической вольтамперометрии (ЦВА). При проведении ЦВА-исследований на Pt-электроде в растворе 0.1 М. NaHCO_3 установлено, что потенциал окисления 4-AcNH-TEMPO составляет 0.66 В (относительно Ag/AgCl) [33], а потенциал окисления хлорид-ионов в водной среде выше потенциала разряда фона (более 1.1 В относительно Ag/AgCl).

Известно использование нитроксильных радикалов ряда TEMPO в качестве самостоятельного медиатора окисления спиртов [34], но системы с различными добавками, способными также выполнять роль медиатора, более перспективны [35, 36], так как позволяют интенсифицировать процесс окисления в целом. Таким образом, при отсутствии в реакционной среде сокатализатора, способного стать источником терминального окислителя для превращения нитроксильных радикалов в активные катионы оксоаммония, в предлагаемых нами условиях окисление спиртов протекает медленно, поэтому конверсия спирта и выход альдегида после пропускания 4 F довольно низкие (табл. 1, оп. № 1, 7).

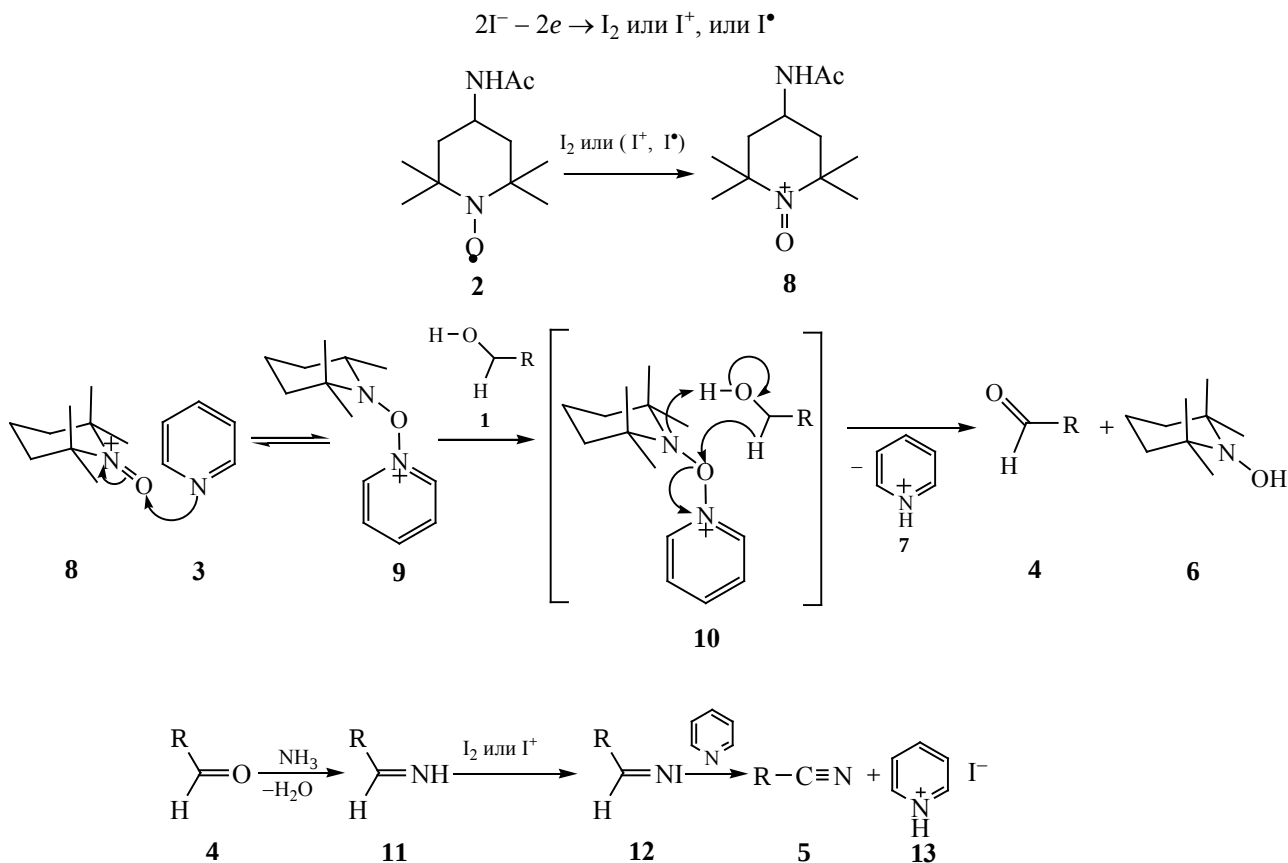
Применение NH_4Br также приводит к получению только октанала, но с выходом до 45% после пропускания 4 F (табл. 1, оп. № 13). Потенциал окисления бромид-ионов, согласно данным ЦВА, в 0.5 М. NaHCO_3 равен 0.75 В (относительно Ag/AgCl), что позволяет в водной фазе получить терминальный окислитель Br_2 (или другие активные формы брома), способный превратить нитроксильные радикалы в активные катионы оксоаммония. С этим, по-видимому, связано увеличение выхода альдегида в присутствии NH_4Br .

Добавка каталитического количества KI (10 мол%) к описанным выше системам способствует трансформации спиртов в нитрилы. По-

тенциал окисления иодид-иона на Pt-электроде в 0.5 М. растворе NaHCO_3 , по данным ЦВА, составляет 0.55 В (относительно Ag/AgCl). Таким образом, из исследованных галогенидов аммония наиболее легко электрохимически окисляется иодид-ион до I_2 (или других его активных форм). Последние окисляют 4-AcNH-TEMPO до 4-AcNH-TEMPO⁺ (катионы оксоаммония), которые способствуют быстрому превращению спирта в промежуточное соединение – альдегид. Это согласуется с ранее полученными данными ЦВА-исследований, согласно которым, при добавлении каталитического количества KI (10 мол%) к системе, содержащей спирт и нитроксильные радикалы, происходит рост каталитического тока в 10–12 раз [33]. Образующийся на аноде I_2 , вероятно, далее также участвует в превращении промежуточных альдиминнов, образующихся в результате взаимодействия альдегидов с источником азота (схема 2), в нитрилы. В этих условиях после пропускания 4 F конверсия октанола-1 составила 100%, а октанитрил получается с выходом 19–26% (табл. 1, оп. № 2, 8, 14). Применение NH_4I в качестве источника азота и I_2 позволило превратить октанол-1 в октанитрил с выходом до 78 % (табл. 1, оп. 19).

Известно, что Ru ускоряет химическое окисление спиртов до карбонильных соединений солями оксоаммония [37]. В результате исследований нами установлено, что в присутствии Ru или его гомологов (2,6-лутидина; коллидина) скорость окисления модельного спирта до альдегида растет, и нитрил образуется с максимальным выходом (табл. 1). Строение пиридиновых оснований не оказывает существенного влияния на выход нитрила. Исключением является Ru, так как в его присутствии образуется незначительное количество симметричного сложного эфира (3–7% на исходный спирт). После пропускания 4 F электричества при использовании NH_4I и любого из изученных пиридиновых оснований основным продуктом электрокаталитического окисления октанола-1 (при конверсии спирта 100%) являлся октанитрил с выходом по веществу – 95–99% (табл. 1, оп. № 20–22). Так как скорость превращения спирта в нитрил практически не зависит от структуры пиридинового основания, а количество симметричного сложного эфира незначительно, то

Схема 2.



в синтетических целях можно использовать более доступный и дешевый Py.

Несмотря на то, что выход нитрила практически количественный в расчете на исходный спирт, выход по току в оптимизированных условиях умеренный (45–50%) в расчете на двухэлектронный процесс. Это может быть связано с участием электрохимически образующегося I_2 (или других его активных форм) не только в окислении нитроксильных радикалов до катионов оксоаммония, но также и в химическом превращении альдегида в нитрил через промежуточное образование N-иодальдимина из альдимина. Вероятно, дополнительное количество электричества (2 F) расходуется на образование I_2 , участвующего в дальнейшем превращении альдимина в N-иодальдимин и далее в нитрил. Предполагаемый механизм электрокаталитического превращения спиртов в нитрилы си-

стемой 4-AcNH-TEMPO-Py- NH_4I представлен на схеме 2.

Образующийся *in situ* на аноде I_2 (или другие активные формы иода, такие как Γ^- или Γ^+) окисляют нитроксильный радикал **2** до катиона оксоаммония **8**, который взаимодействует со спиртом **1** и пиридиновым основанием **3**, образуя энергетически выгодный промежуточный комплекс **10** [37].

Образование I_2 и/или его активных форм, подтверждают данные методов ЦВА и электронной спектроскопии. На рис. 1 представлены ЦВА окисления иодид-иона на платиновом электроде в карбонатном буфере (pH 8.6). Первый диффузионный ток на ЦВА относится к окислению иодид-иона до молекулярного иода: $2\Gamma^- - 2e \leftrightarrow \text{I}_2$. Потенциал окисления иодид-иона на Pt составляет $E_{\text{pa1}} 0.55 \text{ В}$ (относительно Ag/AgCl). Окисление протекает квазиобратимо, так как отношение величин токов

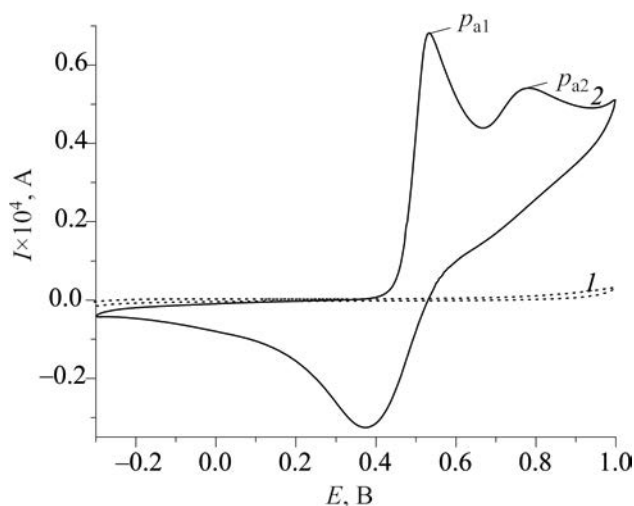


Рис. 1. Циклические вольтамперограммы платинового электрода в 0.5 М. растворе гидрокарбоната натрия (1) и при добавлении 2×10^{-3} М. иодида калия (2). Скорость развертки потенциала – 0.1 В/с, температура электролита – 25°C.

пиков не равно единице ($I_{pc}/I_{pa} \neq 1$) и разность значений потенциалов анодного и катодного пиков ($\Delta E_p = E_{pa} - E_{pc}$) больше 60 мВ [38]. Иодид-ион в большинстве фоновых электролитов при окислении дает вторую анодную волну [37]. В нашем случае на ЦВА также присутствует второй пик окисления (E_{pa2} 0.80 В, относительно Ag/AgCl), который является необратимым, что говорит о быстром превращении образующихся частиц. Мы полагаем, что в данной области потенциалов в слабощелочных средах происходит окисление I_2 до иона иодония (I^+) [39, 40], и электродная реакция, соответствующая второму анодному пику, может быть представлена как: $I_2 - 2e \leftrightarrow 2I^+$.

Спектрофотометрические исследования (рис. 2) показали различия в спектральных характеристиках I_2 и его активных форм в воде и хлористом метиле (CH_2Cl_2). В более полярном растворителе – воде – в спектре при 460 нм присутствует полоса поглощения, соответствующая молекулярному иоду, что не противоречит данным работы [41, 42]. В спектре раствора I_2 в CH_2Cl_2 наблюдаются гиперхромный и одновременно батохромный сдвиг полосы поглощения, относящейся к молекулярному иоду (504 нм). В зависимости от полярности растворителя в спектре также имеются дополнительные полосы поглощения при 220, 360 и

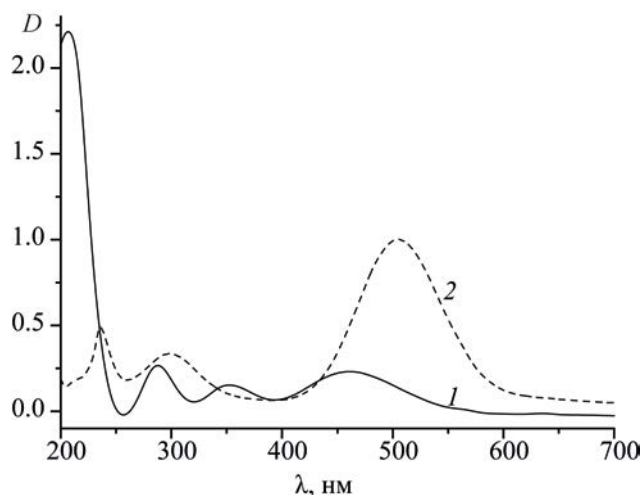


Рис. 2. Электронные спектры поглощения 10^{-3} М. раствора иода в воде (1) и дихлорметане (2).

290 нм (H_2O) и 240 и 300 нм (CH_2Cl_2). Появление в спектрах дополнительных интенсивных полос связано с внутримолекулярным переносом заряда. Вероятно, вода, как более полярный растворитель, поляризует молекулу I_2 , способствует ее диссоциации и образованию ионов I^+ (290 нм) и иодид-ионов (220 нм), а также других менее устойчивых форм иода, таких как I_3^- или I^* (360 нм) [42, 43], а в CH_2Cl_2 диссоциация I_2 , в соответствии с теорией батохромного сдвига, дает полосы поглощения, пики которых относятся к иодид-аниону (240 нм) и иону I^+ (300 нм) [44]. Таким образом, электронные спектры растворов I_2 как в H_2O , так и в CH_2Cl_2 подтверждают возможность существования различных форм иода в этих растворителях, а, следовательно, и вероятность их участия в реакциях превращения спирта в нитрил.

Косвенным подтверждением роли не только молекулярного иода, но и других его активных форм в образовании нитрила, является низкий выход последнего при проведении химического окислительного превращения спиртов каталитической системой 4-АсNH-ТЕМПО– I_2 –Ru при участии NH_4I . В этом случае методом ГХ-МС был обнаружен соответствующий альдегид и незначительное количество нитрила (до 15%).

Таблица 2. Непрямое электрохимическое окисление спиртов до нитрилов каталитической системой 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил–пиридин при участии иодида аммония^а

Спирт	Состав продуктов реакции после пропускания 4 F, (%) ^б	
	альдегид	нитрил
Гексанол-1	–	98
Гептанол-1	–	96
Октанол-1	–	99(92) ^г
Нонанол-1	–	95
Ундеканол-1	7	93
Додеканол-1	8	92(84) ^г
2-Фенилэтанол	10	90(81) ^г
3-Фенилпропанол-1	7	93
Бензиловый	–	95(87) ^г
<i>n</i> -Метоксибензиловый	19	81
<i>o</i> -Метоксибензиловый	18	82
<i>m</i> -Метоксибензиловый	16	84(80) ^г
<i>n</i> -Метилбензиловый	15	85
<i>n</i> -Бромбензиловый	16	84
<i>n</i> -Хлорбензиловый	15	85
<i>m</i> -Хлорбензиловый	13	87(81) ^г
<i>n</i> -Нитробензиловый	16	84(79) ^г
Тиофеновый	41	58
5-Гидроксиметилфурфурол	50	15 ^в
2-Гидроксиметилфуран	45	25 ^в

^а Условия реакции приведены в общей методике окисления спиртов до нитрилов.

^б Согласно данным ГХ-МС.

^в Остальное – неидентифицированные продукты окисления.

^г Выход по выделению.

При исследовании влияния пиридиновых оснований (Ру, 2,6-лутидин, коллидин) установлено, что их роль неоднозначна. Вероятно, она заключается не только в образовании энергетически выгодного промежуточного комплекса **10** между катионом оксоаммония **8**, пиридиновым основанием **3** и спиртом **1** [38], способствующего ускорению окисления последнего **1** до альдегида **4**, но и, возможно, в стабилизации активных форм I_2 (например, иона I^+) в виде комплекса [45]. Анодно генерируемые, а также способные образовываться в основной среде (рН 8–9) ионы иодония (в виде IO^-), являются более сильными окислителями, чем I_2 или анионы I_3^- [46]. Стабилизированная форма иона I^+ может принимать непосредственное участие в дальнейшем превращении альдегида в нитрил, а также участвовать в мягком окислении спиртов, чувствительных к действию молекуляр-

ного I_2 и/или к длительному электролизу, например, таких как 5-гидроксиметилфурфурол (табл. 2) [44]. Роль пиридинового основания, по-видимому, заключается не только в образовании промежуточного комплекса **10**, но также и в дегидрогалогенировании иодальдимида **12** до нитрила **5** (схема 2), что приводит к увеличению скорости реакции практически в 3 раза и, в конечном итоге, к увеличению выхода целевого продукта **5** (табл. 1).

Моделирование реакции образования из нитроксильных радикалов **2** активного катиона оксоаммония **8** на поверхности анода в присутствии Ру косвенно подтверждает образование энергетически выгодного переходного комплекса **9** между катионом оксоаммония **8** и пиридиновым основанием **3**, так как на ЦВА регистрируется рост каталитического тока в 2 раза, а также исчезновение обратного пика, отно-

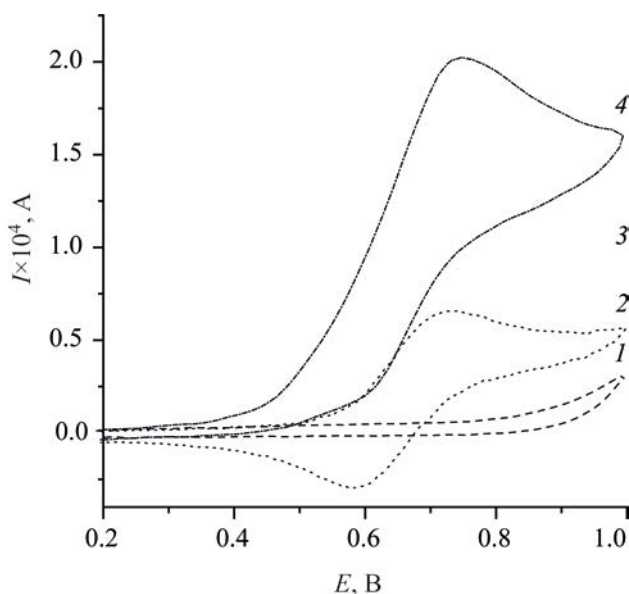


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы платинового электрода в 0.5 М. растворе гидрокарбоната натрия (фон): 1 – фон; 2 – фон + 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (10^{-3} М.); 3 – фон + 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (10^{-3} М.) + пиридин (10^{-3} М.); 4 – фон + 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (10^{-3} М.) + пиридин (10^{-3} М.) + октанол-1 (5×10^{-3} М.). Скорость развертки потенциала – 0.1 В/с, температура электролита – 25°C.

сящегося к восстановлению катиона оксоаммония **8** (рис. 3). Добавка спирта **1** к электролиту, содержащему катионы оксоаммония **8** и Ру, приводит к дальнейшему росту каталитического тока, что может свидетельствовать об образовании нового энергетически выгодного переходного комплекса **10** между пиридиновым основанием **3**, катионом оксоаммония **8** и спиртом **1**. В подобном комплексе реализуется быстрый перенос гидрид-иона на катион оксоаммония **8** и протона на пиридиновое основание **3** [37]. Распад комплекса **10** дает альдегид **4**, гидроксиламин **6** и соль пиридинового основания **13** (схема 2).

Далее альдегид **4** реагирует с аммиаком, который получается в результате гидролиза NH_4I в щелочной среде в объеме электролита, с образованием альдимины **11**. Последний взаимодействует с I_2 (или другими активными формами иода) и дает промежуточный N-иодальдимин **12** [47, 48], который в результате элиминирования молекулы

HI с участием пиридинового основания **3** превращается в соответствующий нитрил **5**. Методом ГХ-МС подтвердить образование промежуточных альдимины **11** и иодальдимины **12** не удалось, что, вероятно, связано с возможным их быстрым химическим превращением в нитрилы.

Гидроксиламин **6** при окислении I_2 регенерирует катион оксоаммония **8**, таким образом каталитический цикл замыкается. Окисление гидроксиламина **6** до исходного нитроксильного радикала **2** возможно и на аноде. В свою очередь, катион оксоаммония **8** как химически, так и электрохимически, может восстанавливаться до гидроксиламина **6**, который окисляется в следующем цикле.

В предлагаемых условиях в присутствии каталитической системы 4-АсNH-ТЕМПО–Ру и источника азота NH_4I удалось превратить спирты разных рядов в нитрилы (табл. 2). При окислении спиртов жирного ряда и бензилового спирта выход соответствующих нитрилов достигает 95–99%. Ароматические и жирно-ароматические спирты в исследованных условиях превращаются в нитрилы несколько медленнее, чем спирты жирного ряда (табл. 2). Неустойчивый к действию I_2 и к длительному электролизу гетероциклический спирт 5-гидроксиметилфурфурол в предлагаемых условиях частично подвергается полимеризации, что объясняет низкий выход образующегося нитрила.

Таким образом, разработан простой эффективный одnoreакторный электрокаталитический метод превращения спиртов разных рядов в нитрилы при участии системы 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил–пиридин в присутствии иодида аммония в мягких условиях в двухфазной водно-органической среде. Легкодоступный и экологически безвредный иодид аммония одновременно являлся источником иода и аммиака *in situ*, а также компонентом фонового электролита.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4-Ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (4-АсNH-ТЕМПО) и другие реактивы были приобретены у Sigma-Aldrich и использовались без дополнительной очистки.

Газовую хромато-масс-спектрометрию (ГХ-МС) осуществляли на хроматографе Agilent

7890A, снабженном масс-селективным детектором Agilent 5975C (ЭУ, 70 эВ) и капиллярной колонкой HP-5MS. Для идентификации пиков полученных хроматограмм масс-спектры анализируемых веществ сравнивали с масс-спектрами библиотеки NIST. Управление прибором, сбор и обработку данных осуществляли при использовании пакета программ MSD ChemStation. Для количественного анализа использовали площади пиков анализируемых веществ, которые измеряли при помощи автоинтегратора в программе MSD ChemStation. Хроматографический метод анализа подробно описан в работе [49]. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на оксиде алюминия второй степени активности по Брокману или пластинках Silufol UV-254, элюент – хлористый метилен, проявитель – пары иода. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DRX 500 с частотой 500 и 125 МГц соответственно в CDCl_3 или ДМСО. ИК спектры (ATR-IR) регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Varian 640 в интервале $650\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. ЦВА-Исследования проводили с помощью потенциостата ElinsP-8nano в нераздельной трехэлектродной стеклянной ячейке объемом 20 мл. Платиновый электрод Hanna HI 3230B (площадь поверхности – 0.16 см^2) использовали в качестве рабочего электрода, платиновую проволоку как вспомогательный электрод и хлор-серебряный ЭВЛ-1М3.1 как электрод сравнения. Раствор гидрокарбоната натрия (0.5 М., pH 8.6) использовали в качестве фонового электролита. Скорость развертки потенциала – 0.1 В/с , температура электролита – 25°C . Измерение величины pH электролита осуществляли при помощи pH-метра ОР 211/1. Спектрофотометрический анализ растворов проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в интервале длин волн $200\text{--}700\text{ нм}$. Учитывая высокую концентрацию реагентов в реакционной смеси и высокие коэффициенты экстинкции реагентов, исследуемые растворы разбавляли в соответствующих растворителях (CH_2Cl_2 , H_2O).

Общая методика окисления спиртов до нитрилов. Электролиз проводили в бездиафрагменном электролизере емкостью 150 мл, снабженном водяной рубашкой охлаждения, механической мешалкой и термометром. Анод и катод – платиновые пластинки, площадью 16 и 8 см^2 соответственно. Температура электролита – $20\text{--}25^\circ\text{C}$. В электро-

лизер помещали 0.04 моля спирта, 0.004 моля пиридинового основания (пиридин, 2,6-лутидин или коллидин), 0.004 моля (0.85 г) 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила, растворенных в 40 мл хлористого метилена, и 0.06 моля (5.0 г) гидрокарбоната натрия, 0.05 моля (7.25 г) NH_4I , растворенных в 80 мл дистиллированной воды (pH водной фазы 8.6). Необходимым условием являлось использование источника азота в соотношении спирт:источник азота = 1:1.2. Синтез проводили при плотности тока 0.06 А/см^2 (сила тока 1 А) и заканчивали после пропускания 4 F электричества. После окончания синтеза электролит обрабатывали насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) для удаления избытка иода (иодкрахмальная проба). Водный и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом ($2\times 20\text{ мл}$), органические вытяжки объединяли, сушили безводным Na_2SO_4 . Далее отделенный органический слой упаривали в роторном испарителе и анализировали методом ГХ-МС.

Для выделения соответствующего нитрила полученный после упаривания органический слой предварительно экстрагировали гексаном для удаления 4-ацетиламино-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила ($2\times 10\text{ мл}$), затем подвергали очистке при помощи колоночной хроматографии. Колонку размером $20\times 200\text{ мм}$ заполняли силикагелем (Silica Gel 60, $40\text{--}60\text{ мкм}$), в качестве элюента использовали смесь этилацетата с гексаном (1:15). Полноту очистки контролировали с помощью ТСХ. Подтверждение строения полученных нитрилов проводили с помощью спектральных методов (ЯМР и ИК). Спектральные характеристики полученных продуктов идентичны описанным в литературе [50–52].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шубина Елена Николаевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0125-0522>

Кашпарова Вера Павловна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1089-3119>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проводили на лабораторном оборудовании Центра коллективного пользования

«Нанотехнологии» Южно-Российского государственного политехнического университета (НПИ) им. М.И. Платова.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям в рамках научного проекта № 16237ГУ/2021 и Министерства науки и высшего образования РФ (проект 2019-0990).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar S., Dixit S.K., Awasthi S.K. // Tetrahedron Letters. 2014. Vol. 55. N 28. P. 3802. doi 10.1016/j.tetlet.2014.05.050
2. Mukherjee A., Srimani D., Chakraborty S., Ben-David Y., Milstein D. // J. Am. Chem. Soc. 2015. Vol. 137. N 28. P. 8888. doi 10.1021/jacs.5b04879
3. Battilocchio C., Hawkins J.M., Ley S.V. // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 1060. doi 10.1021/ol403591c
4. Kamitanaka T., Yamamoto K., Matsuda T., Harada T. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 5699. doi 10.1016/j.tet.2008.04.029
5. Fatiadi A.J. Preparation and Synthetic Applications of Cyano Compounds. New York: Wiley, 1983. P. 1057. doi 10.1002/9780470771709.ch9
6. Anbarasan P., Schareina T., Beller M. // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. N 10. P. 5049. doi 10.1039/C1CS15004A
7. Ragab F.A., Abdel Gawad N.M., Georgey H.H., Said M.F. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 63. P. 645. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.03.005
8. Bini L., Muller C., Wilting J., Chrzanowski L., Spek A.L., Vogt D. // J. Am. Chem. Soc. 2007. Vol. 129. N 42. P. 12622. doi 10.1021/ja074922e
9. Yang S.H., Chang S. // Org. Lett. 2001. Vol. 3. N 26. P. 4209. doi 10.1021/ol0168768
10. Beletskaya I.P., Sigeev A.S., Peregudov A.S., Petrovskii P.V. // J. Organomet. Chem. 2004. Vol. 689. N 23. P. 3810. doi 10.1016/j.jorganchem.2004.07.019
11. Schareina T., Zapf A., Mägerlein W., Muller N., Beller M. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 7. P. 1087. doi 10.1016/j.tetlet.2006.12.087
12. Prasad P.K., Sudalai A. // Adv. Synth. Catal. 2014. Vol. 356. N 10. P. 2231. doi 10.1002/adsc.201301155
13. Sundermeier M., Zapf A., Beller M., Sans J. // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. N 38. P. 6707. doi 10.1016/S0040-4039(01)01390-9
14. Rajender R.K., Uma Maheswari C., Venkateshwar M. // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. N 18. P. 2050. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.057
15. Zolfigol M.A., Hajjami M., Ghorbani-Choghamarani A. // Bull. Korean. Chem. Soc. 2011. Vol. 32. P. 4191. doi 10.5012/bkcs.2011.32.12.4191
16. Zhongquan F., Chen Ch., Zhenlu Sh., Meichao L. // Chem. J. Chinese Univ. 2018. Vol. 39. N 1. P. 78. doi 10.7503/cjcu20170245
17. Zhongquan F., Xianjing Y., Chen Ch., Zhenlu Sh., Meichao L. // J. Electrochem. Soc. 2017. Vol. 164. N 4. G54. doi 10.1149/2.1561704jes
18. Zhu C., Ji L., Wei Y. // Synthesis. 2010. Vol. 18. P. 3121. doi 10.1055/s-0030-1258162.
19. Enthaler S., Weidauer M., Schröder F. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 7. P. 882. doi 10.1016/j.tetlet.2011.12.036
20. Sridhar M., Reddy M.K.K., Sairam V.V. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N 27. P. 3421. doi org/10.1016/j.tetlet.2012.04.057
21. Rodrigues R.M., Thadathil D.A., Ponmudi K., George A., Varghese A. // ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. N 12. P. e202200081. doi 10.1002/slct.202200081
22. Dong F., Chen H., Malapit Ch.A., Prater M.B., Li M., Yuan M., Lim K., Minter Sh.D. // J. Am. Chem. Soc. 2020. Vol. 142. N 18. P. 8374. doi 10.1021/jacs.0c01890
23. Francke R., Little R.D. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. N 8. P. 2492. doi 10.1039/C3CS60464K
24. Cao Q., Dornan L.M., Rogan L., Louise Hughes N., Muldoon M.J. // Chem. Commun. 2014. Vol. 50. P. 4524. doi 10.1039/C3CC47081D
25. Ciriminna R., Pagliaro M. // Org. Proc. Res. Dev. 2010. Vol. 14. P. 245. doi 10.1021/op900059x
26. Chen Q.G., Fang C.J., Shen Z.L., Li M.C. // Electrochem. Commun. 2016. Vol. 64. P. 51. doi 10.1016/j.elecom.2016.01.011
27. Yang X., Fan Zh., Shen Zh., Li M. // Electrochim. Acta. 2017. Vol. 226. P. 53. doi 10.1016/j.electacta.2016.12.168
28. Казан Е.Ш., Кашипарова В.П., Жукова И.Ю., Кашипаров И.И. // ЖПХ. 2010. Т.83. Вып. 4. С. 693; Kagan E.S., Kashparova V.P., Zhukova I.Yu., Kashparov I.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2010. Vol. 83. N 4. P. 745. doi 10.1134/S1070427210040324
29. Кашипарова В.П., Шубина Е.Н., Жукова И.Ю., Ильчибаева И.Б., Смирнова Н.В., Казан Е.Ш. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2019. Т. 62. № 9. С. 33. doi 10.6060/ivkkt.20196209.5923
30. Кашипарова В.П., Шубина Е.Н., Ильчибаева И.Б., Кашипаров И.И., Жукова И.Ю., Казан Е.Ш. // Электрохимия. 2020. Т. 56. № 5. С. 446. doi 10.31857/S0424857020050059; Kashparova V.P., Shubina E.N.,

- Il'chibaeva I.B., Kashparov I.I., Zhukova I.Yu., Kagan E.Sh.* // Russ. J. Electrochem. 2020. Vol. 56. P. 422. doi 10.1134/S1023193520050055
31. *Vatèle J.-M.* // Synlett. 2014. Vol. 25. N 9. P. 1275. doi 10.1055/s-0033-1341124
32. *Fan Z., Yang X., Chen C., Shen Z., Li M.* // J. Electrochem. Soc. 2017. Vol. 164. N 4. P. 54. doi 10.1149/2.1561704jes
33. *Kashparova V.P., Klushin V.A., Leontyeva D.V., Smirnova N.V., Chernyshev V.M., Ananikov V.P.* // Chem Asian J. 2016. Vol. 11. N 18. P. 2578. doi org/10.1002/asia.201600801
34. *Semmelhack M.F., Chou C.S., Cortes D.A.* // J. Am. Chem. Soc. 1983. Vol. 105. N 13. P. 4492. doi10.1021/ja00351a070
35. *Bobbitt J.M., BrüCkner C., Merbouh N.* // Org. React. 2009. P. 103. doi 10.1002/0471264180.or074.02
36. *Ciriminna R., Pandarus V., Béland F., Xu Y.-J., Pagliaro M.* // Org. Proc. Res. Develop. 2015. Vol. 19. N 11. P. 1554. doi10.1021/acs.oprd.5b00204
37. *Bobbitt J.M., Bartelson A.L., Bailey W.F., Hamlin T.A., Kelly C.B.* // J. Org. Chem. 2014. N 79. P. 1055. doi 10.1021/jo402519m
38. *Sandford C., Edwards M.A., Klunder K., Hickey D.P., Li M., Barman K., Sigman M.S., White H.S., Minter, S.D.* // Chem. Sci. 2019. Vol. 10. P. 6404. doi10.1039/c9sc01545k
39. *Яралиев Я.А.* // Усп. хим. 1982. № 6. С. 990; *Yaraliev Y.A.* // Russ. Chem. Rev. 1982. Vol. 51. N 6. P. 566. doi 10.1070/RC1982v051n06ABEH002866
40. *Kolthoff I.M., Jordan J.* // J. Am. Chem. Soc. 1953. Vol. 75. P. 1571. doi 10.1023/A:1016626006594
41. *Bernal-Uruchurtu M.I., Kerenskaya G., Janda K.C.* // Int. Rev. Phys. Chem. 2009. Vol. 28. N 2. P. 223. doi 10.1080/01442350903017302
42. *Алукер Н.Л., Herrmann M.* // Опт. и спектр. 2021. Т. 129. Вып. 5. С. 659. doi 10.21883/OS.2021.05.50895.303-20
43. *Gardner J.M., Abrahamsson M., Farnum B.H., Meyer G.J.* // J. Am. Chem. Soc. 2009. Vol. 131. N 44. P. 16206. doi 10.1021/ja905021c
44. *Кашипарова В.П., Леонтьева Д.В., Клушин В.А., Жукова И.Ю., Смирнова Н.В.* // Инженерный вестник Дона. 2016. № 4.
45. *Ward J.S., Gomila R.M., Frontera A., Rissanen K.* // RSC Adv. 2022. Vol. 12. P. 8674. doi 10.1039/d2ra01390h
46. *Verhoeff J.C., Barendrecht E.* // Electrochim. Acta. 1978. Vol. 23. N 5. P. 433. doi 10.1016/0013-4686(78)87042-X
47. *Talukdar S., Hsu J.L., Chou T.C.* // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 1103. doi 10.1016/S0040-4039(00)02195-X
48. *Qu Q., Gao X., Gao J., Yuan G.* // Sci. China Chem. 2015. Vol. 58. N 4. P. 747. doi 10.1007/s11426-015-5331-z
49. *Kashparova V.P., Klushin V.A., Zhukova I.Yu., Kashparov I.S., Chernysheva D.V., Il'chibaeva I.B., Smirnova N.V., Kagan E.Sh., Chernyshev V.M.* // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 36. P. 3517. doi 10.1016/J.TETLET.2017.07.088
50. *Hayness W.M., Lide D.R., Bruno T.J.* Handbook of chemistry and physics. New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2014. 2666 p.
51. *Kim J., Stahl S.S.* // ACS Catal. 2013. Vol. 3. N 7. P. 1652. doi 10.1021/cs400360e; <http://pubs.acs.org>
52. *OdanChem.* <https://www.odanchem.org/>

Highly Efficient One Pot Electrocatalytic Method for Transforming Alcohols to Nitriles

E. N. Shubina^{a,b}, V. P. Kashparova^{b,*}, V. S. Bukurova^a, Ya. V. Kataria^b, and I. Yu. Zhukova^{a,**}

^a Don State Technical University, Rostov-on-Don, 344000 Russia

^b M.I. Platov South Russian State Polytechnic University (NPI), Novocherkassk, 346428 Russia

*e-mail: kashparova2013@mail.ru; **e-mail: iyuzh@mail.ru

Received August 1, 2023; revised September 13, 2023; accepted September 15, 2023

A one pot electrocatalytic method was developed for the oxidative transformation of alcohols into nitriles in a two-phase aqueous-organic medium: methylene chloride–aqueous sodium bicarbonate solution. Under the proposed conditions, the catalytic system 4-acetylamino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl–pyridine base with the participation of ammonium iodide makes it possible to convert a wide range of alcohols into nitriles with good to excellent yields (81–99%) without the use of catalysts based on toxic metals, hazardous reagents and/or oxidizing agents. In the synthesis, ammonium iodide is simultaneously a source of nitrogen and iodine, and also functions as a component of the background electrolyte.

Keywords: alcohols, nitriles, electrocatalytic synthesis, ammonium iodide, nitroxide radical, pyridine base

СИНТЕЗ (2E)-5-АРИЛПЕНТ-2-ЕН-4-ИНОАТОВ

© 2023 г. Р. Н. Шахмаев^{1,*}, М. Г. Игнатишина¹, Ю. С. Блохина¹, В. В. Зорин¹

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450062 Россия

*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Поступило в редакцию 2 июня 2023 г.

После доработки 7 сентября 2023 г.

Принято к печати 8 сентября 2023 г.

Разработан эффективный метод синтеза (2E)-5-арилпент-2-ен-4-иноатов на основе олефинирования-дегидробромирования (2Z)-2-бром-3-арилпроп-2-еналей, полученных бромированием промышленно доступных коричного альдегида и его соответствующих производных.

Ключевые слова: (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат, коричный альдегид, бромирование, дегидробромирование, реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса

DOI: 10.31857/S0044460X23100049, **EDN:** PLYZXG

Сопряженные енины часто являются метаболитами растений, проявляют различную биологическую активность и используются для получения лекарственных средств и других практически значимых соединений [1–6]. Ранее нами сообщалось о новом подходе к синтезу этил (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата [7] – ключевого предшественника в синтезе агониста PPAR-рецепторов противодиабетического действия [8] и антагониста аденозиновых рецепторов A1 [9]. Двустадийная последовательность включает иодирование доступного коричного альдегида в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве нуклеофильного катализатора [10] с последующим одnoreакторным олефинированием-дегидроиодированием образующегося (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала [11] под действием триэтилфосфоацетата и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). Хотя предложенная методика обладает некоторыми преимуществами перед известными синтезами (2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата {металлокатализируемое кросс-сочетание этил-(2E)-3-иодпроп-2-еноата с фенилацетиленом [12, 13], олефинирование 3-фенилпроп-2-енала [9, 14] и окислительное олефинирование 3-фенилпроп-2-ин-1-ола [15–18]}, сложная процедура получения (2Z)-2-иод-3-фенилпроп-2-енала и использование

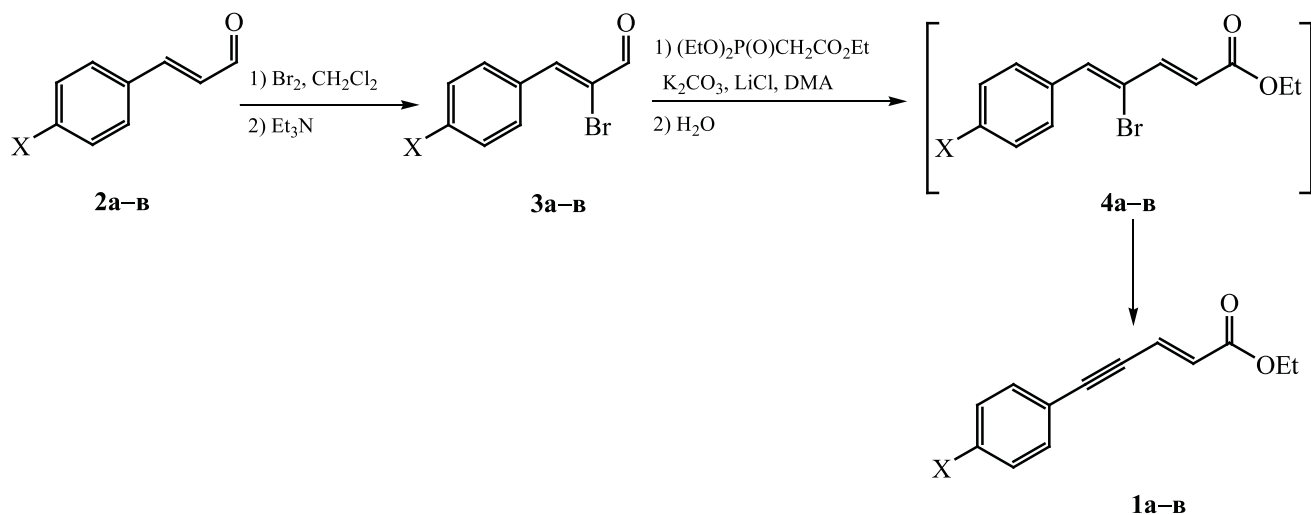
дорогостоящих реагентов (DMAP, DBU) затрудняет его масштабирование.

Нами разработан новый способ получения этил-(2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата **1a** и его *пара*-нитро- (**1b**) и *пара*-метоксизамещенных (**1v**) аналогов на основе коммерчески доступных коричного альдегида и его соответствующих производных с использованием двух одnoreакторных последовательностей – бромирования-дегидробромирования и олефинирования-дегидробромирования.

Бромирование коричного альдегида **2a** молекулярным бромом с последующим дегидробромированием под действием триэтиламина дает смесь (E)- и (Z)-изомеров 2-бром-3-арилпроп-2-еналей (по данным ЯМР и ХМС). Быстрая изомеризация (E)-изомера при комнатной температуре приводит к исключительному образованию более термодинамически устойчивого (Z)-изомера **3a** (схема 1) [19, 20].

Реакция Хорнера–Уодсворта–Эммонса альдегида **3a** с триэтилфосфоацетатом в присутствии избытка K₂CO₃ при 100°C приводит к образованию этил-(2E,4Z)-4-бром-5-фенилпента-2,4-диеноата **4a**, который в условиях реакции подвергается частичному дегидробромированию с образованием целевого енина **1a**. Добавление воды (10% об.)

Схема 1.



к реакционной смеси после полной конверсии альдегида **3а** способствует быстрому и полному образованию енина **1а** с выходом 84%.

С целью расширения синтетического потенциала этой реакции нами исследованы производные коричневого альдегида с *para*-заместителями (электроакцепторной нитро- и электронодонорной метоксигруппами). Как и ожидалось, в случае нитрогруппы, стабилизирующей отрицательный заряд бензилиденового фрагмента, наблюдалось значительное ускорение дегидробромирования на последней стадии с образованием енина **1б**. Напротив метоксигруппа оказывала некоторое замедляющее действие на скорость дегидробромирования с образованием енина **1в** с выходом 75%. Во всех случаях наблюдается высокая (*E*)-стереоселективность процесса.

Структура и стереохимическая чистота полученных соединений подтверждены данными ГЖХ-анализа, спектроскопии ЯМР и хромато-масс-спектрометрии. Значение КССВ винильных атомов водорода J 15.8–15.9 Гц служит надежным доказательством (*E*)-конфигурации енинов **1а–в** [12, 21].

Таким образом, Таким образом, разработан эффективный подход к синтезу практически значимого (*E*)-5-фенилпент-2-ен-4-иноата и его арилзамещенных аналогов на основе одnoreакторной

последовательности олефинирования-дегидробромирования соответствующих (2*Z*)-2-бром-3-арилпроп-2-еналей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на приборе Bruker AV-500 [500.13 (^1H) и 125.76 МГц (^{13}C)], химические сдвиги измерены относительно ТМС. Хромато-масс-спектральный анализ выполнен на приборе GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ, диапазон детектируемых масс 33–500 Да). Использована капиллярная колонка HP-1MS (30 м $\times$ 0.25 мм $\times$ 0.25 мкм), температура испарителя – 300°C, температура ионизационной камеры – 200°C. Анализ проведен в режиме программирования температуры от 50 до 300°C со скоростью 10 град/мин, газ-носитель – гелий (1.1 мл/мин).

(2*Z*)-2-Бром-3-фенилпроп-2-еналь (3а). К раствору 1.0 г (7.56 ммоль) коричневого альдегида **2а** в 10 мл дихлорметана при 0°C медленно по каплям добавляли 1.55 г (9.7 ммоль) Br_2 и перешивали в течение 15 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 1.31 г (12.9 ммоль) триэтиламина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем промывали раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили MgSO_4 и концентрировали. Остаток выдерживали в течение 4 сут при комнатной температуре и

очищали перекристаллизацией из гексана. Выход 1.30 г (81%), светло-желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.46–7.52 м (3H, CH_{Ar}), 7.90 с (1H, C^3H), 7.99–8.02 м (2H, CH_{Ar}), 9.34 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 124.3 (C^2), 128.8 (2CH_{Ar}), 130.9 (2CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 149.2 (C^3), 187.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 212 (26) и 210 (26) $[M]^+$, 211 (43), 209 (45), 131 (28), 103 (100), 102 (72), 78 (41), 77 (75), 76 (29), 51 (49), 50 (28). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

(2Z)-2-Бром-3-(4-нитрофенил)проп-2-еналь (3б) получали аналогично. Выход 0.94 г (65%), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.00 с (1H, C^3H), 8.13 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 8.34 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 9.42 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 123.9 (2CH_{Ar}), 127.9 (C^2), 131.3 (2CH_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 145.3 (C^3), 148.7 (C_{Ar}), 186.4 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 (2) и 255 (2) $[M]^+$, 102 (100), 101 (40), 76 (48), 75 (91), 74 (66), 63 (54), 51 (66), 50 (83), 46 (76). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

(2Z)-2-Бром-3-(4-метоксифенил)проп-2-еналь (3в) получали аналогично. Выход 1.22 г (82%), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 с (3H, OCH_3), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 7.81 с (1H, C^3H), 8.03 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 9.28 с (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 55.5 (OCH_3), 114.3 (2CH_{Ar}), 121.6 (C^2), 125.6 (C_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 149.1 (C^3), 162.4 (C_{Ar}), 187.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (10) и 240 (10) $[M]^+$, 161 (32), 108 (61), 90 (47), 89 (99), 77 (31), 63 (100), 62 (45), 53 (37), 39 (38). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работах [19, 20].

Этил-(2E)-5-фенилпент-2-ен-4-иноат (1а). Смесь 0.1 г (0.473 ммоль) альдегида **3а**, 0.159 г (0.709 ммоль) триэтилфосфоацетата, 0.326 г (2.36 ммоль) K_2CO_3 и 0.026 г (0.613 ммоль) LiCl в 3 мл безводного диметилацетамида перемешивали 2 ч при 100°C до полной конверсии альдегида **3а** (контроль методом ГЖХ). К реакционной смеси добавляли воду (10% об.) и перемешивали еще 6 ч при 100°C, затем разбавляли водой и обрабатывали гексаном (3×5 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 и концентрировали. Продукт реакции очищали методом колоночной хроматографии (SiO_2 , гексан–этилацетат, 9:1). Выход

0.079 г (84%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7 Гц), 4.24 к (2H, CH_2O , J 7 Гц), 6.31 д (1H, C^2H , J 15.9 Гц), 6.99 д (1H, C^3H , J 15.9 Гц), 7.32–7.37 м (3H, CH_{Ar}), 7.46–7.49 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (CH_3), 60.8 (CH_2O), 86.4 (C^4), 98.3 (C^5), 122.2 (C_{Ar}), 125.1 (C^2), 128.5 (2CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar} или C^3), 130.1 (C^3 или CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 165.9 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200 (67) $[M]^+$, 172 (63), 155 (71), 128 (43), 127 (100), 126 (67), 116 (59), 115 (85), 77 (85), 63 (40). Спектральные данные ЯМР совпадают с ранее описанными в работе [7].

Этил-(2E)-5-(4-нитрофенил)пент-2-ен-4-иноат (1б) получали аналогично. Выход 0.059 г (62%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.26 к (2H, CH_2O , J 7.1 Гц), 6.39 д (1H, C^2H , J 15.9 Гц), 6.98 д (1H, C^3H , J 15.9 Гц), 7.63 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 8.23 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2 (CH_3), 61.1 (CH_2O), 90.7 (C^4), 95.2 (C^5), 123.7 (2CH_{Ar}), 123.8 (C^2), 129.0 (C_{Ar}), 132.1 (C^3), 132.7 (2CH_{Ar}), 147.7 (C_{Ar}), 165.5 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 (74) $[M]^+$, 217 (86), 200 (89), 159 (40), 154 (45), 126 (100), 115 (90), 114 (50), 74 (38), 63 (43).

Этил-(2E)-5-(4-метоксифенил)пент-2-ен-4-иноат (1в) получали аналогично. Выход 0.072 г (75%), вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7. Гц), 3.83 с (3H, CH_3O), 4.24 к (2H, CH_2O , J 7.0 Гц), 6.26 д (1H, C^2H , J 15.8 Гц), 6.87 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 6.98 д (1H, C^3H , J 15.8 Гц), 7.42 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (CH_3), 55.4 (CH_3O), 60.7 (CH_2O), 85.6 (C^4), 98.8 (C^5), 114.2 (2CH_{Ar}), 114.3 (C_{Ar}), 125.4 (C^2), 129.1 (C^3), 133.7 (2CH_{Ar}), 160.5 (C_{Ar}), 166.1 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 230 (97) $[M]^+$, 202 (22), 201 (100), 185 (34), 158 (16), 157 (17), 145 (43), 142 (14), 114 (22), 113 (15).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шахмаев Ринат Нажибуллович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0040-2945>

Игнатишина Мария Геннадиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3122-3261>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mejia E.J., Magranet L.B., De Voogd N.J., TenDyke K., Qiu D., Shen Y.Y., Zhou Z., Crews P. // *J. Nat. Prod.* 2013. Vol. 76. P. 425. doi 10.1021/np3008446
2. Ganesh C.M., Samir M., Rakesh P., Jyotirmayee D. // *J. Indian Chem. Soc.* 2023. Vol. 100. N 7. P. 101028. doi 10.1016/j.jics.2023.101028
3. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2013. Т. 83. Вып. 1. С. 156; *Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. Vol. 83. P. 148. doi 10.1134/S1070363213010313
4. *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Emyshaeva N.V., Zorin V.V.* // *Chem. Nat. Compd.* 2015. Vol. 51. P. 127. doi 10.1007/s10600-015-1217-8
5. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Абдуллина Э.А., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2017. Т. 53. Вып. 11. С. 1668; *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Abdullina E.A., Zorin V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. P. 1705. doi 10.1134/S1070428017110173
6. Wang Z., Zhang C., Wu J., Li B., Chrostowska A., Karamanis P., Liu S.-Y. // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. Vol. 145. N. 10. P. 5624. doi 10.1021/jacs.3c00514
7. Шахмаев Р.Н., Сунагатуллина А.Ш., Игнатишина М.Г., Юнусова Э.Ю., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 55. Вып. 6. С. 976; *Shakhmaev R.N., Sunagatullina A.Sh., Ignatishina M.G., Yunusova E.Yu., Zorin V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 6. P. 897. doi 10.1134/S1070428019060253
8. Deussen H.-J., Jeppesen L., Scharer N., Junager F., Bentzen B., Weber B., Weil V., Mozer S.J., Sauerberg P. // *Org. Proc. Res. Dev.* 2004. Vol. 8. P. 363. doi 10.1021/op034048j
9. Zanka A., Uematsu R., Morinaga Y., Yasuda H., Yamazaki H. // *Org. Proc. Res. Dev.* 1999. Vol. 3. P. 389. doi 10.1021/op990044w
10. Krafft M.E., Cran J.W. // *Synlett.* 2005. Vol. 8. P. 1263. doi 10.1055/s-2005-868495
11. Hashmi A.S.K., Häffner T., Rudolph M., Rominger F. // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. P. 667. doi 10.1002/ejoc.201001479
12. Takeuchi R., Tanabe K., Tanaka S. // *J. Org. Chem.* 2000. Vol. 65. P. 1558. doi 10.1021/jo991350a
13. Bates C.G., Saejueng P., Venkataraman D. // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 1441. doi 10.1021/ol049706e
14. Krause N. // *Chem. Ber.* 1990. Vol. 123. P. 2173. doi 10.1002/cber.19901231114
15. Kim G., Lee D.G., Chang S. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2001. Vol. 22. P. 943. doi 10.1002/chin.200216065
16. Lee E.Y., Kim Y., Lee J.S., Park J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2009. P. 2943. doi 10.1002/ejoc.200900274
17. Kona J.R., King'onde C.K., Howell A.R., Suib S.L. // *ChemCatChem.* 2014. Vol. 6. P. 749. doi 10.1002/cctc.201300942
18. Ren C., Shi Z., Ding W., Liu Z., Jin H., Yu X., Wang S. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 14. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.020
19. Kowalski C.J., Weber A.E., Fields K.W. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. P. 5088. doi 10.1021/jo00147a008
20. *Shakhmaev R.N., Ignatishina M.G., Zorin V.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2020. Vol. 61. N 10. 151565. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151565
21. Сунагатуллина А.Ш., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. // *ЖОХ.* 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 747; *Sunagatullina A.S., Shakhmaev R.N., Zorin V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 5. P. 730. doi 10.1134/S1070428013050163

Synthesis of (2E)-5-Arylpent-2-ene-4-ynoates

R. N. Shakhmaev^{a,*}, M. G. Ignatishina^a, Yu. S. Blokhina^a, and V. V. Zorin^a

^a Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, 450062 Russia

*e-mail: shakhmaevrn@gmail.com

Received June 2, 2023; revised September 7, 2023; accepted September 8, 2023.

An effective method was developed for the synthesis of (2E)-5-arylpent-2-ene-4-ynoates based on the olefination-dehydrobromination of (2Z)-2-bromo-3-arylprop-2-enals obtained by bromination of commercially available cinnamaldehyde and its derivatives.

Keywords: (2E)-5-phenylpent-2-ene-4-ynoate, cinnamaldehyde, bromination, dehydrobromination, Horner–Wadsworth–Emmons reaction

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ НИТРОСУЛЬФОДИЕНОВ РЯДА ТИОЛЕН-1,1-ДИОКСИДА С СЕМИКАРБАЗИДОМ

© 2023 г. И. Е. Ефремова^{1,*}, И. И. Савельев¹, Р. И. Байчурин¹,
О. Ю. Озерова¹, А. В. Серебрянникова²

¹ Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия

² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044 Россия
*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в редакцию 16 августа 2023 г.

После доработки 29 августа 2023 г.

Принято к печати 30 августа 2023 г.

Изучены закономерности влияния электронного и пространственного строения диеновой системы 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов на результат реакции с семикарбазидом в разных средах (в растворе этанола и ДМСО). Строение полученных соединений установлено методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C {¹H}, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹H NOESY спектроскопии.

Ключевые слова: 2,5-дигидротиофен-1,1-диоксиды, бензилиденнитротиолен-1,1-диоксиды, семикарбазид, аза-аддукты, сульфоланопиразолидины, нуклеофильное присоединение, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0044460X23100050, **EDN:** PMCKWE

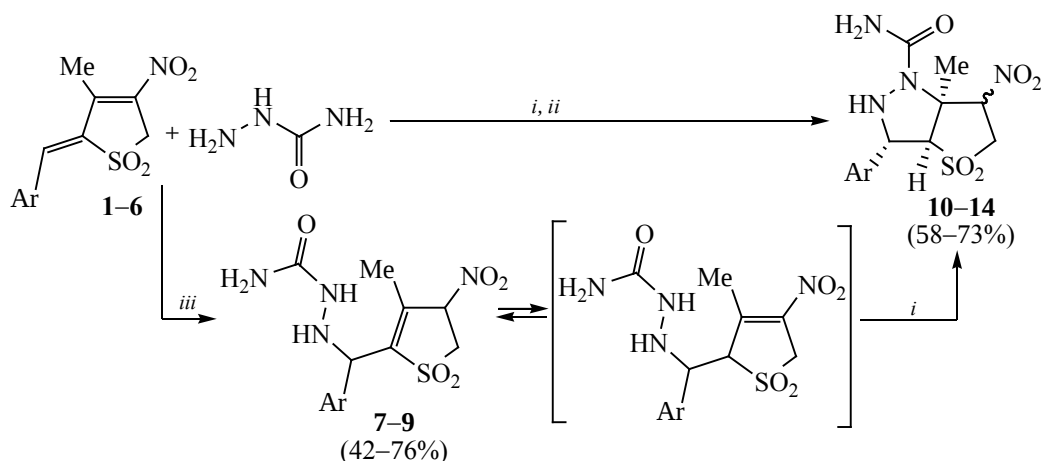
Развитие химии тиолен- и тиолан-1,1-диоксидов решает актуальные теоретические проблемы, способствуя формированию базовых концепций специфики свойств гетероциклических соединений, а также играет существенную роль в решении прикладных задач, отвечающих новейшим современным требованиям в конструировании практически значимых веществ [1–8]. Так, среди полициклических структур, в состав которых входят сульфолансодержащие блоки, найдены блокаторы гистаминовых рецепторов [9], вещества, обладающие нейролептическим, седативным, обезболивающим и противосудорожным действием [10–12], а также соединения, проявляющие активность против нейраминидазы гриппа [2, 13]. Перспективными синтонами для построения полиядерных производных сульфолана являются *s-транс*-фиксированные нитросульфодиены – 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксиды [14], высокая электрофильность которых в реакциях с гидразином и его аналогами, а также

при взаимодействии с циклическими β-дикетонами обеспечивает легкое образование аннелированных производных нитросульфолана, содержащих гетероциклические фрагменты пиразолидина, изоксазолидина, гидрохроменона [1].

Следует отметить, что при взаимодействии 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов с аналогами гидразина реализуются два конкурирующих направления, одно из которых протекает по пути 1,4-присоединения по диеновой системе с образованием аза-аддуктов [15], другое сопровождается гетероциклизацией, приводящей к синтезу пиразолидино- и изоксазолидиносудульфоланов [1].

С целью выявления факторов, определяющих доминирующий маршрут указанных превращений, представлялось целесообразным исследовать закономерности реагирования разнообразно построенных 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов с семикарбазидом в разных средах (в растворе этанола и ДМСО).

Схема 1.



Условия реакции: *i*, ДМСО, 18°C, 5-24 ч; *ii*, EtOH, 18°C, 24 ч; *iii*, EtOH, 18°C, 5 ч.
 Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃ (**1**, **10**), 4-MeOOC₆H₄ (**2**, **11**), 4-MeOC₆H₄ (**3**), 2-ClC₆H₄ (**4**, **7**, **12**),
 2,4-Cl₂C₆H₃ (**5**, **8**, **13**), 2-MeC₆H₄ (**6**, **9**, **14**).

В качестве объектов исследования выбраны две группы 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов, отличающиеся эффективностью сопряжения диеновой системы. Первую группу составляют высокополяризованные субстраты **1–3** ($\lambda_{\max}$ 356–406 нм), бензольные кольца которых содержат заместители в *n*- и *m*-положениях [14]. Диены **4–6**, содержащие *o*-замещенные ароматические группы, характеризуются нарушением копланарности кратных связей, установленной на основании гипсохромного смещения длинноволновой полосы поглощения ($\lambda_{\max}$ 341–348 нм), квантово-химических расчетов и данных РСА [14].

В соответствии с ранее полученными данными [16], реакции 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов **1** и **2**, содержащих *n*- и *m*-замещенные ароматические группы, протекали за 24 ч при комнатной температуре с образованием пиразолидинонитросульфоланов **10** и **11** (61–64%) независимо от используемого растворителя (схема 1). В случае 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида **3** реакция в данных условиях не протекала, и был выделен исходный субстрат в неизменном виде, что, очевидно, обусловлено высоким вкладом биполярной структуры его диеновой системы, содер-

жащей в бензольном кольце электронодонорный метоксильный заместитель.

Стерическое влияние *o*-замещенных ароматических групп 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксидов **4–6**, приводящее к понижению эффективности сопряжения их диеновой системы, отразилось на существенном сокращении времени взаимодействия с семикарбазидом (~ до 5 ч). Кроме того, результаты реакций при участии диенов **4–6** оказались зависимы от используемого растворителя. В растворе ДМСО (18°C, 5 ч) наблюдалось образование бициклов **12–14** (выход 61–79%), а в растворе этанола взаимодействие останавливалось на стадии 1,4-присоединения с образованием аза-аддуктов **7–9** (выход 48–51%). При этом устойчивые в обычных условиях кристаллические продукты **7–9** превращаются в соответствующие сульфоланопиразолидины **12–14** после 24-часовой выдержки в растворе ДМСО (18°C) с незначительным выходом (~20%). В маточном растворе фиксировались сигналы исходных аддуктов и неидентифицированных примесей.

Существенное сокращение времени взаимодействия диенов **4–6** с *o*-замещенными ароматическими группами, очевидно, обусловлено их повышенной электрофильностью вследствие уменьшения эффективности сопряжения, облегчающей пер-

Схема 2.

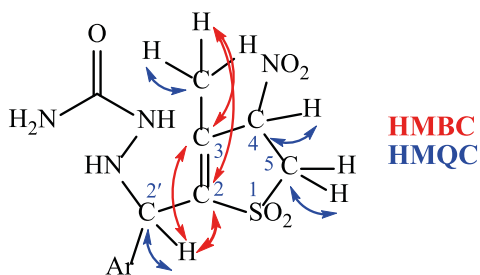
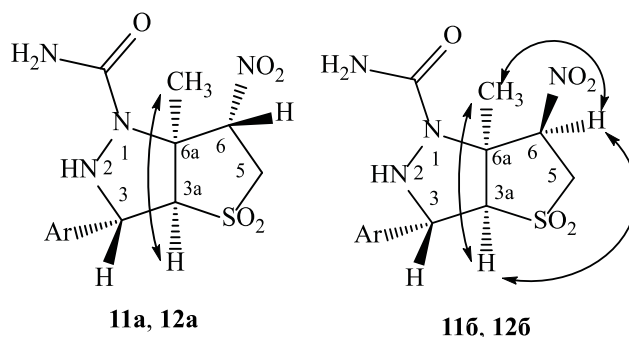


Схема 3.



вичный акт нуклеофильного присоединения. Установленное стимулирующее действие ДМСО при формировании бициклической системы, по-видимому, связано с высокими донорными свойствами данного растворителя, способствующими протеканию стадии изомеризации.

Полученные на основании взаимодействия 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротифен-1,1-диоксидов **1–6** с семикарбазидом азааддукты **7–9** и бициклические производные нитросульфолана **10–14**, являются высокоплавкими бесцветными кристаллическими веществами, соединения **7–13** выделены в виде смеси диастереомеров.

Спектральные характеристики (ИК, ЯМР) аддуктов **7–9** и бициклов **10–14** схожи с таковыми для ранее полученных аналогов [16]. В спектрах ЯМР ^1H продуктов **7–13** присутствует удвоенный набор сигналов, что свидетельствует об их существовании в виде смеси диастереомеров в растворе CD_3CN или $\text{DMSO}-d_6$, что также согласуется с литературными данными для структурно подобных соединений [16].

Отнесение сигналов протонов и атомов углеродов в спектрах ЯМР полученных соединений сделано на основании экспериментов ^1H – ^{13}C HMQC, ^1H – ^{13}C HMBC и ^1H – ^1H NOESY. Так, в спектре ^1H – ^{13}C HMBC ключевыми являются кросс-пики между сигналами бензильного протона и протонами метильной группы с обоими атомами углерода этенового фрагмента (схема 2).

На основании данных экспериментов ^1H – ^1H NOESY (схема 3) удалось определить относитель-

ные конфигурации хиральных центров двух изомеров **а** и **б** соединений **11** и **12** ($3S^*, 3aS^*, 6S^*, 6aS^*$ и $3S^*, 3aS^*, 6R^*, 6aS^*$ соответственно), что также согласуется с ранее полученными спектральными данными для структурно однотипных соединений, строение которых доказано в том числе и с помощью рентгеноструктурного анализа [16]. На основании полного подобия спектров ЯМР ^1H соединений **10а**, **6–13а**, **б** логично предположить, что установленные конфигурации характерны для диастереомеров продуктов **10**, **13**.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить влияние как электронного, так и пространственного строения диеновой системы 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротифен-1,1-диоксидов на ход реакции с семикарбазидом, и, как следствие, на тип образующихся продуктов, а также наглядно продемонстрировало стимулирующую роль ДМСО в процессе формирования сульфоланопиразолидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Физико-химические исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования» Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C HMQC и ^1H – ^{13}C HMBC получены на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами: 399.78 (^1H) и 100.53 (^{13}C) МГц в CD_3CN , $\text{DMSO}-d_6$ с использованием остаточного сигнала растворителя как внутреннего стандарта. Колебательные спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IRPrestige-21 (разрешение – 2 cm^{-1}) в таблетках KBr. Элементный анализ проведен на анализаторе EuroVector EA3000 (CHN Dual).

Исходные нитросульфодиены **1–6** получали по методике [14].

2-[(Арил)(3-метил-4-нитро-1,1-диоксидо-4,5-дигидроотиофен-2-ил)метил]гидразин-1-карбоксамиды (7–9). К суспензии 0.5 ммоль 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидроотиофен-1,1-диооксида **4–6** в 7 мл этанола добавляли свежеприготовленный раствор, полученный путем нейтрализации солянокислого семикарбазида (1 ммоль) 1 М. водным раствором гидроксида натрия до нейтральной реакции среды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Образовавшийся осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали этанолом и сушили на воздухе.

2-[(3-Метил-4-нитро-1,1-диоксидо-4,5-дигидроотиофен-2-ил)(2-хлорфенил)метил]гидразин-1-карбоксамид (7а, 7б) (~2:1). Выход 0.140 г (76 %), бесцветный порошок, т. пл. 171–173°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1140, 1314 (SO_2), 1359, 1568 (NO_2), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1675 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3251, 3477 (NH). **Изомер 7а.** Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.11 с (3H, Me), 3.73 д. д. (1H_B , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.8, $^3J_{\text{BX}}$ 8.5 Гц), 3.94 д (1H_A , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.7 Гц), 5.38 уш. с (1H, C^2H), 5.86 уш. с (2H, NH, N'H), 5.98–6.02 м (1H, $\text{C}^4\text{H}_\text{x}$), 7.29 уш. с (2H, NH_2), 7.31–7.41 м (3H, H^Ar), 7.72 д (1H, H^Ar , 3J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_C , м. д.: 15.5 (Me), 52.8 (C^5), 57.7 ($\text{C}^{2'}$), 84.1 (C^4), 127.7, 129.6, 128.3, 130.1, 130.4, 131.8 (C^Ar), 133.4, 141.1 (C^2 , C^3), 160.3 ($\text{C}=\text{O}$). **Изомер 7б.** Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.03 с (3H, Me), 3.80 д. д. (1H_B , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.8, 3J 8.5 Гц), 3.93 д (1H_A , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.7 Гц), 5.45 уш. с (1H, C^2H), 5.86 уш. с (2H, NH, N'H), 5.98–6.02 м (1H, $\text{C}^4\text{H}_\text{x}$), 7.14 уш. с (2H, NH_2), 7.31–7.41 м (3H, H^Ar), 7.72 д (1H, H^Ar , 3J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_C , м. д.: 15.0 (Me),

52.5 (C^5), 57.7 ($\text{C}^{2'}$), 84.1 (C^4), 127.7, 129.6, 128.3, 130.1, 130.4, 131.8 (C^Ar), 135.9, 140.9 (C^2 , C^3), 160.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 41.55; H 3.99; N 14.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 41.66; H 4.03; N 14.95.

2-[(3-Метил-4-нитро-1,1-диоксидо-4,5-дигидроотиофен-2-ил)(2,4-дихлорфенил)метил]гидразин-1-карбоксамид (8а, 8б) (~2:1). Выход 0.125 г (61%), бесцветный порошок, 155–160°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1139, 1317 (SO_2), 1350, 1571 (NO_2), 1601 ($\text{C}=\text{C}$), 1683 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3328, 3471 (NH). **Изомер 8а.** Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.10 с (3H, Me), 3.73 д. д. (1H_B , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 15.0, $^3J_{\text{BX}}$ 8.5 Гц), 3.95 д (1H_A , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.8 Гц), 5.38 уш. с (1H, C^2H), 5.86 уш. с (2H, NH, N'H), 5.99–6.02 м (1H, $\text{C}^4\text{H}_\text{x}$), 7.32 уш. с (2H, NH_2), 7.46 д. д. (1H, H^Ar , 3J 8.5, 4J 1.8 Гц), 7.57 уш. с (1H, H^Ar), 7.74 д (1H, H^Ar , 3J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_C , м. д.: 15.5 (Me), 52.8 (C^5), 57.1 ($\text{C}^{2'}$), 84.0 (C^4), 127.8, 128.2, 129.1, 129.9, 131.4, 133.8 (C^Ar), 134.4, 141.5 (C^2 , C^3), 160.3 ($\text{C}=\text{O}$). **Изомер 8б.** Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.06 с (3H, Me), 3.78 д. д. (1H_B , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 15.2, $^3J_{\text{BX}}$ 8.2 Гц), 3.93 д (1H_A , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 14.8 Гц), 5.46 уш. с (1H, C^2H), 5.82 уш. с (2H, NH, N'H), 5.99–6.02 м (1H, $\text{C}^4\text{H}_\text{x}$), 7.17 уш. с (2H, NH_2), 7.46 д. д. (1H, H^Ar , 3J 8.5, 4J 1.8 Гц), 7.57 уш. с (1H, H^Ar), 7.74 д (1H, H^Ar , 3J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_C , м. д.: 15.0 (Me), 52.6 (C^5), 57.0 ($\text{C}^{2'}$), 84.0 (C^4), 127.8, 128.2, 129.1, 129.9, 131.4, 133.8 (C^Ar), 135.3, 141.4 (C^2 , C^3), 160.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 38.01; H 3.23; N 13.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 38.15; H 3.45; N 13.69.

2-[(3-Метил-4-нитро-1,1-диоксидо-4,5-дигидроотиофен-2-ил)(*o*-толил)метил]гидразин-1-карбоксамид (9а, 9б) (~2:1). Выход 0.075 г (42%), бесцветный порошок, 151–156°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1128, 1301 (SO_2), 1344, 1565 (NO_2), 1597 ($\text{C}=\text{C}$), 1682 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3238, 3450 (NH). **Изомер 9а.** Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д.: 1.99 с (3H, Me), 2.28 уш. с (3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3.68 д. д. (1H_B , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 15.0, $^3J_{\text{BX}}$ 8.2 Гц), 3.78 д. д. (1H_A , C^5H_2 , $^2J_{\text{AB}}$ 15.0, $^3J_{\text{AX}}$ 2.0 Гц), 5.27 уш. с (1H, C^2H), 5.66 уш. д (2H, NH, N'H, 3J 6.4 Гц), 6.38 уш. с (1H, $\text{C}^4\text{H}_\text{x}$), 7.19 уш. с (2H, NH_2), 7.20–7.24 м (3H, H^Ar), 7.52–7.56 м (1H, H^Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ_C , м. д.: 15.5 (Me), 52.8 (C^5), 57.7 ($\text{C}^{2'}$), 84.1 (C^4), 127.7, 129.6, 128.3, 130.1, 130.4, 131.8 (C^Ar), 133.4,

141.1 (C^2 , C^3), 160.3 ($C=O$). **Изомер 9б.** Спектр ЯМР 1H (CD_3CN), δ , м. д.: 1.87 с (3H, Me), 2.28 уш. с (3H, CH_3 -Ar), 3.69 д. д (1H_B, C^5H_2 , $^2J_{AB}$ 15.0, $^3J_{BX}$ 8.2 Гц), 3.85 д. д (1H_A, C^5H_2 , $^2J_{AB}$ 15.0, $^3J_{AX}$ 2.7 Гц), 5.31 уш. с (1H, C^2H), 5.66 уш. д (2H, NH, N'H, 3J 6.4 Гц), 6.38 уш. с (1H, C^4Hx), 7.17 уш. с (2H, NH_2), 7.20–7.24 м (3H, H^{Ar}), 7.52–7.56 м (1H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 15.0 (Me), 52.5 (C^5), 57.7 (C^2), 84.1 (C^4), 127.7, 129.6, 128.3, 130.1, 130.4, 131.8 (C^{Ar}), 135.9, 140.9 (C^2 , C^3), 160.2 ($C=O$). Найдено, %: C 47.29; H 5.17; N 15.52. $C_{14}H_{18}N_4O_5S$. Вычислено, %: C 47.45; H 5.12; N 15.81.

3-(Арил)-6а-метил-6-нитрогексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-карбоксамид-4,4-диоксиды (10–14). а. К раствору 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида **1–6** (0.5 ммоль) в 7 мл ДМСО добавляли свежеприготовленный раствор, полученный путем нейтрализации солянокислого семикарбазида (1 ммоль) 1 М. водным раствором гидроксида натрия до нейтральной реакции среды. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 5–24 ч при комнатной температуре, затем выливали в лед (~ 20 г). Образовавшийся осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали ~50 мл дистиллированной воды и сушили на воздухе.

б. К суспензии 0.5 ммоль 2-бензилиден-3-метил-4-нитро-2,5-дигидротиофен-1,1-диоксида **1–6** в 7 мл этанола добавляли свежеприготовленный раствор, полученный путем нейтрализации солянокислого семикарбазида (1 ммоль) 1 М. водным раствором гидроксида натрия до нейтральной реакции среды. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшийся осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали этанолом и сушили на воздухе.

3-(3,4-Дихлорфенил)-6а-метил-6-нитрогексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-карбоксамид-4,4-диоксид (10а, 10б) (~1:2). Выход 0.11 г (54%), бесцветный порошок, 192–195°C (методика а); выход 0.088 г (43%), бесцветный порошок, 193–195°C (методика б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1125, 1321 (SO_2), 1367, 1564 (NO_2), 1593 ($C=C$), 1669 [$C(O)NH$], 3259, 3445 (NH). **Изомер 10а.** Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.20 с (3H, Me), 4.29–4.32 м (2H, C^5H_2), 4.37 уш. с (1H, C^3aH), 4.95 уш. с

(1H, C^3H), 5.85–5.89 м (1H, C^6H), 5.85–5.89 м (1H, NH), 6.54 уш. с (2H, NH_2), 7.55–7.59 м (2H, H^{Ar}), 7.86 уш. с (1H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 20.6 (Me), 54.0 (C^5), 60.1 (C^3), 71.8 (C^{6a}), 76.4 (C^{3a}), 85.5 (C^6), 127.5, 129.4, 131.1, 131.7, 131.8, 139.3 (C^{Ar}), 156.3 ($C=O$). **Изомер 10б.** Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.55 с (3H, Me), 4.29–4.32 м (2H, C^5H_2), 4.37 уш. с (1H, C^3aH), 4.90 уш. с (1H, C^3H), 5.85–5.89 м (1H, C^6H), 5.85–5.89 м (1H, NH), 6.54 уш. с (2H, NH_2), 7.55–7.59 м (2H, H^{Ar}), 7.86 уш. с (1H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 23.1 (Me), 52.4 (C^5), 60.1 (C^3), 72.6 (C^{6a}), 82.5 (C^{3a}), 85.5 (C^6), 127.5, 129.4, 131.1, 131.7, 131.8, 139.3 (C^{Ar}), 156.8 ($C=O$). Найдено, C 37.95; H 3.29; N 13.41. $C_{13}H_{14}Cl_2N_4O_5S$. Вычислено, %: C 38.15; H 3.45; N 13.69.

Метил-4-(1-карбамоил-6а-метил-6-нитро-4,4-диоксидогексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-3-ил)бензоат (11а, 11б) (~ 1:3). Выход 0.127 г (64%), бесцветный порошок, 192–194°C (методика а); выход 0.121 г (61%), бесцветный порошок, 188–193°C (методика б). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1120, 1315 (SO_2), 1361, 1568 (NO_2), 1596 ($C=C$), 1671 [$C(O)NH$], 1720 ($C=O$), 3255, 3471 (NH). **Изомер 11а (3S*,3aS*,6S*,6aS*).** Спектр ЯМР 1H (CD_3CN), δ , м. д.: 1.18 с (3H, Me), 3.80–3.91 м (2H, C^5H_2), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.16 уш. с (1H, C^3aH), 5.16 д (1H, C^3H , 3J 5.8 Гц), 5.46 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 5.70 уш. с (2H, NH_2), 5.97 д (1H, C^6H , 3J 6.7, 3J 2.0 Гц), 7.63 д (2H, H^{Ar}, 3J 7.9 Гц), 7.98 д (2H, H^{Ar}, 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ_C , м. д.: 19.4 (Me), 51.8 (CH_3O), 54.3 (C^5), 60.6 (C^3), 71.6 (C^{6a}), 76.4 (C^{3a}), 85.3 (C^6), 126.6, 129.7, 129.9, 142.6 (C^{Ar}), 156.2 ($C=O$), 166.4 (COO). **Изомер 11б (3S*,3aS*,6R*,6aS*).** Спектр ЯМР 1H (CD_3CN), δ , м. д.: 1.72 с (3H, Me), 3.80–3.91 м (2H, C^5H_2), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.52 д (1H, C^3aH , 3J 4.0 Гц), 5.14 д (1H, C^3aH , 3J 5.8 Гц), 5.44 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 5.97 д (1H, C^6H , 3J 6.2, 3J 2.2 Гц), 7.53 д (2H, H^{Ar}, 3J 8.5 Гц), 8.01 д (2H, H^{Ar}, 3J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ_C , м. д.: 18.6 (Me), 51.8 (CH_3O), 55.6 (C^5), 61.5 (C^3), 72.2 (C^{6a}), 76.4 (C^{3a}), 85.8 (C^6), 126.5, 129.6, 129.9, 142.6 (C^{Ar}), 156.2 ($C=O$), 166.4 (COO). Найдено, C 45.07; H 4.55; N 13.99. $C_{15}H_{18}N_4O_7S$. Вычислено, %: C 45.22; H 4.55; N 14.06.

3-(2-Хлорфенил)-6а-метил-6-нитрогексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-карбокса-

мид-4,4-диоксид (12а, 12б) (~ 2:1). Выход 0.155 г (83%), бесцветный порошок, 193–194°C (методика а). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1139, 1305 (SO_2), 1353, 1569 (NO_2), 1597 ($\text{C}=\text{C}$), 1680 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3221, 3457 (NH). **Изомер 12а (3S*,3aS*,6S*,6aS*)**. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.28 с (3H, Me), 4.22–4.34 м (2H, C^5H_2), 3.91 уш. с (1H, C^3aH), 5.02 д (1H, C^3H , 3J 5.8 Гц), 6.15 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 6.50 уш. с (2H, NH_2), 5.88 д. д (1H, C^6H , 3J 6.0, 3J 3.5 Гц), 7.33–7.41 м (2H, H^{Ar}), 7.48–7.58 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.0 (Me), 53.9 (C^5), 59.2 (C^3), 71.5 ($\text{C}^{6\text{a}}$), 76.9 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 85.5 (C^6), 127.9, 128.3, 130.2, 130.4, 131.7, 135.9 (C^{Ar}), 156.1 ($\text{C}=\text{O}$). **Изомер 12б (3S*,3aS*,6R*,6aS*)**. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.59 с (3H, Me), 4.06 д. д (1H_B, C^5H_2 , J_{AB} 13.0, J_{BX} 5.8 Гц), 4.38 т (1H_A, C^5H_2 , J_{AB} 13.0 Гц), 3.92 уш. с (1H, $\text{C}^{3\text{aH}}$), 4.99 д (1H, C^3H , 3J 5.8 Гц), 6.78 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 5.25 д. д (1H, C^6H , 3J 5.8, 3J 12.8 Гц), 6.41 уш. с (2H, NH_2), 7.33–7.41 м (2H, H^{Ar}), 7.48–7.58 м (2H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.2 (Me), 51.4 (C^5), 59.3 (C^3), 72.4 ($\text{C}^{6\text{a}}$), 82.5 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 85.3 (C^6), 127.8, 128.3, 130.2, 130.4, 131.7, 136.4 (C^{Ar}), 156.8 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 41.59; H 3.95; N 15.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 41.66; H 4.03; N 14.95.

3-(2,4-Дихлорфенил)-6а-метил-6-нитрогексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-карбоксамид-4,4-диоксид (13а, 13б) (~ 2:1). Выход 0.124 г (61%), бесцветный порошок, 165–169°C (методика а). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1145, 1315 (SO_2), 1361, 1572 (NO_2), 1601 ($\text{C}=\text{C}$), 1685 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3228, 3457 (NH). **Изомер 13а**. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.30 с (3H, Me), 4.29–4.34 м (2H, C^5H_2), 3.90 уш. с (1H, $\text{C}^{3\text{aH}}$), 5.05 д (1H, C^3H , 3J 5.8 Гц), 6.16 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 6.50 уш. с (2H, NH_2), 5.88 д. д (1H, C^6H , 3J 6.0, 3J 3.5 Гц), 7.30–7.39 м (3H, H^{Ar}), 7.75 д (1H, H^{Ar} , 3J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.1 (Me), 53.9 (C^5), 59.2 (C^3), 71.5 ($\text{C}^{6\text{a}}$), 76.9 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 85.5 (C^6), 127.9, 128.2, 129.1, 129.8, 131.4, 133.8 (C^{Ar}), 156.2 ($\text{C}=\text{O}$). **Изомер 13б**. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.63 с (3H, Me), 4.12 д. д (1H_B, C^5H_2 , J_{AB} 13.0, J_{BX} 5.8 Гц), 4.45 т (1H_A, C^5H_2 , J_{AB} 13.0 Гц), 3.90 уш. с (1H, $\text{C}^{3\text{aH}}$), 4.99 д (1H, C^3H , 3J 5.8 Гц), 6.78 д (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 5.24 д. д (1H, C^6H , 3J 5.8, 3J 12.8 Гц), 6.41 уш. с (2H, NH_2), 7.30–7.39 м (3H, H^{Ar}), 7.75 д (1H, H^{Ar} , 3J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.1 (Me), 51.4 (C^5), 59.3 (C^3), 72.4 ($\text{C}^{6\text{a}}$), 82.5 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 85.3

(C^6), 127.9, 128.2, 129.1, 129.8, 131.4, 133.8 (C^{Ar}), 156.7 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 37.97; H 3.36; N 13.55. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 38.15; H 3.45; N 13.69.

6а-Метил-6-нитро-3-(о-толил)гексагидро-1H-тиено[3,2-с]пиразол-1-карбоксамид-4,4-диоксид (14). Выход 0.108 г (61%), бесцветный порошок, 158–160°C (методика а). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1135, 1302 (SO_2), 1355, 1569 (NO_2), 1596 ($\text{C}=\text{C}$), 1681 [$\text{C}(\text{O})\text{NH}$], 3271, 3427 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д.: 1.35 с (3H, Me), 2.31 с (3H, CH_3 -Ar), 3.84 д. д (1H_B, C^5H_2 , J_{AB} 15.6, J_{BX} 6.8 Гц), 3.94 д. д (1H_A, C^5H_2 , J_{AB} 15.6, J_{AX} 1.2 Гц), 3.89 уш. с (1H, $\text{C}^{3\text{aH}}$), 5.11 д (1H, C^3H , 3J 6.2 Гц), 5.46 д (1H, NH, 3J 6.3 Гц), 5.57 уш. с (2H, NH_2), 5.97 д. д (1H, C^6H , J_{BX} 6.8, J_{AX} 1.2, 3J 6.0 Гц), 7.22 уш. с (4H, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ_{C} , м. д.: 18.8 (Me-Ar), 19.4 (Me), 54.3 (C^5), 60.6 (C^3), 71.6 ($\text{C}^{6\text{a}}$), 76.4 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 85.3 (C^6), 126.6, 129.7, 129.9, 142.6 (C^{Ar}), 156.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 47.51; H 5.14; N 15.99. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 47.45; H 5.12; N 15.81.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания при финансовой поддержке Министерства просвещения России (проект № VRFY-2023-0003).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ефремова Ирина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5529-4664>

Байчурин Руслан Измаилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-1448>

Озерова Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6197-2888>

Серебрянникова Анна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6040-7369>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ефремова И.Е., Лапина Л.В., Байчурин Р.И., Серебрянникова А.В., Савельев И.И. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1153; Efremova I.E., Lapshina L.V., Baichurin R.I., Serebryannikova A.V., Savel'ev I.I. // Russ. J.

- Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1369. doi 10.1134/S1070363220080010
2. Brant M.G., Wulff J.E. // *Synth.* 2016. Vol. 48. N 1. P. 1. doi 10.1055/s-0035-1560351
 3. Leonard J., Haque A.B., Knight J.A. // *Organosulfur Chem.* 1998. Vol. 2. P. 229. doi 10.1016/S1099-8268(98)80009-7
 4. Eid A.A., Koubeissi A., Bou-Mjahed R., Al Khalil N., Farah M., Maalouf R., Nasser N., Bouhadir K.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. N 1. P 174. doi 10.1016/j.bmcl.2012.10.122
 5. Kiriazis A., Boije af Gennäs G., Talman V., Ekokoski E., Ruotsalainen T., Kylänlahti I., Rüffer T., Wissel G., Xhaard H., Lang H., Tuominen R.K., Yli-Kauhaluoma J. // *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67. N 45. P. 8665. doi 10.1016/j.tet.2011.09.044
 6. Li B., Buzon R.A., Hritzko B. // *Synlett.* 2012. Vol. 2012. N 01. P. 131. doi 10.1055/s-0031-1290089
 7. Oh K. // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. N 16. P. 2973. doi 10.1021/ol0710663
 8. Banert K., Ihle A., Kuhtz A., Penk E., Saha B., Würthwein E.-U. // *Tetrahedron.* 2013. Vol. 69. N 11. P. 2501. doi 10.1016/j.tet.2012.12.054
 9. Wong S.S.Y., Brant M.G., Barr C., Oliver A.G., Wulff J.E. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2013. Vol. 9. N 1. P. 1419. doi 10.3762/bjoc.9.159
 10. Толстикова Т.Г., Давыдова В.А., Шульц Э.Э., Вафина Г.Ф., Сафарова Г.М., Зарудий Ф.А., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А. // *Хим.-фарм. ж.* 1990. Т. 24. №. 7. С. 27; Tolstikova T.G., Davydova V.A., Shul'ts E.E., Vafina G.F., Safarova G.M., Zurudii F.A., Lazareva D.N., Tolstikov G.A. // *Pharm. Chem. J.* 1990. Vol. 24. N 7. P. 465. doi 10.1007/BF00764992
 11. Zarovnaya I.S., Zlenko H.T., Palchikov V.A. // *Eur. Chem. Bull.* 2014. Vol. 3. N 6. P. 543.
 12. Waser M., Moher E.D., Borders S.S.K., Hansen, M.M., Hoard D.W., Laurila M.E., LeTourneau M.E., Miller R.D., Phillips M.L., Sullivan K.A., Ward J.A., Xie C., Bye C.A., Leitner T., Herzog-Krimbacher B., Kordian M., Müllner M. // *Org. Process Res. Dev.* 2011. Vol. 15. N 6. P. 1266. doi 10.1021/op100325h
 13. Gore P.M., Hancock A.P., Hodgson S.T., Procopiou P.A., Vile S. Pat. WO 2009021965 A3 (2009).
 14. Савельев И.И., Ефремова И.Е., Лапшина Л.В., Гуржий В.В., Беляков А.В. // *ХГС.* 2021. Т. 57. № 7–8. С. 861; Savelev I.I., Efremova I.E., Lapshina L.V., Gurzhiy V.V., Belyakov A.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. N 7–8. P. 861. doi 10.1007/s10593-021-02992-6
 15. Серебрянникова А.В., Лапшина Л.В., Ефремова И.Е., Гуржий В.В., Рябинин А.Е. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 8. С. 1291; Serebryannikova A.V., Lapshina L.V., Efremova I.E., Gurzhiy V.V., Ryabinin A.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 8. P. 1612. doi 10.1134/S1070363218080108
 16. Ефремова И.Е., Серебрянникова А.В., Лапшина Л.В., Гуржий В.В., Берестовицкая В.М. // *ЖОХ.* 2016. Т. 86. Вып. 3. С. 481; Efremova I.E., Serebryannikova A.V., Lapshina L.V., Gurzhiy V.V., Berestovitskaya V.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 3. P. 622. doi 10.1134/S1070363216030191

Reaction Features of Nitrosulfodienes of Thiolene-1,1-dioxide Series with Semicarbazide

I. E. Efremova^{a,*}, I. I. Savel'ev^a, R. I. Baichurin^a, O. Yu. Ozerova^a, and A. V. Serebryannikova^b

^a Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

^b Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received August 16, 2023; revised on August 29, 2023; accepted August 30, 2023.

The influence of the electronic and spatial structure of the diene system 2-benzylidene-3-methyl-4-nitro-2,5-dihydrothiophene-1,1-dioxides on the result of the reaction with semicarbazide in different media (in ethanol and DMSO) was studied. The structure of the obtained compounds was established by IR, ¹H, ¹³C{¹H}, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC, ¹H–¹H NOESY spectroscopy methods.

Keywords: 2,5-dihydrothiophene-1,1-dioxides, benzylidenenitrothiophene-1,1-dioxides, semicarbazide, aza-adducts, sulfolanopyrazolidines, nucleophilic addition, heterocyclization

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N,N'-ДИФЕНИЛДИТИОМАЛОНДИАМИДА С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ И ЦИАНОАЦЕТАМИДОМ

© 2023 г. В. В. Доценко^{1,2,*}, А. Э. Синоцко¹, Е. А. Варзиева¹, Д. С. Бурый¹, В. К. Василин³,
Н. А. Аксенов², И. В. Аксенова²

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

³ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 9 июля 2023 г.

После доработки 31 июля 2023 г.

Принято к печати 31 июля 2023 г.

Реакцией дитиомалондианилида (N,N'-дифенилдитиомалондиамида) с ароматическими альдегидами и цианоацетамидом в присутствии морфолина получены ранее не описанные 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида.

Ключевые слова: метиленактивные тиоамиды, дитиомалондианилид, присоединение по Михаэлю, цианоацетамид, [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридины

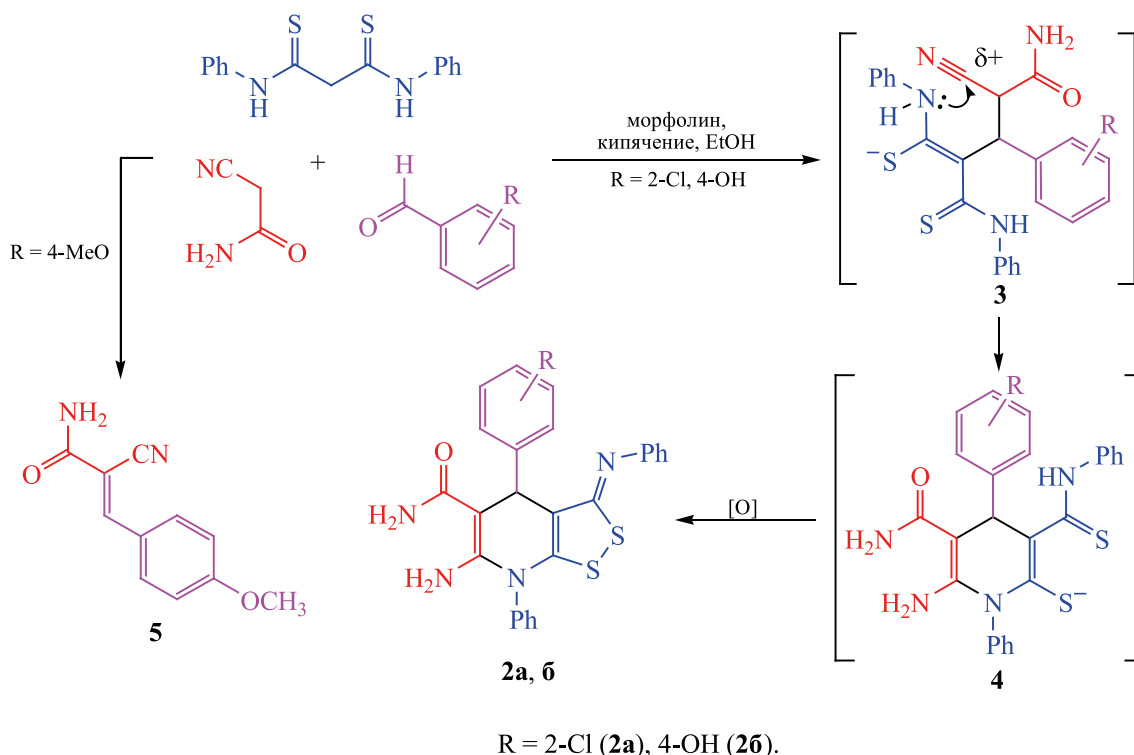
DOI: 10.31857/S0044460X23100062, **EDN:** PMENCW

Литературный поиск обнаруживает незначительное число работ, касающихся получения и изучения свойств [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридинов. Большинство известных методов построения этой редкой гетероциклической системы основано на осернении производных 2-меркаптоникотиновой кислоты под действием декасульфида тетрафосфора [1–5]. Также описано получение [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридинов окислением (2-меркаптопиридин-3-ил)тиокарбоксамидами [6, 7]. Производные [1,2]дитиоло[3,4-b]хинолина могут быть получены реакцией фенилизотиоцианата с *орто*-хлорацетофенонами и последующей окислительной циклизацией промежуточного продукта – 4-(2-хлорбензоил)-5-(фениламино)-3-(фенилимино)-3H-1,2-дитиола [8]. Большинство описанных подходов предполагает жесткие условия реакции и не дает возможности получать функ-

циональные производные [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридина.

Ранее мы показали, что 6-амино-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрилы и -карбоксилаты могут быть легко и с хорошими выходами получены tandemной реакцией присоединения по Михаэлю/гетероциклизации/окисления с участием дитиомалондианилида (N,N'-дифенилдитиомалондиамида **1**) и замещенных акрилонитрилов [9, 10]. Следует отметить, что дитиомалондианилид **1** нашел применение в аналитической химии и химии координационных соединений как комплексообразователь для связывания тяжелых металлов [11–18]. Однако, несмотря на доступность и выраженную СН-кислотность (pK_a 10.3) [19], использование соединения **1** в синтезе гетероциклических соединений ограничивается получением отдельных производных

Схема 1.



тиазола [20, 21], 1,2-дитиола [22–24], 1,3-дитиина [25–30], 3,5-диаминопиразола [31]. Известны лишь единичные примеры использования дитиомалондианилида **1** в качестве метиленактивного соединения [9, 10, 32–34].

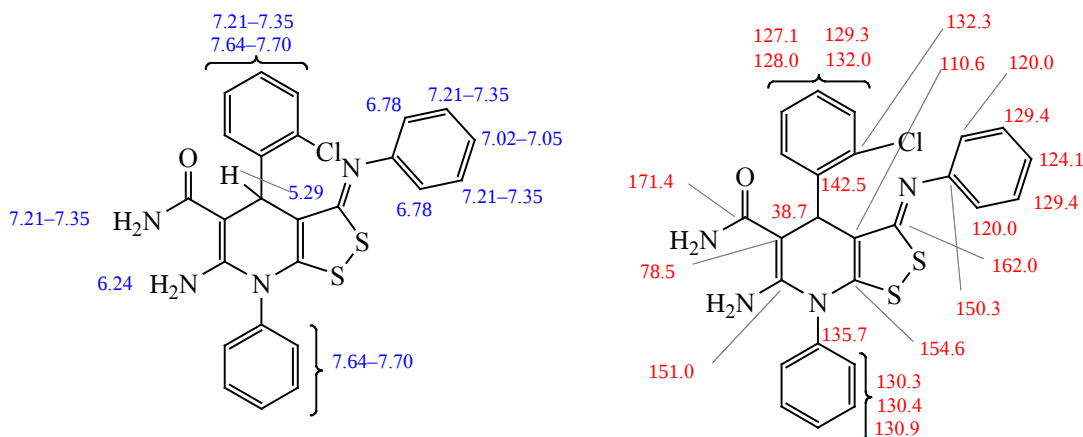
В настоящей работе мы сообщаем о новой реакции гетероциклизации с участием дитиомалондианилида **1**, ведущей к образованию ранее не описанных функциональных производных [1,2]-дитиоло[3,4-*b*]пиридина. Так, последовательное взаимодействие ароматических альдегидов с цианоацетамидом и дитиоамидом **1** в горячем этаноле в присутствии морфолина приводит к 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидам **2a, б** с выходами 24–27% (схема 1). Очевидно, реакция протекает через стадию образования аддукта Михаэля **3**, который претерпевает циклизацию в 3-тиокарбамоил-1,4-дигидропиридин-2-тиолат **4**. Последний в условиях синтеза окисляется (вероятно, кислородом воздуха) с замыканием 1,2-дитиольного цикла и образованием конечных продуктов. Нужно также указать, что

введение в реакцию в аналогичных условиях анисового альдегида приводит к образованию только 2-цианоакриламида **5**, вероятно, вследствие его низкой растворимости.

Строение полученных соединений подтверждается данными ИК, ЯМР спектроскопии (включая результаты 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC экспериментов) (см. Дополнительные материалы). Отнесение сигналов в ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах соединения **2a** на основе данных ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC экспериментов приведено на схеме 2.

В ИК спектрах обнаруживаются характерные полосы групп NH_2 и $\text{C}=\text{O}$ и отсутствуют полосы поглощения цианогруппы. В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a, б** наблюдаются характерные синглеты протонов C^4H при 5.29 и 4.90 м. д., уширенные сигналы протонов NH_2 и CONH_2 , а также двойной набор неэквивалентных фенильных групп. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений **2** сделано на основании литературных аналогий [9, 10], а также по результатам экспериментов 2D ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC (схема 2).

Схема 2.



Таким образом, получение соединений **2** является первым примером получения дитиолопиридин-5-карбоксамидов на основе дитиомалондианилида и одним из редких примеров использования дитиомалондианилида в качестве метиленактивного соединения в органическом синтезе. Оптимизация условий реакции, изучение реакционной способности полученных дитиолопиридинов, а также выявление возможностей и ограничений данной реакции составят предмет дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НРВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см^{-1} . Спектры ЯМР записывали на приборе Agilent 400/MR в растворе CDCl_3 (соединение **5**) или $\text{DMSO}-d_6$ (соединение **2a**), в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Спектры ЯМР соединения **2b** записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц на ^{13}C) в растворе $\text{DMSO}-d_6$, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы DMSO . Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Индивидуальность образцов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Взаимодействие ароматических альдегидов с цианоацетамидом и малондианилидом **1 (общая методика).** К смеси 145 мг (1.7 ммоль) цианоацетамида и 1.7 ммоль соответствующего ароматического альдегида в 15 мл EtOH добавляли 2 капли (100 мг, 1.1 ммоль) морфолина. Реакционную массу перемешивали при 50°C ~20 мин, затем добавляли 500 мг (1.7 ммоль) дитиомалондианилида **1** и 0.2 мл (2.3 ммоль) морфолина. Полученную суспензию доводили до кипения (при этом наблюдалось растворение дитиомалондианилида **1**) и далее перемешивали при 50°C до полной конверсии исходных реагентов (контроль по ТСХ). При этом наблюдалось постепенное образование осадка. Реакционную массу выдерживали 48 ч при 25°C , растворитель удаляли в вакууме, смолистый остаток очищали перекристаллизацией из ацетона (**2a**), смеси ацетон–этилацетат (**2b**) или этилацетата (**5**).

6-Амино-7-фенил-3-(фенилимино)-4-(2-хлорфенил)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (2a**).** Выход 27%, желтый порошок, растворимый в DMSO , при нагревании – в ацетоне и хлороформе. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3471 ср, 3446 сл, 3400 сл, 3317 ш, сл, 3157 ш, сл, 3063 ш, сл (N–H, C–H), 1651 с, ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.29 с (1H, C^4H), 6.24 уш. с (2H, NH_2), 6.78 д (2H, H^2 , H^6 , Ph, 3J 7.2 Гц), 7.02–7.05 м (1H, H^4 , Ph), 7.21–7.35 м (7H, Ar, CONH_2), 7.64–7.70 м (6H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 38.7 (C^4H), 78.5 (C^5), 110.6 (C^{3a}), 120.0 (2C,

C²H, C⁶H, =NPh), 124.1 (C⁴H, =NPh), 127.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 129.4 (2C, C³H, C⁵H, =NPh), 130.3 (2C, CH, Ph), 130.4 (2C, CH, Ph), 130.9 (CH, Ph), 132.0 (CH, Ar), 132.3 (C–Cl), 135.7 (C¹, Ph), 142.5 (C¹, Ar), 150.3 (C¹, PhN=), 151.0 (C⁶), 154.6 (C^{7a}), 162.0 (C=NPh), 171.4 (C=O). Найдено, %: C, 61.18; H, 4.09; N, 11.29. C₂₅H₁₉ClN₄OS₂ (M 491.03). Вычислено, %: C, 61.15; H, 3.90; N, 11.41.

6-Амино-4-(4-гидроксифенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (26). Выход 24%, желтый порошок, растворимый в ДМСО, плохо растворимый в горячем ацетоне, нерастворимый в этилацетате. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443 с, 3398 с, ш, 3321 сл, 3109 ш, с (O–H, N–H), 1661 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.90 с (1H, C⁴H), 6.31 уш. с (2H, NH₂), 6.68 д (2H, H³, H⁵, 4-НОС₆H₄, ³J 8.4 Гц), 6.86 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J 7.5 Гц), 7.06–7.09 м (1H, H⁴, Ph), 7.20 уш. с (2H, CONH₂), 7.32–7.36 м (4H, Ar), 7.54–7.57 м (2H, Ar), 7.62–7.64 м (3H, Ar), 9.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_c , м. д.: 38.5* (C⁴H), 80.2 (C⁵), 112.6 (C^{3a}), 114.6* (2C, C³H, C⁵H, 4-НОС₆H₄), 120.1* (2C, C²H, C⁶H, =NPh), 124.1* (C⁴H, =NPh), 128.7* (2C, C²H, C⁶H, 4-НОС₆H₄), 129.7* (2C, C³H, C⁵H, =NPh), 130.1* (2C, CH, Ph), 130.4* (2C, CH, Ph), 130.8* (CH, Ph), 136.1 (C¹, Ar), 136.4 (C¹, Ar), 150.9 (C¹, PhN=), 151.2 (C⁶), 153.6 (C^{7a}), 155.8 (C–OH), 163.3 (C=NPh), 171.5 (C=O). *Сигналы в противофазе. Найдено, %: C, 63.40; H, 4.55; N, 11.72. C₂₅H₂₀N₄O₂S₂ (M 472.58). Вычислено, %: C, 63.54; H, 4.27; N, 11.86.

(E)-3-(4-Метоксифенил)-2-цианоакриламид (5) получен по вышеприведенной методике. Выход 88%, бесцветные иглы после перекристаллизации из EtOAc. Спектральные характеристики приведены в Дополнительных материалах и хорошо соотносятся с литературными данными [35, 36].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Варзиева Екатерина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-8995>

Бурый Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9812-0144>

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 22-23-00458 «Реакции гетероциклизации на основе дитиомалонданилида».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23100062 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmidt U., Kubitzek H. // Chem. Ber. 1960. Vol. 93. N 7. P. 1559. doi 10.1002/cber.19600930716.
2. Baggaley K.H., Jennings L.J.A., Tyrrell A.W.R. // J. Heterocycl. Chem. 1982. Vol. 19. N 6. P. 1393. doi: 10.1002/jhet.5570190628
3. Baggaley K.H. Pat. GB 1560726A (1980).
4. Pregnolato M., Terreni M., Ubiali D., Pagani G., Borgna P., Pastoni F., Zampollo F. // Il Farmaco. 2000. Vol. 55. N 11–12. P. 669. doi 10.1016/S0014-827X(00)00084-7
5. Salvetti R., Martinetti G., Ubiali D., Pregnolato M., Pagani G. // Il Farmaco. 2003. Vol. 58. N 9. P. 995. doi 10.1016/S0014-827X(03)0
6. Lyu L., Huang M., Liu J., Wang X. Pat. CN 110950836A (2020).
7. Borgna P., Pregnolato M., Invernizzi A.G., Mellerio G. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. N 4. P. 1079. doi 10.1002/jhet.5570300441
8. Jian F., Zheng J., Li Y., Wang J. // Green Chem. 2009. Vol. 11. N 2. P. 215. doi 10.1039/B808949C

9. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А. // ХГС. 2015. Т. 51. № 4. С. 389; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Frolov K.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 4. P. 389. doi 10.1007/s10593-015-1713-6
10. Dotsenko V.V., Sinotsko A.E., Strelkov V.D., Varzieva E.A., Russkikh A.A., Levchenko A.G., Temerdashev A.Z., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Molecules. 2023. Vol. 28. paper 609. doi 10.3390/molecules28020609
11. Peyronel G., Pellacani G.C., Benetti G., Pollacci G. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1973. N 8. P. 879. doi 10.1039/DT9730000879
12. Pellacani G.C. // Can. J. Chem. 1974. Vol. 52. N 20. P. 3454. doi 10.1139/v74-512
13. Pellacani G.C., Peyronel G., Malavasi W., Menabue L. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1977. Vol. 39. N 10. P. 1855. doi 10.1016/0022-1902(77)80222-4
14. Pal T., Ganguly A., Maity D.S., Livingstone S.E. // Talanta. 1986. Vol. 33. N 12. P. 973. doi 10.1016/0039-9140(86)80236-3
15. Pal T., Ganguly A., Pal A. // J. Ind. Chem. Soc. 1988. Vol. 65. P. 655.
16. Battaglia L.P., Corradi A.B., Marzotto A., Menabue L., Pellacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1988. N 7. P. 1713. doi 10.1039/DT9880001713
17. Ortet O., Paiva A.P. // Sep. Sci. Technol. 2010. Vol. 45. N 8. P. 1130. doi 10.1080/01496391003697408
18. Xie Y.F., Zhao D.W., Tang L.F. // J. Organomet. Chem. 2016. Vol. 819. P. 53. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.06.021
19. Синоцко А.Э., Беспалов А.В., Пащевская Н.В., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 11. С. 1658; Sinotsko A.E., Bepalov A.V., Pashchevskaya N.V., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 11. P. 2136. doi 10.1134/S1070363221110037
20. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // ХГС. 1966. Т. 2. № 3. С. 364; Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 1966. Vol. 2. N 3. P. 261. doi 10.1007/BF00742362
21. Обыденнов К.Л., Головкин Н.А., Костерина М.Ф., Поспелова Т.А., Слепухин П.А., Моржерин Ю.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 6. С. 1330; Obydenov K.L., Golovko N.A., Kosterina M.F., Pospelova T.A., Slepukhin P.A., Morzherin Y.Y. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. N 6. P. 1330. doi 10.1007/s11172-014-0599-2
22. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // ХГС. 1974. № 7. С. 924; Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 1974. Vol. 10. N 7. P. 806. doi 10.1007/bf00471359
23. Menabue L., Pallacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976. N 5. P. 455. doi 10.1039/DT9760000455
24. Breising V.M., Gieshoff T., Kehl A., Kilian V., Schollmeyer D., Waldvogel S.R. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. N 21. P. 6785. doi 10.1021/acs.orglett.8b02904
25. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А., Калистратова Е.Ф. // ЖОрХ. 2002. Т. 38. № 8. С. 1256; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A., Kalistratova E.F. // Russ. J. Org. Chem. 2002. Vol. 38. N 8. P. 1205. doi 10.1023/A:1020922131002
26. Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Амосова С.В. // ЖОХ. 2006. Т. 76. № 12. С. 2005; Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Amosova S.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 12. P. 1916. doi 10.1134/S1070363206120140
27. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А. // ХГС. 2002. № 9. С. 1293; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Lopyrev V.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2002. Vol. 38. N 9. P. 1134. doi 10.1023/A:1021273702933
28. Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Ларина Л.И., Шулунова А.М., Амосова С.В. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 5. С. 770; Volkova K.A., Nakhmanovich A.S., Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Larina L.I., Shulunova A.M., Amosova S.V. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 5. P. 768. doi 10.1134/S1070428007050211
29. Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A. // Arkivoc. 2003. Vol. 13. P. 191. doi 10.3998/ark.5550190.0004.d20
30. Chirkina E.A., Larina L.I., Komarova T.N. // J. Organometal. Chem. 2020. Vol. 915, Article N 121242. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121242
31. Degorce S., Jung F.H., Harris C.S., Koza P., Lecoq J., Stevenin A. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 50. P. 6719. doi 10.1016/j.tetlet.2011.09.150
32. Dotsenko V.V., Aksenov A.V., Sinotsko A.E., Varzieva E.A., Russkikh A.A., Levchenko A.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. N 24. Paper 15997. doi 10.3390/ijms232415997
33. Dotsenko V.V., Sinotsko A.E., Varzieva E.A., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 11. P. 2530. doi 10.1134/S107036322211041X
34. Bakulev V.A., Lebedev A.T., Dankova E.F., Mokrushin V.S., Petrosyan V.S. // Tetrahedron. 1989. Vol. 45. N 23. P. 7329. doi 10.1016/S0040-4020(01)89194-8
35. Nitsche C., Steuer C., Klein C.D. // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. N 24. P. 7318. doi 10.1016/j.bmc.2011.10.061
36. Balalaie S., Nemati N. // Synth. Commun. 2000. Vol. 30. N 5. P. 869. doi 10.1080/00397910008087099

Reaction of *N,N'*-Diphenyldithiomalon diamide with Aromatic Aldehydes and Cyanoacetamide

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, A. E. Sinotsko^a, E. A. Varzieva^a, D. S. Buryi^a, V. K. Vasilin^c,
N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

^c *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received July 9, 2023; revised July 31, 2023; accepted July 31, 2023

The reaction of dithiomalon dianilide (*N,N'*-diphenyldithiomalon diamide) with aromatic aldehydes and cyanoacetamide in the presence of morpholine *c* yielded previously undescribed 6-amino-4-aryl-7-phenyl-3-(phenylimino)-4,7-dihydro-3*H*-[1,2]dithiol[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamides.

Keywords: active methylene thioamides, dithiomalon dianilide, Michael addition, cyanoacetamide, [1,2]dithiol[3,4-*b*]pyridines

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2,3-АРИЛ-5-АРИЛИДЕНИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ N-ТРИМЕТИЛСИЛИЛИМИДАЗОЛА

© 2023 г. В. О. Топузян¹, С. Р. Тосунян¹, Е. Р. Алексанян¹, Э. А. Акопян¹, Н. А. Оганнесян¹,
А. Т. Макичян^{1,*}, А. А. Шахатуни¹, А. А. Оганесян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Поступило в редакцию 1 августа 2023 г.

После доработки 13 сентября 2023 г.

Принято к печати 15 сентября 2023 г.

Разработан новый метод синтеза 5-арилиден-2,3-дизамещенных 4*H*-имидазол-4-онов циклизацией арил-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с N-триметилсилилимидазолом (TMSIM) в диметил-формамиде. Процесс осуществлен как конвенционным, так и микроволновым нагреванием. Целевой 4-имидазолон синтезирован также однореакторным способом взаимодействием ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолон с ариламином и TMSIM. Изучены антихолинэстеразные и антирадикальные свойства синтезированных ариламинов и 4-имидазолонов.

Ключевые слова: α,β -дегидроаминокислота, ариламиды, 4-имидазолон, N-триметилсилилимидазол, ингибиторы холинэстераз, антирадикальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23100074, **EDN:** PBFUC

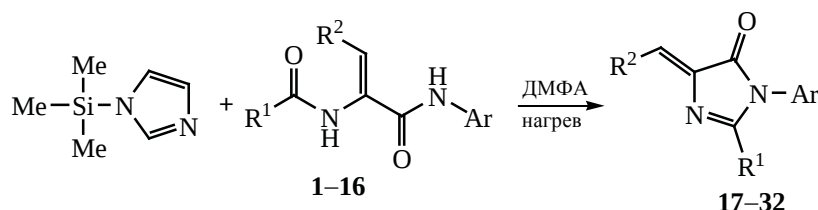
Структурные аналоги (4*H*)-имидазол-4-онов [имидазол-5(4*H*)-онов] встречаются в различных природных объектах [1–6]. Как природные, так и синтетические аналоги 4-имидазолонов проявляют широкий спектр биологической активности [7, 8]. Кроме того, многие представители 5-арилиден-4-имидазолонов представляют интерес как флуоресцентные соединения [9]. На сегодняшний день разработаны различные методы синтеза 4-имидазолонов [10, 11], в том числе с применением таких силилирующих агентов, как триметилхлорсилан [12], 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан [8, 13], дихлордиметилсилан [14] и бистриметилсилацетамид [15].

Настоящая работа посвящена изучению возможности применения N-триметилсилилимидазола (TMSIM) для синтеза 2,3-диарил-5-арилиден-4-имидазолонов. В связи с этим мы исследовали

реакцию дегидратации анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **1–16** с TMSIM в ДМФА двумя методами: под действием конвенционного и микроволнового нагрева реакционной смеси (схема 1). Полученные результаты приведены в табл. 1. Из них следует, что сравнительно высокий выход 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолона (96%) наблюдается при микроволновом нагревании (MW) смеси анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** с TMSIM в соотношении 1:3 при 140°C в течение 6 мин (табл. 1, оп. № 4). Имидазолон **17** получен также конвекционным методом (кипение в течение 30 мин) с выходом 81%. Аналогичный результат наблюдается также в случае других имидазолонов (табл. 1, оп. № 5–8).

В спектрах ЯМР ¹H 4-имидазолонов **17–32** протон экзоциклической двойной связи проявляется при 7.07–7.45 м. д., что, по данным работы [16],

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ar} = \text{Ph}$ (**1**, **17**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**2**, **18**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**3**, **19**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4**, **20**), $4\text{-MeC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**5**, **21**), 2-нафтил (**6**, **22**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**7**, **23**); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-iPrOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**8**, **24**); $\text{R}^1 = \text{PhCH}=\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**9**, **25**), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**10**, **26**), $4\text{-MeC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**11**, **27**), $4\text{-EtCOOC}_6\text{H}_4$ (**12**, **28**), 2-нафтил (**13**, **29**); $\text{R}^1 = 2\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-EtCOOC}_6\text{H}_4$ (**14**, **30**); $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 3,4\text{-OCH}_2\text{OC}_6\text{H}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**15**, **31**); $\text{R}^1 = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-MeC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$ (**16**, **32**).

свидетельствует о Z-конфигурации кратной связи.

Отметим, что ариламины **1–16** получены взаимодействием ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **33–38** с ариламинами **39–46** в смеси этилацетат–уксусная кислота (5:1) или бензол–уксусная кислота (2.5:1) при кипячении в течение 0.5–5 ч

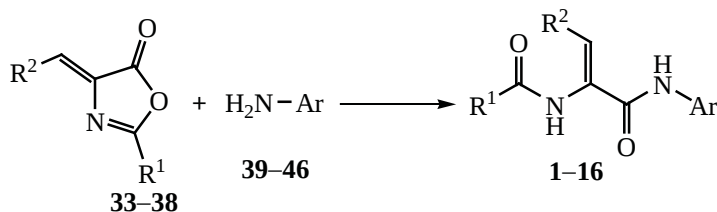
(схема 2). При этом анилиды **1–16** получены с выходом 41–93%. В спектрах ЯМР ^1H амидов **1–16** синглетный сигнал протона винильной группы проявляется в интервале 6.90–7.17 м. д., что свидетельствует о Z-конфигурации связи C=CH аминокислотного остатка [17].

Таблица 1. Условия синтеза и выходы 4-имидазолонов 17–32

№ опыта	Ариламид	Продукт	Соотношение амид:TMSiM	Микроволновый нагрев			Конвенционный нагрев	
				<i>t</i> , °C	τ , мин	выход, %	τ , мин	выход, %
1	1	17	1:3	100	10	70 ^a	–	–
2	1	17	1:1	140	10	12	–	–
3	1	17	1:2	140	10	59 ^a	–	–
4	1	17	1:3	140	6	96	15	81
5	2	18	1:3	140	8	95	30	83
6	3	19	1:3	140	3	96	30	75
7	4	20	1:3	140	2	97	30	88
8	5	21	1:3	140	3	97	10	70
9	6	22	1:3	140	7	97	–	–
10	7	23	1:3	140	3	88	–	–
11	8	24	1:3	–	–	–	15	96
12	9	25	1:3	–	–	–	30	79
13	10	26	1:3	–	–	–	30	76
14	11	27	1:3	–	–	–	30	85
15	12	28	1:3	–	–	–	30	79
16	13	29	1:3	–	–	–	10	81
17	14	30	1:3	140	6	69	–	–
18	15	31	1:3	140	5	84	–	–
19	16	32	1:3	140	11	65	–	–

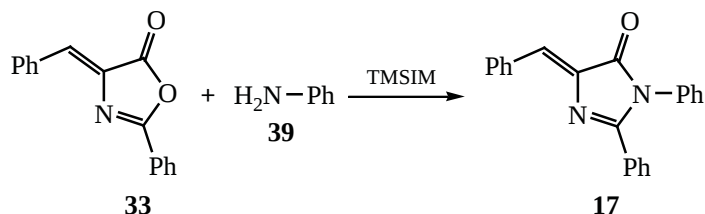
^a По данным спектроскопии ЯМР ^1H .

Схема 2.



R¹ = R² = Ph (33); R¹ = Ph, R² = 4-*i*PrOC₆H₄ (34); R¹ = PhCH=CH, R² = Ph (35); R¹ = 2-BrC₆H₄, R² = 4-NO₂C₆H₄ (36); R¹ = 3-BrC₆H₄, R² = 3,4-OCH₂OC₆H₃ (37), 4-NO₂C₆H₃NO₂ (38); Ar = Ph (39), 4-MeOC₆H₄ (40), 4-MeC₆H₄ (41), 4-ClC₆H₄ (42), 4-MeC(O)C₆H₄ (43), 2-нафтил (44), 4-NO₂C₆H₄ (45), 4-EtCOOC₆H₄ (46).

Схема 3.



При взаимодействии 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона **33** и анилина **39** в присутствии TMSIM в соотношении 1:1:4 соответственно в ДМФА после 1 ч кипячения реакционной смеси выход целевого 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолона **17** составил 58% (схема 3). Очевидно, что в этом случае процесс является одnoreакторным и проходит через образование анилида **1** и исключает выделение, а также очистку последнего.

При сопоставлении результатов различных методов синтеза 4-имидазолона **17** (табл. 2) легко убедиться, что предложенный метод применения TMSIM, в основном, превосходит ранее предложенные реакции как по выходам, так и по времени проведения и не уступает ГМДС по тем же параметрам.

Исследованы антихолинэстеразные и антирадикальные свойства ариламидов **1-16** и имидазолонов **17-32** (табл. 3). Установлено, что все эти вещества обладают слабыми ингибирующими свойствами по отношению как к ацетилхолинэстеразе человека, так и к бутирилхолинэстеразе

сыворотки крови человека (Hu BChE) и лошади (Eq BChE). Ариламиды **1-16** проявляют антиацетилхолинэстеразные свойства в интервале 4.8–31.0%, 4-имидазолы **17-32** – 5.3–43.6%. Из них сравнительно высокой антиацетилхолинэстеразной активностью (43.6%) обладает имидазолон **27**. В случае Hu BChE сравнительно высокими ингибирующими свойствами обладают имидазолон **30** (37.2%) и ацетанилид **11** (55.1%), а в случае Eq BChE – ацетанилид **5** (47.1%) и имидазолон **27** (56.1%).

Исследованы также антирадикальные свойства синтезированных ариламидов **1-16** и 4-имидазолонов **17-32** (табл. 3). Исследования проводили с помощью их реакции со свободным радикалом, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH[•]) в среде метанола при 25°C и соотношении реагентов 1:1. Измерения проводили спектрофотометрическим методом. Установлено, что большинство ариламидов **1-16** лишены антирадикальных свойств, тогда как у ряда исследованных 4-имидазолонов **17-32** активность варьировалась в пределах 3.2–42.0%.

Таблица 2. Выходы 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолон **17** при различных методах циклизации анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** или рециклизации 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон **33** под действием различных реагентов

Субстрат	Реагент	Время	Выход, %	Ссылка
1	Кипячение в ксилоле	13 ч	60	[18]
1	AcOH–AcONa	4 ч	70	[19]
1	POCl ₃	5 ч	80	[19]
1	Me ₃ SiCl	1 ч	80	[12]
1	(Me ₃ Si) ₂ NH	15 мин	98	[20]
1	Al ₂ O ₃ , MW	2.5 мин	94	[21]
1	Монтмориллонит K10, MW	3 мин	93	[21]
1	TMSIM, MW	6 мин	96	
1	TMSIM	15 мин	81	
33	AcOH–AcONa	10 ч	70	[22]
33	AcOH–AcOK	7 ч	38	[23]
33	Al ₂ O ₃ , MW	3 мин	94	[21]
33	Монтмориллонит K10, MW	3.5 мин	93	[21]
33	Пиридин, MW	15 мин	77	[24]
33	ZnCl ₂	1 ч	60	[25]
33	Me ₃ SiCl	1 ч	60	[12]
33	TMSIM	1 ч	57	

Изучены УФ спектры синтезированных арил-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **1–16** и 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов **17–32** (см. Дополнительные материалы). При этом установлено, что максимум поглощения анилидов **1–16** проявляется при 272–327 нм ($\lg \epsilon$ 0.28–1.69) и 218–271 нм ($\lg \epsilon$ 0.29–1.71), тогда как в случае имидазолонов **17–32** наблюдается батохромный сдвиг с гипохромным эффектом (максимум поглощения в интервале 374–411 нм, $\lg \epsilon$ 0.20–0.59 и 227–295 нм, $\lg \epsilon$ 0.19–1.18).

Таким образом, установлено, что TMSIM является высокоэффективным реагентом для дегидратации ариламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с образованием 2,3-диарил-5-арилидензамещенных 4H-имидазол-4-онов. Синтезированные амиды α,β -дегидроаминокислот и соответствующие им 4H-имидазол-4-оны проявляют антихолинэстеразные свойства как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе. Ариламиды, в большинстве своем, лишены антирадикальных свойств, тогда как

соответствующие имидазолон обладают данной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300VX на частотах 300.088 (¹H) и 75.465 МГц (¹³C) в DMSO-*d*₆–CCl₄ (1:3). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы дейтерированного растворителя. УФ спектры снимали на спектрофотометре UV-VisCary 100 при концентрации исследуемых веществ в этиловом спирте 1.5×10^{–5} моль/л. Синтез микроволновым нагреванием осуществляли на реакторе Monowave EDU с частотой магнетрона 2455 МГц. Для ТСХ использовали пластины VWR TLC Aluminium Plates-Silica F-254, элюент – бензол–метанол (5:2), проявитель – УФ свет. Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA3000CHNS-O.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолон **33–38** синтезированы по методу [26].

Таблица 3. Антихолинэстеразная и антирадикальная активность соединений **1–32**

Соединение	Ингибирование, %			
	AchE	Hu BChE	Eq BChE	DPPH*
1	4.8	14.0	8.3	0
2	15.4	17.8	12.8	0
3	21.2	23.4	16.5	0
4	13.5	9.3	11.9	0
5	19.2	8.5	47.1	0
6	10.0	6.7	20.2	0
7	7.0	8.0	23.0	0
8	31.1	12.4	36.8	8.1
9	10.7	12.3	41.3	7.9
10	15.5	10.3	12.8	7.5
11	15.5	55.1	10.1	0
12	14.6	43.9	12.8	0
13	13.5	19.0	36.2	0
14	9.0	15.0	21.0	0
15	16.7	6.4	1.9	4.4
16	12.0	33.6	11.4	0
17	8.9	7.0	10.0	42.0
18	19.3	6.0	9.0	4.3
19	5.3	8.0	13.0	15.7
20	12.5	12.0	23.0	32.0
21	7.1	8.5	4.8	14.7
22	9.4	9.5	14.9	0
23	8.0	29.2	13.0	0
24	15.4	21.0	12.3	36.2
25	9.4	15.0	9.0	13.3
26	22.2	6.6	25.7	4.5
27	43.6	20.0	56.1	12.6
28	14.8	13.1	13.8	8.0
29	17.7	15.9	19.3	3.2
30	8.0	37.2	9.0	0
31	21.0	31.0	18.1	0
32	10.0	10.6	32.4	0

Общая методика синтеза ариламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот 1–16. Суспензию 1 ммоль ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолон 33–38 и 1 ммоль ариламина 39–46 в смеси бензол–уксусная кислота (5:1, 3:1 или 2.5:1) кипятили 0.25–5 ч. Осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали из 50%-ного водного спирта.

Аниlid (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (1). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 91%,

т. пл. 249–252°C (т. пл. 247–249°C [27]), R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (CO-амид), 3275 (NH-амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.99–7.05 м (1H, C_6H_5), 7.09 с (1H, =CH), 7.24–7.39 м (5H, C_6H_5), 7.43–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.60–7.65 м (2H, C_6H_5), 7.73–7.78 м (2H, C_6H_5), 8.03–8.09 м (2H, C_6H_5), 9.95 с (1H, NH), 10.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 119.7 (2CH=), 122.7 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.85 (2CH=), 127.89 (=CH), 127.90 (2CH=), 127.95 (=CH), 128.00 (2CH=), 129.3 (2CH=), 131.0 (=CH),

131.1, 133.4 (=CH), 134.2, 139.2, 164.1, 165.7. Найдено, %: C 77.01; H 5.41; N 8.47. $C_{22}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77.17; H 5.30; N 8.18.

4-Метоксианилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (2). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 79%, т. пл. 197–200°C (т. пл. 200°C [28]), R_f 0.64. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (СО-амид), 3225 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, OCH₃), 6.81–6.86 м (2H, C₆H₄O), 7.11 с (1H, =CH), 7.26–7.40 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.60–7.70 м (4H, Ar), 8.05–8.11 м (2H, C₆H₅), 9.94 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.7 (OCH₃), 113.1 (2CH=), 121.2 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.75, 127.80, 127.84 (2CH=), 127.9 (2CH=), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.1, 132.3, 133.4, 134.3, 155.2, 163.7, 165.6. Найдено, %: C 74.22; H 5.13; N 7.35. $C_{23}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 74.18; H 5.41; N 7.52.

4-Метиланилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (3). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 77%, т. пл. 200°C, R_f 0.63. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (СО-амид), 3229 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.33 с (3H, CH₃), 7.04–7.09 м (2H, C₆H₄), 7.09 с (1H, =CH), 7.24–7.38 м (3H, C₆H₅), 7.43–7.56 м (3H, C₆H₅), 7.59–7.64 м (4H, Ar), 8.02–8.07 м (2H, C₆H₅), 9.91 с (1H, NH), 9.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 20.5 (CH₃), 119.8 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.90 (2CH=), 127.92, 128.0 (2CH=), 128.4 (2CH=), 129.2 (2CH=), 131.0 (=CH), 131.1, 131.7, 133.4, 134.2, 136.7, 163.9, 165.7. Найдено, %: C 77.31; H 5.41; N 7.55. $C_{23}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 77.51; H 5.66; N 7.86.

4-Хлоранилид (Z)-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (4). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 93%, т. пл. 261–264°C (т. пл. 261°C [28]), R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амид), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.06 с (1H, =CH), 7.23–7.28 м (2H, C₆H₄Cl), 7.29–7.39 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.56 м (3H, C₆H₅), 7.60–7.65 м (2H, C₆H₅), 7.76–7.81 м (2H, C₆H₄Cl), 8.03–8.08 м (2H, C₆H₅), 9.98 с (1H, NH), 10.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 121.1 (2CH=), 127.1, 127.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.85 (2CH=), 127.9, 127.92, 128.0 (2CH=), 129.3 (2CH=), 131.0, 131.02, 133.3, 134.1, 138.1, 164.3, 165.7. Найдено, %: C

70.01; H 4.41; N 7.30. $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 70.12; H 4.55; N 7.43.

4-Ацетиланилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (5). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 2 ч. Выход 55%, т. пл. 209–211°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амид), 1688 (СО-кетон), 3270, 3330, (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.08 с (1H, =CH), 7.27–7.40 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.57 м (3H, C₆H₅), 7.61–7.67 м (2H, C₆H₅), 7.86–7.93 м (4H, C₆H₄), 8.03–8.08 м (2H, C₆H₅), 10.02 с (1H, NH), 10.44 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 25.7 (CH₃), 118.8 (2CH=), 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.95 (2CH=), 128.00 (=CH), 128.05, 128.6 (2CH=), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.0 (=CH), 131.5, 133.2, 134.0, 143.6, 164.4, 165.6, 194.8. Найдено, %: C 75.22; H 5.65; N 7.58. $C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: C 74.98; H 5.24; N 7.29.

Нафтиламид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (6). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.25 ч. Выход 80%, т. пл. 213–215°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (СО-амид), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.17 с (1H, =CH), 7.28–7.58 м (8H, Ar), 7.64–7.69 м (2H, Ar), 7.75–7.85 м (4H, Ar), 8.06–8.13 м (2H, Ar), 8.42–8.44 м (1H, Ar), 10.03 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 116.0, 120.4, 123.8, 125.5, 126.9, 127.0, 127.4, 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.89, 127.91, 127.94 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.7, 130.9, 131.1, 133.3, 133.4, 134.2, 136.8, 164.3, 165.6. Найдено, %: C 79.36; H 5.30; N 7.27. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 79.57; H 5.14; N 7.14.

4-Нитроанилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (7). Растворитель – бензол–уксусная кислота (2.5:1), время реакции – 1 ч. Выход 73%, т. пл. 291–293°C, R_f 0.65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1334, 1508 (C–NO₂), 1643 (СО-амид), 3230 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.07 с (1H, =CH), 7.28–7.41 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.63–7.68 м (2H, C₆H₅), 8.01–8.09 м (4H, Ar), 8.14–8.20 м (2H, C₆H₄), 10.09 с (1H, NH), 10.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 119.1 (2CH=), 124.0 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.9 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.25 (=CH), 129.3 (2CH=), 130.8, 131.1 (=CH), 133.1, 133.8, 142.1, 145.5, 164.8, 165.7. Найдено, %: C 68.47; H 4.23; N

11.03. $C_{22}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: C 68.21; H 4.42; N 10.85.

4-Ацетанилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидро-О-изопропилтирозина (8). Растворитель – бензол–уксусная кислота (2.5:1), время реакции – 1.5 ч. Выход 56%, т. пл. 212–214°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (CO-амид), 1673 (CO-кетон), 3239 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 д [6H, $CH(CH_3)_2$, 3J 6.0], 2.52 с (3H, CH_3), 4.60 септет [6H, $CH(CH_3)_2$, 3J 6.0], 6.82–6.88 м (2H, C_6H_4O), 7.08 с (1H, =CH), 7.44–7.60 м (5H, Ar), 7.84–7.92 м (4H, C_6H_4N), 8.03–8.10 м (2H, C_6H_5), 9.90 с (1H, NH), 10.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 21.6 (2 CH_3), 25.7 (CH_3), 68.3 (OCH), 114.9 (2CH=), 118.7 (2CH=), 126.0, 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.4, 128.6 (2CH=), 128.68, 128.71, 130.9 (2CH=), 131.4, 133.4, 143.7, 157.7, 164.6, 165.5, 194.7. Найдено, %: C 73.05; H 6.14; N 6.56. $C_{27}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.28; H 5.92; N 6.33.

4-Метоксанилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (9). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 51%, т. пл. 205–208°C, R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 (C=C), 1652 (CO-амид), 3220 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.78 с (3H, OCH $_3$), 6.79–6.84 м (2H, C_6H_4), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.92 с (1H, =CH), 7.25–7.43 м (6H, Ar), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.54–7.62 м (4H, C_6H_5), 7.63–7.69 м (2H, C_6H_4), 9.75 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.6 (OCH $_3$), 113.1 (2CH=), 121.11, 121.13 (2CH=), 125.8 (=CH), 127.4 (2CH=), 127.7 (=CH), 127.9 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 131.0 (=CH), 132.3, 134.2, 134.8, 140.1 (=CH), 155.1, 163.5, 164.3. Найдено, %: C 75.43; H 5.12; N 7.36. $C_{25}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 75.36; H 5.57; N 7.03.

4-Метиланилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (10). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 58%, т. пл. 237–239°C, R_f 0.75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (C=C), 1655 (CO-амид), 3240 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 с (3H, CH_3), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.91 с (1H, =CH), 7.04–7.09 м (2H, C_6H_4), 7.25–7.42 м (6H, Ar), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.56–7.65 м (6H, Ar), 9.75 с (1H, NH), 9.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 20.4 (CH_3), 119.7 (2CH=), 121.1, 125.8 (=CH),

127.4 (2CH=), 127.7 (=CH), 127.9 (2CH=), 128.2 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.1 (2CH=), 131.0, 131.5, 134.1, 134.8, 136.6, 140.1 (=CH), 163.6, 164.3. Найдено, %: C 78.64; H 5.73; N 7.51. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

4-Ацетанилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (11). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 56%, т. пл. 176–179°C, R_f 0.74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1626 (C=C), 1656 (CO-амид), 1679 (CO-кетон), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 с (3H, CH_3), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.90 с (1H, =CH), 7.27–7.43 м (6H, C_6H_5), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.54–7.64 м (4H, C_6H_5), 7.85–7.93 м (4H, C_6H_4), 9.84 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 25.7 (CH_3), 118.7 (2CH=), 120.9 (=CH), 126.0, 127.4 (2CH=), 127.9 (=CH), 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.5, 133.9, 134.7, 140.3 (=CH), 143.6, 164.2, 164.3, 194.8. Найдено, %: C 76.16; H 5.79; N 6.24. $C_{26}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 76.08; H 5.40; N 6.82.

Этиловый эфир (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланил-*n*-аминобензойной кислоты (12). Растворитель этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 42%, т. пл. 200–202°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=C), 1652 (CO-амид), 1705 (CO-эфир), 3190 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 т (3H, CH_3 , 3J 7.1), 4.32 к (2H, OCH $_2$, 3J 7.1), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.90 с (1H, =CH), 7.27–7.43 м (6H, Ar), 7.54 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.55–7.64 м (4H, Ar), 7.85–7.94 м (4H, C_6H_4), 9.81 с (1H, NH), 10.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 59.6 (OCH $_2$), 118.6 (2CH=), 120.9 (CH=), 124.1, 126.0 (=CH), 127.4 (2CH=), 127.9 (=CH), 128.0 (2CH=), 128.2 (2CH), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 129.5 (2CH), 130.9, 133.9, 134.7, 140.2 (CH=), 143.5, 164.2, 164.3, 164.8. Найдено, %: C 73.84; H 5.73; N 6.08. $C_{27}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 73.62; H 5.49; N 6.36.

2-Нафтиламид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (13). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 75%, т. пл. 222–225°C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1633 (C=C), 1650 (CO-амид), 3231 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.93 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.98 с (1H, =CH), 7.27–7.45 м (8H, Ar), 7.56 д

(1H, =CH, 3J 15.9), 7.56–7.67 м (4H, Ar), 7.74–7.85 м (4H, Ar), 8.41–8.43 м (1H, Ar), 9.85 с (1H, NH), 10.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 115.9, 120.4 (=CH), 121.0, 123.8 (=CH), 125.5, 126.0 (=CH), 126.9 (=CH), 127.0 (=CH), 127.40 (2CH=), 127.38, 127.8, 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 129.7, 131.0, 133.3, 134.1, 134.8, 136.8, 140.2 (=CH), 164.1, 164.4. Найдено, %: C 80.16; H 5.46; N 6.31. $C_{28}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: C 80.36; H 5.30; N 6.69.

Этиловый эфир (Z)-N-2-бромбензоил- α,β -дегидро-4-нитрофенилаланил-*l*-аминобензойной кислоты (14). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 2.5 ч. Выход 93%, т. пл. 257–259°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1344, 1528 (C–NO₂), 1655 (CO-амид), 1721 (CO-эфир), 3201 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц): 1.40 т (3H, CH₃, 3J 7.1), 4.33 к (2H, OCH₂, 3J 7.1), 7.10 с (1H, =CH), 7.33–7.40 м (1H, C₆H₄Br), 7.43–7.49 м (1H, C₆H₄Br), 7.59–7.66 м (2H, C₆H₄Br), 7.86–7.97 м (6H, Ar), 8.20–8.26 м (2H, C₆H₄NO₂), 10.26 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 14.0 (CH₃), 59.7 (OCH₂), 118.7 (2CH=), 118.9, 123.0 (2CH=), 124.5, 124.8, 126.8, 129.0, 129.8 (2CH=), 130.1 (2CH=), 130.6, 132.4, 133.2, 137.6, 140.6, 143.2, 146.5, 163.4, 164.8, 166.3. Найдено, %: C 55.86; H 4.01; N 7.65. $C_{25}H_{20}BrN_3O_6$. Вычислено, %: C 55.78; H 3.74; N 7.81.

4-Метоксианилид (Z)-N-3-бромбензоил- α,β -3,4-диоксиметиленфенил-аланина (15). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (3:1), время реакции – 5 ч. Выход 64%, т. пл. 224–226°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (CO-амид), 3226 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.76 с (3H, OCH₃), 5.97 с (2H, OCH₂), 6.76–6.81 м (3H, Ar), 7.03–7.08 м (1H, Ar), 7.06 с (1H, =CH), 7.13–7.15 м (1H, C₆H₅), 7.35–7.42 м (1H, C₆H₄Br), 7.57–7.67 м (3H, Ar), 7.99–8.05 м (1H, C₆H₄Br), 8.21–8.24 м (1H, Ar), 9.80 с (1H, NH), 9.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.6 (OCH₃), 100.7 (OCH₂), 107.7, 108.5, 113.0 (2CH=), 121.2 (2CH=), 121.5, 124.4, 126.6, 128.0, 128.4, 128.8, 129.5, 130.8, 132.2, 133.6, 135.6, 147.2, 147.3, 155.1, 163.4, 164.0. Найдено, %: C 58.47; H 4.13; N 5.58. $C_{24}H_{19}BrN_2O_5$. Вычислено, %: C 58.20; H 3.87; N 5.66.

4-Ацетиланилид (Z)-N-(3-бромбензоил)- α,β -дегидро-4-нитрофенилаланина (16). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1),

время реакции – 5 ч. Выход 66%, т. пл. 248–250°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1343, 1516 (C–NO₂), 1643 (CO-амид), 1677 (CO-кетон), 3230 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.16 с (1H, =CH), 7.38–7.46 м (1H, C₆H₄Br), 7.67–7.72 м (1H, C₆H₄Br), 7.80–7.86 м (2H, C₆H₄NO₂), 7.86–7.92 м (4H, C₆H₄N), 7.99–8.04 м (1H, C₆H₄Br), 8.18–8.24 м (3H, Ar), 10.30 с (1H, NH), 10.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 25.7 (CH₃), 118.9 (2CH=), 121.6, 123.0 (2CH=), 125.3, 126.7, 128.6 (2CH=), 129.6, 129.8 (2CH=), 130.8, 131.8, 133.5, 134.0, 135.0, 140.8, 143.2, 146.4, 163.6, 164.1, 194.7. Найдено, %: C 56.51; H 3.44; N 8.53. $C_{24}H_{18}BrN_3O_5$. Вычислено, %: C 56.71; H 3.57; N 8.27.

Общая методика синтеза 5-арилиден-4-имидазолонов 17–32. а. Смесь 1 ммоль анилида N-замещенной аминокислоты и 3 ммоль N-триметилсилилимидазола в 10 мл ДМФА кипятили 10–30 мин (табл. 1). После охлаждения в реакционную смесь добавляли 50 мл воды и подкисляли ее до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Перекристаллизацию проводили из этанола.

б. Смесь 1 ммоль анилида N-замещенной аминокислоты и 3 ммоль N-триметилсилилимидазола в 5 мл ДМФА нагревали при микроволновом излучении при 100–140°C в герметичном сосуде 2–11 мин (табл. 1). Обработку реакционной смеси осуществляли, как описано в методе а. Выходы указаны в табл. 1.

(Z)-5-Бензилиден-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (17). Т. пл. 182–184°C (т. пл. 176–178°C [23]), R_f 0.86. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (CO-цикл. амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.15–7.21 м (2H, C₆H₅), 7.20 с (1H, =CH), 7.30–7.48 м (9H, C₆H₅), 7.52–7.56 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.32 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 126.9 (2CH=), 127.58 (=CH), 127.62 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.4, 128.58 (2CH=), 128.62 (2CH=), 129.6 (=CH), 130.7 (=CH), 132.0 (2CH=), 133.9, 134.3, 138.1, 159.8, 169.0. Найдено, %: C 81.33; H 4.75; N 8.72. $C_{22}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: C 81.46; H 4.97; N 8.64.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (18). Т. пл. 161–163°C (т. пл. 179°C [28]), R_f 0.88. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718 (CO-цикл. амид). Спектр ЯМР 1H , δ ,

м. д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 6.92–6.98 м (2H, C₆H₄), 7.07–7.12 м (2H, C₆H₄), 7.19 с (1H, =CH), 7.32–7.49 м (6H, C₆H₅), 7.57–7.61 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 54.7 (OCH₃), 114.0 (2CH=), 126.8, 127.3 (=CH), 127.6 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.5, 128.6 (2CH=), 129.5 (=CH), 130.6 (=CH), 132.0 (2CH=), 134.0, 138.2, 158.7, 160.0, 169.4. Найдено, %: С 77.82; Н 5.43; N 7.78. C₂₃H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

(Z)-5-Бензилиден-2-фенил-3-(*n*-толил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (19). Т. пл. 186–188°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1721 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 7.03–7.09 м (2H, C₆H₄), 7.19 с (1H, =CH), 7.20–7.26 м (2H, C₆H₄), 7.31–7.49 м (6H, C₆H₅), 7.55–7.60 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 20.6 (CH₃), 126.7 (2CH=), 127.5 (=CH), 127.6 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.5, 128.6 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.6 (=CH), 130.6 (=CH), 131.7, 132.0 (2CH=), 134.0, 137.2, 138.1, 159.9, 169.1. Найдено, %: С 81.41; Н 5.55; N 8.52. C₂₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-хлорфенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (20). Т. пл. 186–189°C (т. пл. 181°C [28]), R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.16–7.21 м (2H, C₆H₄), 7.21 с (1H, =CH), 7.34–7.51 м (8H, Ar), 7.54–7.58 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.31 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 127.8 (2CH=), 128.0 (=CH), 128.1 (2CH=), 128.2, 128.4 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.8 (2CH=), 129.8 (=CH), 130.8 (=CH), 132.1 (2CH=), 132.9, 133.0, 133.8, 137.9, 159.4, 168.8. Найдено, %: С 73.43; Н 4.55; Cl 9.68; N 8.72. C₂₂H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: С 73.64; Н 4.21; N 8.85.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-5-бензилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (21). Т. пл. 216–219°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1719 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.60 с (3H, CH₃), 7.24 с (1H, =CH), 7.27–7.32 м (2H, C₆H₄), 7.34–7.51 м (6H, C₆H₅), 7.53–7.58 м (2H, C₆H₅), 7.98–8.03 м (2H, C₆H₄), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₃), 126.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.3, 128.6 (2CH=), 128.7 (2CH=), 129.8 (=CH), 130.9 (=CH), 132.1 (2CH=), 133.8, 135.7, 137.8, 138.0, 159.4, 195.0. Найдено, %: С 78.43; Н 4.71; N

7.71. C₂₄H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 78.67; Н 4.95; N 7.65.

(Z)-5-Бензилиден-3-(нафталин-2-ил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (22). Т. пл. 120–122°C, R_f 0.89. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.21 д. д (1H, Ar, J₁ 8.6, J₂ 2.1), 7.25 с (1H, =CH), 7.28–7.35 м (2H, C₆H₅), 7.39–7.62 м (8H, Ar), 7.78 д (1H, J 2.1, Ar), 7.85–7.93 м (3H, Ar), 8.30–8.35 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 124.7 (=CH), 125.6 (=CH), 126.21 (=CH), 126.25 (=CH), 127.3 (=CH), 127.6 (=CH), 127.77, 127.8 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.46, 128.5, 128.6 (2CH=), 129.7, 130.8, 131.6, 131.9, 132.1 (2CH=), 132.6, 134.0, 138.1, 159.8, 169.2. Найдено, %: С 82.2; Н 5.05; N 7.25. C₂₆H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 83.40; Н 4.85; N 7.48.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-нитрофенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (23). Т. пл. 233–236°C, R_f 0.86. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1345, 1519 (C–NO₂), 1712 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.26 с (1H, =CH), 7.36–7.56 м (10H, Ar), 8.25–8.32 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 123.8 (2CH=), 127.5 (2CH=), 127.9 (2CH=), 128.1, 128.14 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.7 (=CH), 130.0 (=CH), 131.0 (=CH), 132.2 (2CH=), 133.7, 137.6, 139.7, 146.1, 159.0, 168.2. Найдено, %: С 71.83; Н 4.25; N 11.55. C₂₂H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 71.54; Н 4.09; N 11.38.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-5-(4-изопропоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (24). Т. пл. 209–213°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1716 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.38 д [6H, CH(C₆H₅)₂, ³J 6.0], 2.60 с (3H, CH₃), 4.69 септет [6H, CH(C₆H₅)₂, ³J 6.0], 6.91–6.96 м (2H, C₆H₄O), 7.19 с (1H, =CH), 7.25–7.30 м (2H, C₆H₄N), 7.32–7.39 м (2H, C₆H₅), 7.43–7.49 м (1H, C₆H₅), 7.51–7.56 м (2H, C₆H₅), 7.98–8.03 м (2H, C₆H₄N), 8.22–8.27 м (2H, C₆H₄O). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.5 (2CH₃), 26.1 (CH₃), 69.1 (OCH), 115.1 (2CH=), 126.2, 126.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.46 (2CH=), 128.52, 128.6 (2CH=), 128.7, 130.6, 134.2 (2CH=), 135.6, 135.7, 138.3, 157.8, 159.5, 168.5, 195.2. Найдено, %: С 76.53; Н 5.51; N 6.51. C₂₇H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 5.70; N 6.60.

5-(Z)-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (25).

Т. пл. 202–204°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 с (3H, OCH_3), 6.59 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.04–7.10 м (2H, C_6H_4), 7.07 с (1H, =CH), 7.22–7.27 м (2H, C_6H_4), 7.33–7.49 м (6H, C_6H_5), 7.51–7.56 м (2H, C_6H_5), 7.98 д (1H, =CH, 3J 15.9), 8.26–8.31 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 54.8 (OCH_3), 113.3, 114.3 (2CH=), 125.3, 125.8 (=CH), 127.5 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.29 (2CH=), 128.32 (2CH=), 129.2, 129.5, 131.9 (2CH=), 134.3, 134.5, 138.6, 140.2 (=CH), 158.6, 159.0, 168.8. Найдено, %: С 78.81; Н 5.45; N 7.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.93; Н 5.30; N 7.36.

5-(Z)-Бензилиден-2-(E)-стирил-3-(*n*-толил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (26). Т. пл. 191–193°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1711 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 с (3H, CH_3), 6.60 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.07 с (1H, =CH), 7.19–7.24 м (2H, C_6H_4), 7.33–7.49 м (8H, Ar), 7.50–7.55 м (2H, C_6H_5), 7.99 д (1H, =CH, 3J 15.9), 8.26–8.31 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 20.7 (CH_3), 113.3, 125.9, 126.9 (2CH=), 127.5 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.3, 129.5, 129.6 (2CH=), 130.3, 131.9 (2CH=), 134.3, 134.5, 137.6, 138.5, 140.2 (=CH), 158.3, 168.6. Найдено, %: С 82.11; Н 5.64; N 7.76. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 82.39; Н 5.53; N 7.69.

3-(4-Ацетилфенил)-5-(Z)-бензилиден-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (27). Т. пл. 256–259°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1723 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66 с (3H, CH_3), 6.67 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.12 с (1H, =CH), 7.34–7.52 м (8H, Ar), 7.55–7.59 м (2H, C_6H_5), 8.03 д (1H, =CH, 3J 15.9), 8.12–8.17 м (2H, C_6H_4), 8.27–8.32 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 26.1 (CH_3), 113.1, 126.5, 126.9 (2CH=), 127.6 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.0 (2CH=), 129.5, 129.6, 132.0 (2CH=), 134.1, 134.4, 136.1, 136.8, 138.2, 140.6 (=CH), 157.5, 168.1, 195.1. Найдено, %: С 79.35; Н 5.31; N 7.26. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 79.57; Н 5.14; N 7.14.

Этиловый эфир 4-[4-(Z)-бензилиден-5-оксо-2-(E)-стирил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-бензойной кислоты (28). Т. пл. 207–210°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 т (3H, CH_3 , 3J 7.1), 4.39 к (2H, OCH_2 , 3J 7.1), 6.66 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.12 с (1H, =CH), 7.34–7.51 м (8H, Ar), 7.54–7.59 м

(2H, C_6H_5), 8.02 д (1H, =CH, 3J 15.9), 8.16–8.21 м (2H, C_6H_4), 8.27–8.32 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 13.9 (CH_3), 60.3 (OCH_2), 113.1, 126.5 (CH=), 126.7 (2CH=), 127.6 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.5, 129.6 (=CH), 129.63, 130.1 (2CH=), 132.0 (2CH=), 134.1, 134.4, 136.8, 138.1, 140.6 (=CH), 157.5, 164.2, 168.1. Найдено, %: С 76.83; Н 5.55; N 6.35. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.76; Н 5.25; N 6.63.

5-(Z)-Бензилиден-3-(нафт-2-ил)-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (29). Т. пл. 241–244°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1706 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.66 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.14 с (1H, =CH), 7.29–7.35 м (3H, Ar), 7.37–7.62 м (8H, Ar), 7.88–7.91 м (1H, Ar), 7.94–8.08 м (4H, Ar), 8.30–8.35 м (2H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 113.4, 124.7, 125.9 (=CH), 126.1, 126.28 (CH=), 126.31 (=CH), 127.4, 127.5 (2CH=), 127.7, 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9, 129.4 (=CH), 129.5, 130.3, 132.0 (2CH=), 132.2, 132.9, 134.3, 134.5, 138.5, 140.4 (=CH), 158.2, 168.7. Найдено, %: С 84.22; Н 5.25; N 7.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 83.98; Н 5.03; N 7.00.

Этиловый эфир (Z)-4-[2-(2-бромфенил)-4-(4-нитробензилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]бензойной кислоты (30). Т. пл. 230–232°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1728 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 т (3H, 3J 7.1, CH_3), 4.31 к (2H, 3J 7.1, OCH_2), 7.18–7.24 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.38–7.52 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.45 с (1H, =CH), 7.57–7.68 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.91–7.96 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 8.21–8.28 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.49–8.54 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH_3), 60.2 (OCH_2), 121.1, 123.0 (2CH=), 125.8 (2CH=), 126.1 (=CH), 127.2 (=CH), 129.1, 129.4 (2CH=), 130.5, 131.3 (=CH), 131.9 (=CH), 132.5 (=CH), 132.8 (2CH=), 136.6, 139.6, 140.0, 147.5, 162.0, 164.1, 167.4. Найдено, %: С 76.83; Н 5.55; N 6.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.71; Н 3.49; N 8.08.

(Z)-5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(3-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (31). Т. пл. 194–198°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 с (3H, OCH_3), 6.09 с (2H, OCH_2), 6.87–7.00 м (3H, Ar), 7.05–7.12 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.14 с (1H, =CH), 7.19–7.27 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.34–7.41 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.54–7.61 м

(2H, Ar), 7.74–7.79 м (1H, Ar), 8.10–8.13 м (1H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 54.8 (OCH₃), 101.1 (OCH₂), 107.9 (=CH), 110.8 (=CH), 114.0 (2CH=), 121.5, 126.5, 127.0 (=CH), 128.2 (2CH=), 128.3, 128.5, 128.6, 129.3 (=CH), 130.7, 131.2 (=CH), 133.2 (=CH), 136.1, 147.6, 149.3, 157.3, 158.8, 169.0. Найдено, %: С 58.52; Н 3.20; N 7.25. C₂₄H₁₇BrN₂O₄. Вычислено, %: С 60.39; Н 3.59; N 5.87.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-2-(3-бромфенил)-5-(4-нитробензилиден)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (32). Т. пл. 219–223°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.62 с (3H, CH₃), 7.25–7.36 м (4H, Ar), 7.39 с (1H, =CH), 7.66 д. д. (1H, C₆H₄Br, J_1 7.7, J_2 2.0, J_3 1.3), 7.84–7.86 м (1H, C₆H₄Br), 8.01–8.06 м (2H, C₆H₄N), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₄NO₂), 8.52–8.57 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 26.0 (CH₃), 121.8, 123.1 (2CH=), 125.4, 126.9 (2CH=), 127.3 (=CH), 128.8 (2CH=), 129.6 (=CH), 129.9, 131.4 (=CH), 132.7 (2CH=), 134.2, 136.2, 137.3, 139.7, 140.1, 147.4, 160.4, 168.2, 195.0. Найдено, %: С 58.52; Н 3.20; N 7.25. C₂₄H₁₆BrN₃O₄. Вычислено, %: С 58.79; Н 3.29; N 8.57.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 1–32. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [29]. В исследованиях применяли эритроцитарную ацетилхолинэстеразу и плазменную бутирилхолинэстеразу человека, а также бутирилхолинэстеразу сыворотки крови лошади. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода – 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер (pH 7.6±0.1) – 1 мл, 0.005 М. 5,5'-дителибис(2-нитробензойная кислота) – 0.02 мл, 0.005 М. ацетилтиохолин – 0.05 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, исследуемое вещество (0.01 М. раствор в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и 5,5'-дителибис(2-нитробензойную кислоту), инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохолин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Инги-

бирующую активность соединения (%) определяли по формуле (1).

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

где Контроль – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 20 мин.

Определение антирадикальных свойств соединений 1–32 проводили с применением метода, описанного в работе [30]. Взаимодействие амидов и имидазолонов, витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали на спектрофотометре Specord UV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации: DPPH• – 0.025×10⁻⁵ моль/л, соединений 1–32 – 1.25×10⁻⁵ моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси через 40 мин. Антирадикальную активность (АРА, %) определяли по формуле (2).

$$\text{АРА} = \frac{\text{Контроль} - \text{Тест}}{\text{Контроль}} \times 100, \quad (2)$$

где Контроль – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 40 мин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

Акопян Эдвард Акопович ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-1894>

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

Шахатуни Астхик Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-5256>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23100074 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sato H., Tsuda M., Watanabe K., Kobayashi J. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. N 30. P. 8687. doi 10.1016/S0040-4020(98)00470-0
2. Chan G.W., Mong S., Hemling M.E., Freyer A.J., Offen P.H., DeBrosse C.W., Sarau H.M., Westley J.W. // J. Nat. Prod. 1993. Vol. 56. N 1. P. 116. doi 10.1021/np50091a016
3. Edrada R.A., Stessman C.C., Crews P. // J. Nat. Prod. 2003. Vol. 66. N 7. P. 939. doi 10.1021/np020503d
4. Loukaci A., Guyot M., Chiaroni A., Riche C. // J. Nat. Prod. 1998. Vol. 61. N 4. P. 519. doi 10.1021/np970019o
5. Guyot M., Meyer M. // Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27. N 23. P. 2621. doi 10.1016/S0040-4039(00)84600-6
6. Cody C.W., Prasher D.C., Westler W.M., Prendergast F.G., Ward W.W. // Biochemistry. 1993. Vol. 32. N 5. P. 1212. doi 10.1021/bi00056a003
7. Kortiwala N., Patel J., Desai V.A. // J. Chem. Chem. Sci. 2016. Vol. 6. N 1. P. 25.
8. Топузян В.О., Казоян В.М. // Докл. НАН Республики Армения. 2018. Т. 118. № 3. С. 268.
9. Gutiérrez S., Martínez-López D., Morón M., Sucunza D., Sampedro D., Domingo A., Salgado A., Vaquero J.J. // Chem. Eur. J. 2015. Vol. 21. N 51. P. 18758. doi 10.1002/chem.201502929
10. Keel K.L., Tepe J.J. // Org. Chem. Front. 2020. Vol. 7. N 20. P. 3284. doi 10.1039/D0QO00764A.
11. Баранов М.С., Балеева Н.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 444; Baleeva N.S., Baranov M.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 444. doi 10.1007/s10593-016-1909-4
12. Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 11, С. 1692; Topuzyan V.O., Oganessian A.A., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 11. P. 1644. doi 10.1007/s11178-005-0072-7
13. Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 9. С. 1355; Topuzyan V.O., Kazoyan V.M., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Galstyan L.Kh. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 9. P. 1369. doi 10.1134/S1070428018090178
14. Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Hovhannisyan G.Sh., Hovhannisyan A.A. // Chem. J. Armenia. 2018. N 4. P. 551.
15. Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau Ch., Bischoff L. // Synlett. 2016. Vol. 27. N 20. P. 2819. doi 10.1055/s-0035-1562524
16. Топузян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1356. doi 10.31857/S0044460X22090049; Topuzyan V.O., Hovhannisyan A.A., Tosunyan S.R., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Makichyan A.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1610. doi 10.1134/S1070363222090043
17. Hoshina H., Tsuru H., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. N 10. P. 2261. doi 10.3987/COM-00-8999
18. Tripathy P.K., Mukerjee A.K. // Synthesis. 1985. N 3. P. 285. doi 10.1055/s-1985-31179
19. Cativiela C., Diaz de Villegas M.D., Mayoral J.A., Melendez E. // J. Org. Chem. 1984. Vol. 49. N 8. P. 1436. doi 10.1021/jo00182a024.
20. Казанджян М.М. // Автореф. дис. ... к.х.н. Ереван, 2009. 17 с.
21. Kidwai M., Mohan R. // J. Chin. Chem. Soc. 2003. Vol. 50. N 5. P. 1075. doi 10.1002/jccs.200300152
22. Abdallah M.A., Zayed M.E., Shawali A.S. // Indian J. Chem. 2001. Vol. 40B. N 3. P.187.
23. Petkova I., Dobrikov G., Banerji N., Duvanel G., Perez R., Dimitrov V., Nikolov P., Vauthey E. // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. N 1. P. 10. doi 10.1021/jp903900b
24. Khan K.M., Mughal U.R., Khan S., Perveen S., Choudhary M.I. // Lett. Drug Design Discov. 2009. Vol. 6. N 1. P. 69. doi 10.2174/157018009787158553
25. Bhattacharjya G., Savitha G., Ramanathan G. // J. Mol. Struct. 2005. Vol. 752. N 1–3. P. 98. doi 10.1016/j.molstruc.2005.05.044
26. Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Арм. 2012. Т. 65. № 3. С. 369.
27. Tu S., Zhang J., Jia R., Zhang Y., Jiang B., Shi F. // Synthesis. 2007. N 4. P. 558. doi 10.1055/s-2007-965898
28. Bird C.W., Twibell J.D. // J Chem. Soc. 1971. P. 3155. doi 10.1039/j39710003155
29. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres jr. V., Featherstone R.M. // Biochem. Pharm. 1961. Vol. 7. N 2. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
30. Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 3. С. 357.

A New Method for the Synthesis of 2,3-Aryl-5-arylideneimidazol-4-ones using *N*-Trimethylsilylimidazole

V. O. Topuzyan^a, S. R. Tosunyan^a, E. R. Aleksanyan^a, E. A. Hakobyan^a, N. A. Hovhannisyan^a,
A. T. Makichyan^{a,*}, A. A. Shahkhatuni^a, and A. A. Hovhannisyan^a

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

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

Received August 1, 2023; revised September 13, 2023; accepted September 15, 2023

A new method was developed for the synthesis of 5-arylidene-2,3-disubstituted 4*H*-imidazol-4-ones by cyclization of *N*-substituted α,β -dehydroamino acid arylamides with *N*-trimethylsilylimidazole (TMSIM) in dimethylformamide. The process was carried out by both conventional and microwave heating. Target imidazol-4-one was also synthesized by a one-pot method based on the reaction of unsaturated 5(4*H*)-oxazolone, arylamine, and TMSIM. The anticholinesterase and antiradical properties of synthesized both arylamides and 4-imidazolones were studied.

Keywords: α,β -dehydroamino acid, arylamides, 4*H*-imidazol-4-ones, *N*-trimethylsilylimidazole, cholinesterase inhibitors, antiradical activity

ФЕНАЛЕНИЛЗАМЕЩЕННЫЕ СТИЛЬБЕНЫ КАК ОСНОВА СПИНОВЫХ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЕЙ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

© 2023 г. А. А. Старикова^{1,*}, М. Г. Чегерев¹, А. Г. Стариков¹

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

*e-mail: aastarikova@sfnu.ru

Поступило в редакцию 10 сентября 2023 г.

После доработки 22 сентября 2023 г.

Принято к печати 25 сентября 2023 г.

Методом теории функционала плотности изучены изомеры стильбенов, содержащих в *пара*- и *мета*-положениях фенильных колец феналенильные заместители. В структурах с *транс*-формой стильбенов обменное связывание отсутствует. В *цис*-изомере *мета*-замещенного соединения стабилизируется состояние с закрытой электронной оболочкой, обусловленное двухэлектронными многоцентровыми взаимодействиями, что подтверждено расчетами CASSCF. Предсказанный переход между триплетным и синглетным состояниями в результате *транс/цис*-изомеризации открывает перспективы использования обнаруженного эффекта при разработке органических спиновых переключателей.

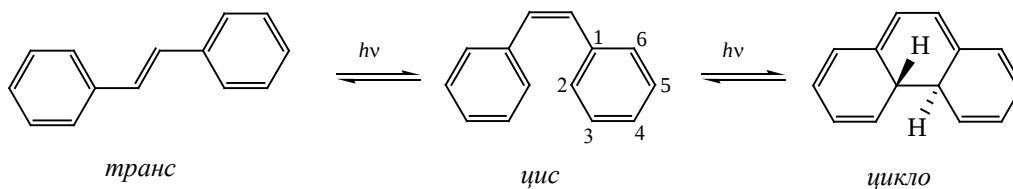
Ключевые слова: стильбен, феналенил, радикал, магнитные свойства, теория функционала плотности

DOI: 10.31857/S0044460X23100086, **EDN:** PMLFTT

Одно из активно развиваемых направлений молекулярного магнетизма связано с поиском и изучением органических фотопереключаемых систем [1–9]. Повышенное внимание исследователей к фотохромным магнитным материалам объясняется большим потенциалом их применения в молекулярных оптоэлектронных устройствах, сенсорах и магнитных переключателях [10–12]. Значительная часть работ в области органического магнетизма посвящена соединениям, включающим нитроксильные группы [13–17], что обусловлено высокой стабильностью таких радикальных центров. В то же время достигнутый в последние годы существенный прогресс в получении триангуленовых парамагнитных систем [18–24] позволяет рассматривать их производные в качестве перспективной основы молекулярных электронных устройств. Исследования димеров таких соединений показали, что формируемые в них двухэлектронные многоцентровые π – π -взаимодействия (так называемые

“pancake bonding” [25–28]) способны стабилизировать синглетное бирадикальное состояние, а при определенных условиях – переводить систему в диамагнитное состояние [29, 30]. Следовательно, имея возможность управления посредством внешних воздействий взаимной ориентаций двух полициклических радикалов, можно сконструировать органическую систему с переключаемыми магнитными свойствами. В этой связи представляется интересным изучение возможности реализации данного эффекта в бирадикальных органических молекулах, наведенная светом изомеризация линкерной группы которых приводит к значительному изменению геометрии системы. Одним из хорошо изученных типов соединений, проявляющих такие свойства, являются стильбены, в которых наблюдается обратимый фотоуправляемый переход между *транс*- и *цис*-формами (схема 1), сопровождающийся в зависимости от заместителей формированием циклического (дигидрофенантрено-

Схема 1.



вого) изомера. Способность стильбенов выступать в качестве спинового линкера продемонстрирована ранее [31–33].

С целью поиска органических молекул, обладающих свойствами молекулярных спиновых переключателей, при помощи метода теории функционала плотности (DFT) изучены производные стильбенов, содержащие два феналенильных заместителя в *пара*- (1) и *мета*- (2) положениях фенильных колец (схема 2). Ожидалось, что квантово-химическое моделирование соединений, в которых фотоактивный стильбен используется в качестве линкерной группы между двумя полициклическими радикалами, позволит выявить системы с управляемыми внешними воздействиями магнитными свойствами.

Симметричное положение заместителей в соединении 1 позволяет ожидать существование трех изомеров, наиболее устойчивому из которых отвечает *транс*-структура 1а (табл. 1, рис. 1), что находится в согласии с экспериментальными данными [34]. Разность энергий между *транс*-структурой 1а и *цис*-изомером 1б (3 ккал/моль) близка к предсказанной ранее величине для диметил-замещенного стильбена [32]. Наименее выгодной фор-

мой соединения 1 является циклическая структура 1в, которая отстоит от основного состояния 1а на 37–39 ккал/моль в зависимости от использованного приближения. Результаты расчета обменных взаимодействий указывают на отсутствие канала обмена между спинами неспаренных электронов, локализованных на феналенилах.

Введение заместителей в *мета*-положения позволяет ожидать в соединении 2 существования

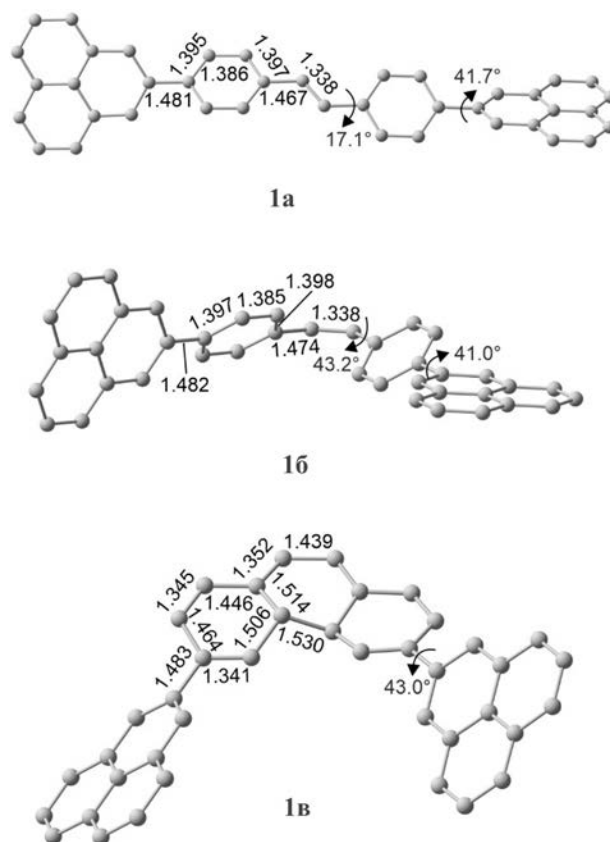


Рис. 1. Рассчитанные методом DFT M05-2X/6-311++G(d,p) геометрические характеристики изомеров стильбена 1. Здесь и далее атомы водорода не показаны, длины связей даны в Å, углы – в градусах.

Схема 2.

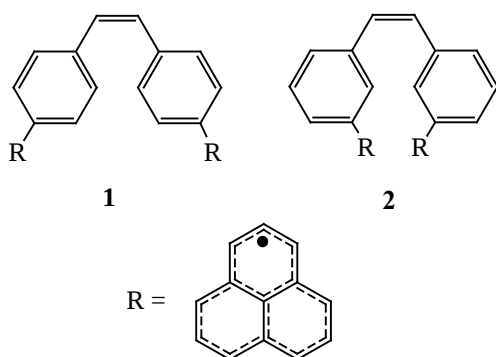


Таблица 1. Рассчитанные методом DFT [M05-2X/B3LYP+D3BJ/6-311++G(d,p)] относительные энергии (ΔE), относительные энергии с учетом энергии нулевых колебаний (ΔE^{ZPE}), изменения энтальпии (ΔH), параметры обменных взаимодействий (J) изомеров соединений **1** и **2**

Структура	M05-2X/6-311++G(d,p)				B3LYP +D3BJ/6-311++G(d,p)			
	ΔE , ккал/моль	ΔE^{ZPE} , ккал/моль	ΔH , ккал/моль	J , см ⁻¹	ΔE , ккал/моль	ΔE^{ZPE} , ккал/моль	ΔH , ккал/моль	J , см ⁻¹
1a	0.0	0.0	0.0	–3	0.0	0.0	0.0	–3
1б	2.6	2.9	3.2	–1	2.9	3.0	3.0	–3
1в	39.3	36.4	36.1	–1	37.3	37.1	37.1	–1
2a	1.3	0.9	0.0	0	5.4	4.4	4.9	0
2б	1.1	1.0	0.6	0	5.5	4.4	4.9	0
2в	1.2	1.5	1.7	0	5.6	4.5	5.0	0
2г	0.0	0.0	0.0	–317	0.0	0.0	0.0	– ^a
2д	3.7	4.0	4.0	0	8.5	7.6	7.9	0
2е	2.1	1.9	1.3	43	2.1	1.6	1.7	25
2ж	39.6	39.8	39.2	–120	39.4	39.2	38.8	–137
2з	39.0	38.9	38.6	–46	43.7	42.7	42.6	–48
2и	42.4	42.8	42.3	–32	46.4	45.8	45.6	–40

^a В изомере **2г** состояние с нарушенной симметрией не реализуется.

девяти изомеров за счет возможного вращения фенильных колец стильбена вокруг одинарной С–С связи (рис. 2). Расчеты показали, что *транс*-изомеры **2a–в** имеют близкие полные энергии и характеризуются незначительной дестабилизацией относительно *цис*-изомера **2г**, являющегося основным состоянием (табл. 1). Предсказанная энергетическая предпочтительность *цис*-изомера соединения **2** расходится с экспериментальными данными, свидетельствующими о большей устойчивости *транс*-структур стильбенов [34]. Полученный результат может объясняться дополнительной стабилизацией изомера **2г** за счет эффективного перекрывания π -систем параллельно ориентированных феналенильных групп, находящихся на расстоянии около 3 Å. Другие *цис*-изомеры (**2е** и **2д**) расположены выше по энергии на 2.1–3.7 и 2.4–8.5 ккал/моль в зависимости от приближения. Структуры **2ж–и**, представляющие дигидрофенантеновые формы, дестабилизированы более чем на 38 ккал/моль.

Расчеты магнитных свойств изомеров соединения **2** показали существование зависимости характера и силы обменных взаимодействий от их строения. Так, значительное расстояние между парамагнитными центрами *транс*-изомеров

2a–в приводит к полному отсутствию обмена. Аналогичные магнитные свойства предсказаны для *цис*-изомера **2д**, в котором, так же как и в *транс*-структурах, парамагнитные центры удалены друг от друга. Неожиданный результат получен для изомера **2е**, в котором предсказан слабый ферромагнитный обмен, не согласующийся с правилом альтернации спинов [35]. Наиболее вероятной причиной этого эффекта является искажение молекулы при стабилизации данного изомера (рис. 2), которое, как было показано ранее на примере бирадикальных систем [36], способно приводить не только к ослаблению обменных взаимодействий, но и смене их характера. В циклических структурах ожидаются антиферромагнитные обменные взаимодействия: умеренные в изомерах **2и** и **2з** и значительные в изомере **2ж** (табл. 1). Предсказанное для последнего изомера усиление обмена является следствием π – π -взаимодействий, возникающих в результате частичного перекрывания орбиталей феналенильных групп (рис. 3).

Отдельного внимания заслуживают магнитные свойства *цис*-изомера **2г**, для которого расчеты, выполненные с помощью двух приближений, привели к принципиально различающимся результатам (табл. 1). Так, использование функционала

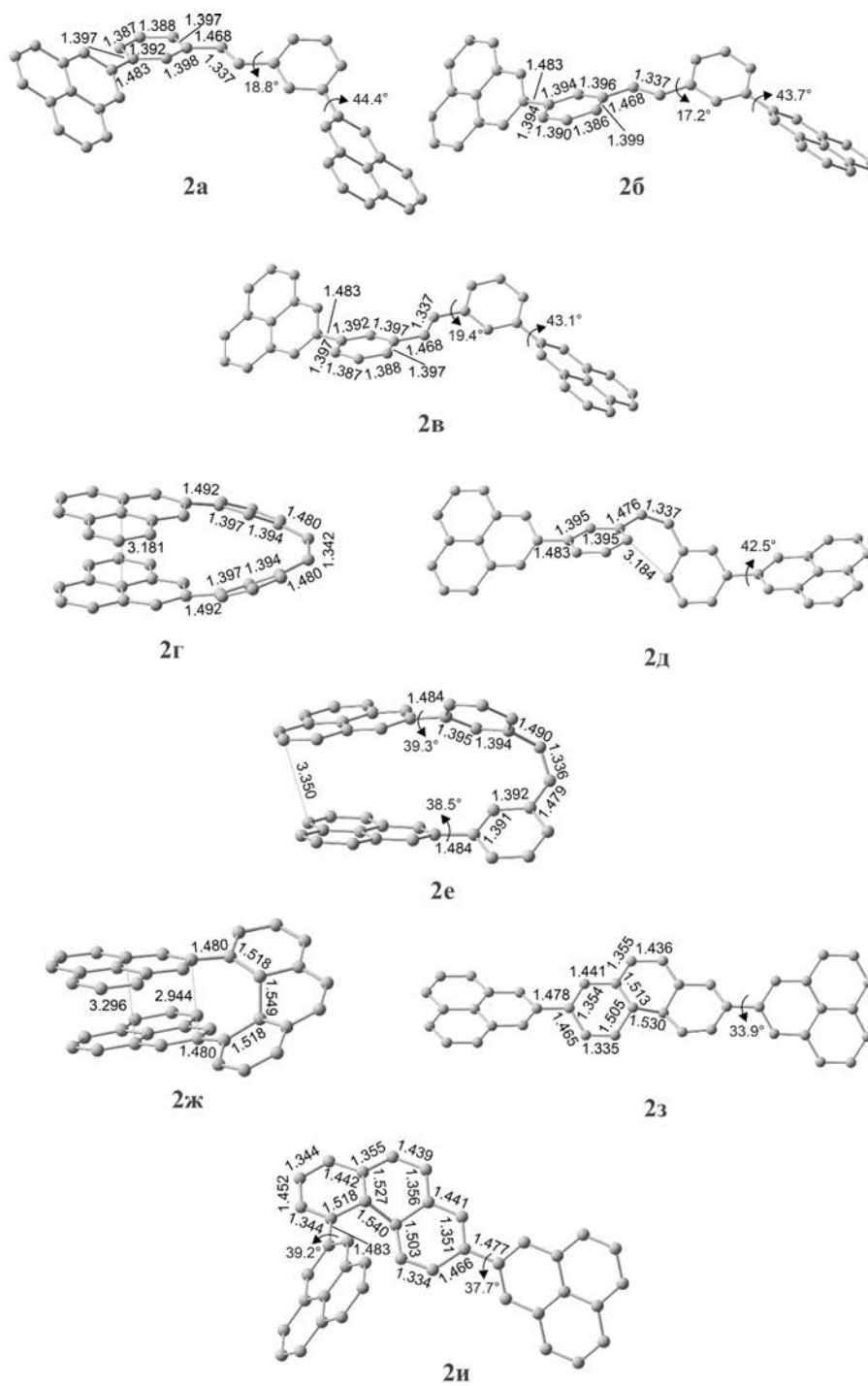


Рис. 2. Рассчитанные методом DFT M05-2X/6-311++G(d,p) геометрические характеристики изомеров стибена 2.

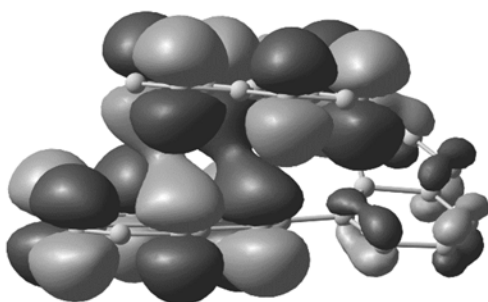


Рис. 3. Рассчитанная методом DFT M05-2X/6-311++G(d,p) форма граничной орбитали (SOMO $\alpha+\beta$) структуры **2г**.

M05-2X указывает на наличие сильного антиферромагнитного обмена ($J \sim -300 \text{ см}^{-1}$), в то же время функционал B3LYP в сочетании с эмпирической дисперсионной поправкой D3BJ предсказывает стабилизацию состояния с закрытой электронной оболочкой.

Анализ оптимизированных геометрий структур на синглетной поверхности потенциальной энергии (ППЭ) указывает на шахматную конфигурацию параллельно расположенных феналенильных полициклов (рис. 4). Ранее было показано [29, 37], что такая ориентация двух феналенилов является оптимальной для образования связывающей молекулярной орбитали (МО) из двух однократно заселенных орбиталей (SOMO) радикалов. С целью уточнения полученных при помощи метода DFT результатов проведены вычисления с использованием многоконfigurационного метода CASSCF и базиса Def2-TZVP. В активное пространство (6,6) включены орбитали π -систем феналенилов и стильбенового остова. Результаты CASSCF расчетов изомера **2г** в геометрии, полученной для структуры на синглетной ППЭ в приближении B3LYP+D3BJ, показали доминирование (более 91%) в основном состоянии конфигурации 222000, что указывает на его однодетерминантную природу и, как следствие, на закрытую электронную оболочку. Полученный результат подтверждает формирование новой связывающей орбитали из двух однократно заселенных орбиталей в результате реализации “pancake bonding” [29, 30]. Этот процесс схематично проиллюстрирован на рис. 5.

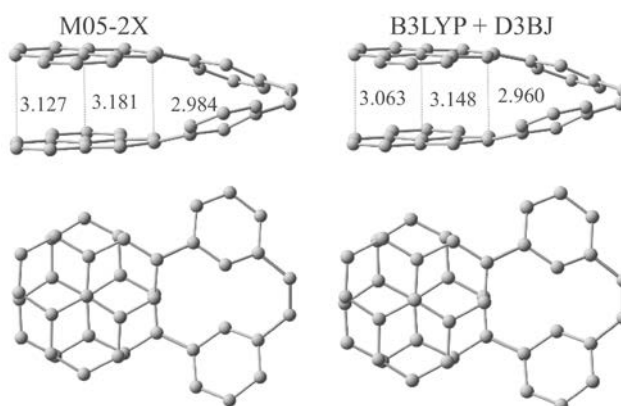


Рис. 4. Две проекции изомера **2г**, вычисленные с использованием функционалов M05-2X и B3LYP+D3BJ.

Таким образом, при помощи квантово-химических расчетов методом DFT на уровне M05-2X/6-311++G(d,p) и B3LYP+D3BJ/6-311++G(d,p) изучены стильбены **1** и **2**, содержащие в *пара*- и *мета*-положениях фенильных колец феналенильные заместители. Оптимизация геометрии на триплетной и синглетной ППЭ и последующее вычисление магнитных свойств изомеров рассмотренных соединений позволили выявить существование зависимости характера и силы обменных взаимодействий от их строения. Установлено, что в структурах с *транс*-формой стильбенов взаимодействия между неспаренными электронами феналенилов

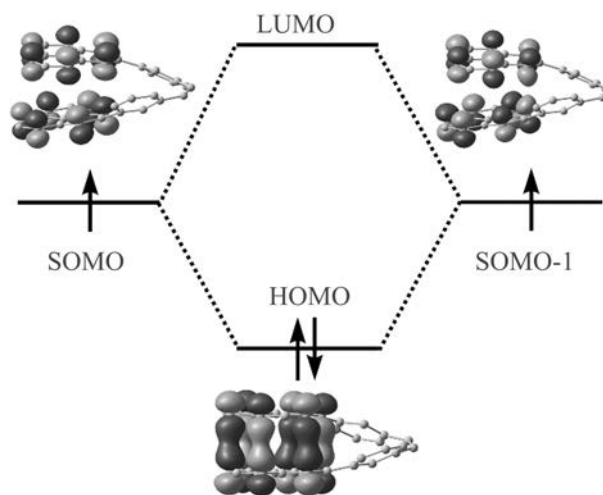


Рис. 5. Диаграмма орбитальных взаимодействий феналенильных заместителей в изомере **2г**.

отсутствуют, в то же время циклические структуры характеризуются антиферромагнитным обменом, согласующимся с правилом альтернации спинов. Наиболее интересный результат получен для *цис*-изомера соединения **2**, в котором предсказано состояние с закрытой электронной оболочкой, обусловленное формированием связывающей МО посредством двух однократно заселенных орбиталей. Этот процесс подтвержден высокоуровневыми расчетами методом CASSCF(6,6). Можно заключить, что наведенный облучением светом и/или посредством изменения температуры переход между *транс*- и *цис*- изомерами соединения **2** будет сопровождаться переключением спиновых состояний. Полученные данные открывают перспективы использования обнаруженного эффекта при разработке органических спиновых переключателей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Расчеты проведены при помощи программы Gaussian 16 [38] методом теории функционала плотности (DFT) с использованием функционала M05-2X [39], успешно использованного ранее при теоретическом изучении димеров феноленилов и родственных систем [26, 27, 33], а также функционала B3LYP [40] с включением дисперсионной поправки Гримме D3BJ [41], сочетание которых корректно воспроизводит электронное строение и энергетические характеристики сложных органических и элементоорганических систем [32, 42–44]. Эффективность базисного набора 6-311++G(d,p) при изучении органических соединений с радикальными группами была продемонстрирована ранее [45–48]. Обсуждаемые в работе структуры, которым соответствуют минимумы на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) и состояния с нарушенной симметрией [49], найдены посредством полной оптимизации геометрии без наложения симметричных ограничений с последующей проверкой стабильности DFT волновой функции. Характер найденных стационарных точек устанавливался посредством расчетов матрицы силовых констант. Вычисление параметров обменного взаимодействия (J , см⁻¹) проводили в рамках формализма нарушенной симметрии с использованием формулы, предложенной Ямагучи [50]. Графические изображения молекулярных

структур, представленные на рис. 1–5, получены при помощи программы ChemCraft [51].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Старикова Алёна Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5842-0559>

Чередев Максим Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-7580>

Стариков Андрей Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5613-6308>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-01006, <https://rscf.ru/project/22-23-01006/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.Г. Стариков является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsuda K., Irie M. // J. Am. Chem. Soc. 2000. Vol. 122. P. 7195. doi 10.1021/ja000605v
2. Matsuda K., Irie M. // Chem. Lett. 2000. Vol. 1. P. 16. doi 10.1246/cl.2000.16
3. Nishizawa S., Hasegawa J., Matsuda K. // J. Phys. Chem. C. 2015. Vol. 119. P. 20169. doi 10.1021/acs.jpcc.5b06738
4. Huang J., Wang Y.-F., Xu L., Liu Y.-M., Zhou G., Li J., Li Z.-R. // J. Phys. Org. Chem. 2019. Vol. 32. P. e3973. doi 10.1002/poc.3973
5. Saha A., Latif I.A., Datta S.N. // J. Phys. Chem. (A). 2011. Vol. 115. N. 8. P. 1371. doi 10.1021/jp107049u
6. Bhattacharjee U., Panda A., Latif I.A., Datta S.N. // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. P. 6701. doi: 10.1021/jp102939m.
7. Ravat P., Šolomek T., Häussinger D., Blacque O., Juriček M. // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140. P. 10839. doi 10.1021/Jacs.8B05465
8. Šolomek T., Ravat P., Mou Z., Kertesz M., Juriček M. // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. P. 4769. doi 10.1021/Acs.Joc.8B00656
9. Günther K., Grabicki N., Battistella B., Grubert L., Dumele O. // J. Am. Chem. Soc. 2022. Vol. 144. P. 8707. doi 10.1021/jacs.2c02195
10. Sato K., Nakazawa S., Rahimi R., Ise T., Nishida S., Yoshino T., Mori N., Toyota K., Shiomi D., Yakiyama Y., Morita Y., Kitagawa M., Nakasuji K., Nakahara M.,

- Hara H., Carl P., Höfer P., Takui T. // J. Mater. Chem. 2009. Vol. 19. P. 3739. doi 10.1039/B819556K
11. Ratera I., Veciana J. // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. P. 303. doi 10.1039/C1CS15165G
12. Sato O. // Nat. Chem. 2016. Vol. 8. P. 644. doi 10.1038/nchem.2547
13. Третьяков Е.В., Овчаренко В.И. // Усп. хим. 2009. Т. 78. P.1051; Tretyakov E.V., Ovcharenko V.I. // Rus. Chem. Rev. 2009. Vol. 78. P. 971. doi 10.1070/RC2009v078n11ABEH004093
14. Tolstikov S., Tretyakov E., Fokin S., Suturina E., Romanenko G., Bogomyakov A., Stass D., Maryasov A., Fedin M., Gritsan N., Ovcharenko V. // Chem. Eur. J. 2014. Vol. 20. P. 2793. doi 10.1002/chem.201302681
15. Tretyakov E.V., Zhivetyeva S.I., Petunin P.V., Gorbunov D.E., Gritsan N.P., Bagryanskaya I.Y., Bogomyakov A.S., Postnikov P.S., Kazantsev M.S., Trusova M.E., Shundrina I.K., Zaytseva E.V., Parkhomenko D.A., Bagryanskaya E.G., Ovcharenko V.I. // Angew. Chem. Int. Ed. 2020. Vol. 59. P. 20704. doi 10.1002/anie.202010041
16. Tretyakov E.V., Petunin P.V., Zhivetyeva S.I., Gorbunov D.E., Gritsan N.P., Fedin M.V., Stass D.V., Samoilova R.I., Bagryanskaya I.Y., Shundrina I.K., Bogomyakov A.S., Kazantsev M.S., Postnikov P.S., Trusova M.E., Ovcharenko V.I. // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. P. 8164. doi 10.1021/jacs.1c02938
17. Третьяков Е.В., Овчаренко В.И., Терентьев А.О., Крылов И.Б., Магдесиева Т.В., Мажукин Д.Г., Грицан Н.П. // Усп. хим. 2022. Т. 91. P. RCR5025; Tretyakov E.V., Ovcharenko V.I., Terent'ev A.O., Krylov I.B., Magdesieva T.V., Mazhukin D.G., Gritsan N.P. // Russ. Chem. Rev. 2022. 91. P. 1. doi 10.1070/RCR5025
18. Goto K., Kubo T., Yamamoto K., Nakasuji K., Sato K., Shiomi D., Takui T., Kubota M., Kobayashi T., Yakusi K., Ouyang J. // J. Am. Chem. Soc. 1999. Vol. 121. P. 1619. doi 10.1021/ja9836242
19. Inoue J., Fukui K., Kubo T., Nakazawa S., Sato K., Shiomi D., Morita Y., Yamamoto K., Takui T., Nakasuji K. // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 12702. doi 10.1021/ja016751y
20. Pavliček N., Mistry A., Majzik Z., Moll N., Meyer G., Fox D. J., Gross L. // Nat. Nanotechnol. 2017. Vol. 12. P. 308. doi 10.1038/nnano.2016.305
21. Mishra S., Beyer D., Eimre K., Liu J., Berger R., Gröning O., Pignedoli C.A., Müllen K., Fasel R., Feng X., Ruffieux P. // J. Am. Chem. Soc. 2019. Vol. 141. P. 10621. doi 10.1021/jacs.9b05319
22. Su J., Telychko M., Hu P., Macam G., Mutombo P., Zhang H., Bao Y., Cheng F., Huang Z.Q., Qiu Z., Tan S.J.R., Lin H., Jelinek P., Chuang F.C., Wu J., Lu J. // Sci. Adv. 2019. Vol. 5. P. eaav7717. doi 10.1126/sciadv.aav7717
23. Su J., Fan W., Mutombo P., Peng X., Song S., Ondráček M., Golub P., Brabec J., Veis L., Telychko M., Jelinek P., Wu J., Lu J. // Nano Lett. 2021. Vol. 21. P. 861. doi 10.1021/acs.nanolett.0c04627
24. Mishra S., Xu K., Eimre K., Komber H., Ma J., Pignedoli C.A., Fasel R., Feng X., Ruffieux P. // 2021. Vol. 13. P. 1624. doi 10.1039/d0nr08181g
25. Beaujean P., Kertesz M. // Theor. Chem. Acc. 2015. Vol. 134. P. 147. doi 10.1007/s00214-015-1750-3
26. Mou Z., Kubo T., Kertesz M. // Chem. Eur. J. 2015. Vol. 21. P. 18230. doi 10.1002/chem.201503409
27. Mou Z., Kertesz M. // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. P. 10188. doi 10.1002/anie.201704941
28. Mou Z., Tian Y.-H., Kertesz M. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2017. Vol. 19. P. 24761. doi 10.1039/C7CP04637E
29. Kertesz M. // Chem. - Eur. J. 2019. Vol. 25. P. 400. doi 10.1002/chem.201802385
30. Cui Z.-H., Wang M.-H., Lischka H., Kertesz M. // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 1. P. 1647. doi 10.1021/jacsau.1c00272
31. Pal A.K., Hansda S., Datta S.N. // J. Phys. Chem. (A). 2013. Vol. 117. P. 1773. doi 10.1021/jp306715y
32. Стариков А.Г., Чегерев М.Г., Старикова А.А., Минкин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 7. С. 1369; Starikov A.G., Chегerev M.G., Starikova A.A., Minkin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. P. 1369. doi 10.1007/s11172-022-3542-y
33. Стариков А.Г., Чегерев М.Г., Старикова А.А., Минкин В.И. // ЖСХ. 2023. Т. 64. № 1. С. 104314; Starikov A.G., Chегerev M.G., Starikova A.A. // J. Struct. Chem. 2023. Vol. 64. P. 58. doi 10.1134/S0022476623010031
34. Likhtenshtein G., Stilbenes. Applications in Chemistry, Life Sciences and Materials Science. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2010. P. 360 p.
35. Baumgarten M., Karabunarliev S. // Chem. Phys. 1999. Vol. 244. P. 35. doi 10.1016/S0301-0104(99)00090-7
36. Ko K.C., Park Y.G., Cho D., Lee J.Y. // J. Phys. Chem. (A). 2014. Vol. 118. P. 9596. doi 10.1021/jp5072007
37. Takamuku S., Nakano M., Kertesz M. // Chem. Eur. J. 2017. Vol. 23. P. 7474. doi 10.1002/chem.201700999
38. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G.,

- Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J., Gaussian16. Revision A.03. Wallingford: Gaussian, 2016.
39. Zhao Y., Schultz N.E., Truhlar D.G. // J. Chem. Theory Comput. 2006. Vol. 2. P. 364. doi 10.1021/ct0502763
 40. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
 41. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // J. Comp. Chem. 2011. Vol. 32. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
 42. Goerigk L., Grimme S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2011. Vol. 13. P. 6670. doi 10.1039/c0cp02984j
 43. Chegerev M.G., Piskunov A.V., Tsys K., Starikov A., Jurkschat K., Baranov E.V., Stash A.I., Fukin G. // Eur. J. Inorg. Chem. 2019. N 6. P. 875. doi 10.1002/ejic.201801383
 44. Arsenyeva K.V., Klimashevskaya A.V., Pashanova K.I., Trofimova O.Yu., Chegerev M.G., Starikova A.A., Cherkasov A.V., Fukin G.K., Yakushev I.A., Piskunov A.V. // Appl. Organomet. Chem. 2022. Vol. 36. N 4. P. e6593. doi 10.1002/aoc.6593
 45. Minkin V.I., Starikov A.G., Starikova A.A., Gapurenko O.A., Minyaev R.M., Boldyrev A.I. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2020. Vol. 22. P. 1288. doi 10.1039/C9CP05922A
 46. Старикова А.А., Стариков А.Г., Миняев Р.М., Болдырев А.И., Минкин В.И. // Докл. АН. 2018. Т. 478. № 4. С. 419; Starikova A.A., Starikov A.G., Minyaev R.M., Boldyrev A.I., Minkin V.I. // Doklady Chem. 2018. Vol. 478. P. 21. doi 10.1134/S0012500818020015
 47. Minkin V.I., Starikov A.G., Starikova A.A. // J. Phys. Chem. (A). 2021. Vol. 125. P. 6562. doi 10.1021/acs.jpca.1c02794
 48. Стариков А.Г., Чегерев М.Г., Старикова А.А., Минкин В.И. // Докл. АН. 2022. Т. 503. С. 20; Starikov A.G., Chegerev M.G., Starikova A.A., Minkin V.I. // Doklady Chem. 2022. Vol. 503. P. 51. doi 10.1134/S0012500822030028
 49. Noodleman L. // J. Chem. Phys. 1981. Vol. 74. P. 5737. doi 10.1063/1.440939
 50. Shoji M., Koizumi K., Kitagawa Y., Kawakami T., Yamanaka S., Okumura M., Yamaguchi K. // Chem. Phys. Lett. 2006. Vol. 432. P. 343. doi 10.1016/j.cplett.2006.10.023
 51. Chemcraft, version 1.7, 2013. <http://www.chemcraftprog.com>.

Phenalenyl-Substituted Stilbenes as the Basis for Spin Switches: Quantum-Chemical Modeling

A. A. Starikova^{a,*}, M. G. Chegerev^a, and A. G. Starikov^a

^a Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

*e-mail: aastarikova@sfsu.ru

Received September 10, 2023; revised September 22, 2023; accepted September 25, 2023

Isomers of stilbenes containing phenalenyl substituents in the *para*- and *meta*-positions of phenyl rings were studied by means of density functional theory method. Exchange coupling in structures with the *trans*-form of stilbenes is absent. In the *cis*-isomer of a *meta*-substituted compound, the state with a closed electron shell is stabilized due to two-electron multicenter interactions, which is confirmed by CASSCF calculations. The predicted transition between the triplet and singlet states as a result of *trans-cis* isomerization opens up prospects for using the discovered effect in the development of organic spin switches.

Keywords: stilbene, phenalenyl, radical, magnetic properties, density functional theory

НОВЫЕ МЕТОКСИЦИННАМАТЫ ЕВРОПИЯ: СИНТЕЗ, ТЕРМИЧЕСКИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА

© 2023 г. И. В. Калиновская^{1,*}, А. Н. Задорожная², И. А. Эстрин³

¹ Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук,
пр. 100-летия Владивостока 159, Владивосток, 690022 Россия

² Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России,
Владивосток, 690002 Россия

³ Ростовский государственный университет путей сообщения, Ростов-на-Дону, 344038 Россия
*e-mail: kalinovskaya@ich.dvo.ru

Поступило в редакцию 6 июля 2023 г.

После доработки 31 августа 2023 г.

Принято к печати 4 сентября 2023 г.

Предложен метод синтеза соединений Eu(III) с *para*-метоксикоричной кислотой с нейтральными лигандами из натриевой соли *para*-метоксикоричной кислоты. Методами химического элементного, термического анализа и ИК спектроскопии установлен состав комплексов и способ координации карбоксилат-анионов. Установлено, что наибольшей интенсивностью люминесценции обладает метоксидиннамат европия(III) с гексаметилфосфотриамидом. Получены полимерные материалы на основе синтезированных метоксидиннаматов европия(III).

Ключевые слова: термическая устойчивость, метоксидиннаматы Eu(III), *para*-метоксикоричная кислота, люминесценция, полимерные материалы

DOI: 10.31857/S00444460X23100098, **EDN:** PKZULM

Разработка перспективных светотрансформирующих полимерных материалов на основе полиэтилена высокого давления и полиметилметакрилата является весьма актуальной [1–7]. Данные композиционные полимеры успешно используются для сельского хозяйства, они усиливают фотобиологическое преобразование солнечного света, повышают продуктивность растений. Создание материалов, обладающих такими специфическими свойствами, достигается путем целенаправленного выбора компонентов – полимерной основы и модифицирующих добавок на основе комплексных соединений *f*-элементов.

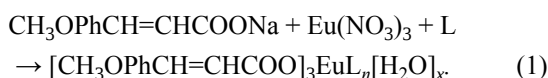
Разнолигандные комплексные соединения лантаноидов с ароматическими кислотами привлекают внимание как перспективные люминофоры [1]. Характерной особенностью такого класса

комплексных соединений редкоземельных элементов является интенсивная люминесценция и высокая фотоустойчивость [2–4]. Ранее были получены и изучены термические [9, 10] и люминесцентные свойства разнолигандных циннаматов лантаноидов островного и полимерного строения [2, 11]. Полученные соединения обладают интенсивной и устойчивой к УФ облучению люминесценцией. Актуален поиск новых люминофоров с производными коричной кислоты, выявление взаимосвязи строения и люминесцентных характеристик и получение на их основе светотрансформирующих полимерных материалов.

В настоящей работе синтезированы новые комплексные соединения европия(III) с *para*-метоксикоричной кислотой состава $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{EuL}_n[\text{H}_2\text{O}]_x$, где

$\text{CH}_3\text{OPhCH=CHCOO}^-$ – анион *пара*-метоксикоричной кислоты, L – дифенилгуанидин $[(\text{PhNH})_2\text{C=NH}]$, трифенилфосфиноксид $(\text{Ph}_3\text{P=O})$, гексаметилфосфотриамид $\{[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P=O}, n = 1, x = 2\}$, диметилформаимид $[(\text{CH}_3)_2\text{NCH=O}, n = 2, x = 2]$, изучен их состав, способ координации *пара*-метоксикоричной кислоты к Eu(III), термические и люминесцентные свойства. На их основе получены новые люминесцирующие полимерные материалы.

Разнолигандные метоксициннаматы европия получены взаимодействием нитрата европия(III) с натриевой солью *пара*-метоксикоричной кислоты и нейтральным лигандом по реакции (1).



Полученные разнолигандные комплексные соединения Eu(III) с *пара*-метоксикоричной кислотой не разлагаются при длительном хранении. Порошковым дифрактометрическим методом определены кристаллографические параметры полученных комплексных соединений европия(III) с *пара*-метоксикоричной кислотой. Фазовый анализ выявил отсутствие линий исходных веществ в рентгенограммах, что свидетельствует о чистоте индивидуальных комплексных соединений (табл. 1). По данным рентгенографического исследования установлено, что *пара*-метоксициннамат Eu(III) с дифенилгуанидином и гексаметилфосфотриамидом являются рентгеноаморфными.

Для создания оптических полимерных материалов, применяемых в медицине, сельском хозяйстве, оптоэлектронике необходимо использовать термоустойчивые комплексные соединения редкоземельных элементов. В связи с этим нами было осуществлено изучение термического разложения полученных *пара*-метоксициннаматов европия(III).

Термогравиметрический анализ комплексов европия(III) с *пара*-метоксикоричной кислотой был проведен в интервале температур 30–800°C. Термическое разложение исследуемых разнолигандных комплексных соединений европия(III) происходит сложно и сопровождается рядом эндо- и экзотермических эффектов (рис. 1). При термоллизе данных соединений в интервале температур 90–106°C наблюдается потеря молекул воды, уча-

ствующих в комплексообразовании. Процесс дегидратации протекает в одну стадию с эндотермическим эффектом.

При дальнейшем нагревании метоксициннаматов европия(III) на кривой ДТА наблюдаются экзотермические эффекты с максимумами в интервале температур 200–400°C, связанные с потерей нейтральных молекул $\{(\text{CH}_3)_2\text{NCH=O}, \text{Ph}_3\text{P=O}, [(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P=O}\}$. При температуре 450–490°C начинается окисление *пара*-метоксикоричной кислоты, сопровождающееся выделением тепла.

В случае комплексного соединения $[\text{CH}_3\text{OPhCH=CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C=NH}][\text{H}_2\text{O}]_2$ на второй стадии термического разложения происходит отщепление одной молекулы метоксикоричной кислоты. Этому процессу на кривой ДТА соответствует экзотермический эффект (230°C). Далее наблюдается отщепление молекул нейтрального лиганда (300°C) и метоксикоричной кислоты (350–420°C).

Конечным продуктом термического разложения является оксид европия(III). По термической устойчивости метоксициннаматы европия(III) сопоставимы с метилбензоатами европия(III) [12]. Полученные термические характеристики свидетельствуют о том, что синтезированные *пара*-метоксициннаматы европия(III) можно использовать в качестве добавок для внедрения в полимерные материалы.

Определение координации аниона *пара*-метоксикоричной кислоты и нейтральных лигандов к иону Eu(III) осуществлялось методом ИК спектроскопии. На наличие депротонированной карбоксильной группы *пара*-метоксикоричной кислоты в разнолигандных комплексных соединениях указывает исчезновение полосы деформационного колебания OH-группы при 1000 cm^{-1} [13]. Интенсивные полосы при 1560–1500, 1430–1380 cm^{-1} относятся к $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ бидентатно связанных карбоксильных групп соответственно. Разность частот $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ составляет 110–130 cm^{-1} , что, согласно данным [14, 15] ($\Delta\nu > 100 \text{ cm}^{-1}$), свидетельствует о бидентатной координации COO^- -группы ионом Eu(III).

Поглощение при 1650–1620 cm^{-1} может быть обусловлено валентными колебаниями связей $\text{C}=\text{C}$ *пара*-метоксикоричной кислоты. На координацию

Таблица 1. Рентгенометрические данные метоксициннаматов европия(III) с нейтральными лигандами

$d, \text{\AA}$	$I, \%$	$d, \text{\AA}$	$I, \%$
$[\text{CH}_3\text{OPhCH=CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{NCH=O}]_2[\text{H}_2\text{O}]_2$		$[\text{CH}_3\text{OPhCH=CHCOO}]_3\text{Eu}[\text{Ph}_3\text{P=O}][\text{H}_2\text{O}]_2$	
16.07	21.7	16.12	90.7
12.64	31.5	12.63	61.9
9.96	100.0	10.00	100
8.13	9.8	8.14	25.8
6.84	31.5	6.87	55.7
6.36	18.5	6.37	21.6
5.93	19.6	5.94	17.5
5.57	5.4	5.45	11.3
5.42	5.4	5.02	28.9
5.01	41.3	4.77	11.3
4.64	8.7	4.61	9.3
4.17	27.2	4.24	24.7
3.65	8.7	4.14	30.9
3.47	10.9	3.90	13.4
3.35	10.9	3.68	15.5
3.19	5.4	3.61	10.3
3.13	10.9	3.50	15.5
3.05	19.6	3.35	13.4
2.92	7.6	3.12	14.4
2.75	11.9	3.04	13.4
2.57	7.6	2.95	8.2
2.44	5.4	2.76	7.2
2.40	6.5	2.52	7.2
2.38	10.9	2.38	9.3
2.22	8.7	2.20	10.3
2.20	11.9	2.13	6.2
2.11	5.4		
1.88	5.4		
1.84	7.6		
1.82	5.4		
1.67	5.4		
1.59	6.5		
1.44	5.4		

фосфорсодержащего лиганда к *пара*-метоксициннамату европия указывает появление характеристической полосы поглощения $\nu(\text{P=O})$ в области 1180 см^{-1} . Причем полоса поглощения $\nu(\text{P=O})$ в ИК спектре полученных соединений смещена в сторону низких частот по сравнению с ее положением в спектрах свободных фосфорсодержащих лигандов [$\nu(\text{P=O}) \sim 1210\text{--}1195 \text{ см}^{-1}$] на $15\text{--}30 \text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о координации последних через фосфорильный кислород [16].

В ИК спектре $[\text{CH}_3\text{OPhCH=CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C=NH}][\text{H}_2\text{O}]_2$ наблюдается полоса поглощения в области 3400 см^{-1} , которая может быть отнесена к валентным колебаниям NH -группы. Присоединение $(\text{PhNH})_2\text{C=NH}$ вызвало расщепление полос в области $760\text{--}690 \text{ см}^{-1}$, относящихся к внеплоскостным колебаниям атомов водорода. В области $3620\text{--}3600 \text{ см}^{-1}$ регистрируется размытая полоса, обусловленная валентными колебаниями молекул воды [13].

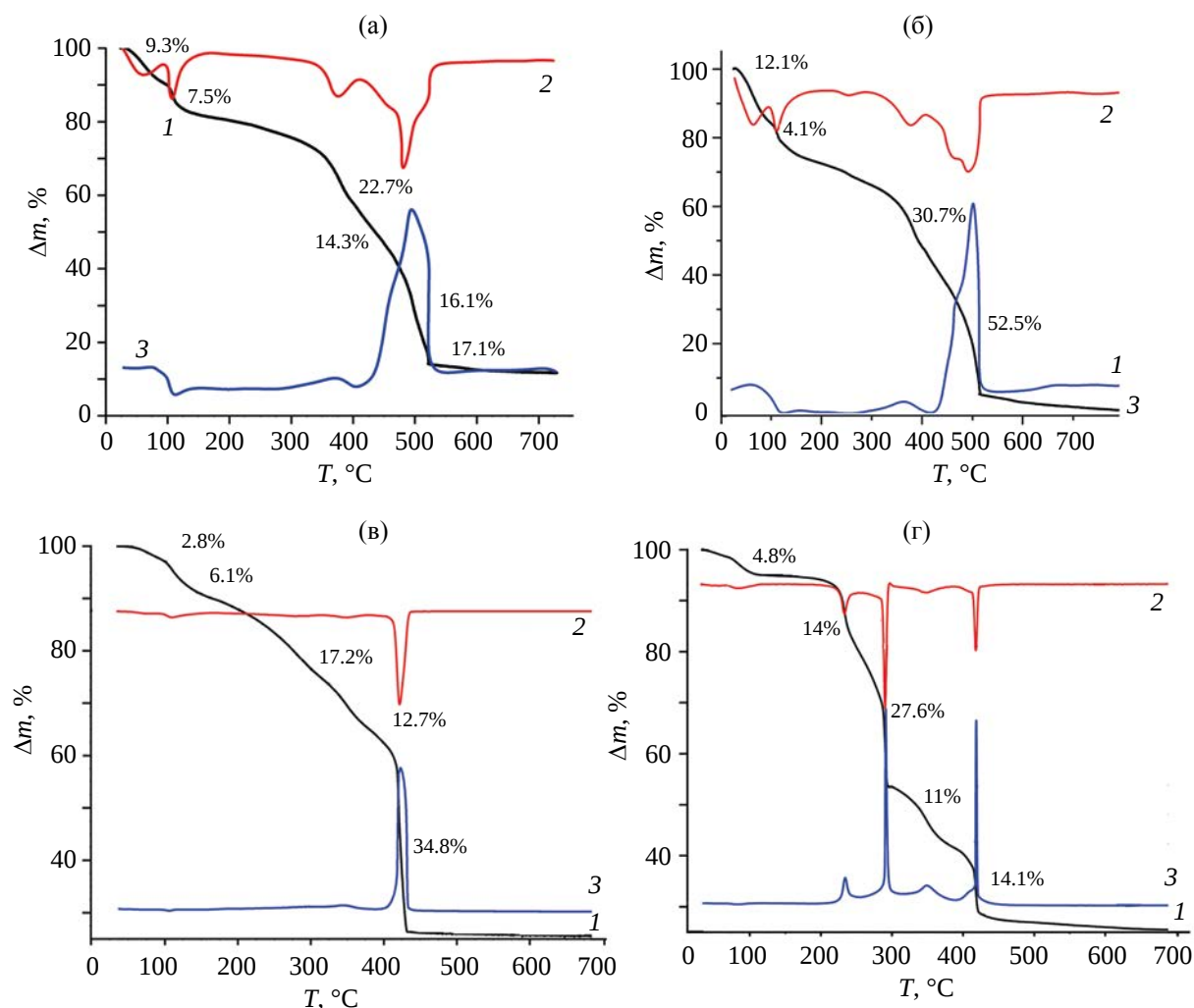


Рис. 1. Термограммы *para*-метоксициннамов европия(III): $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{NCH}=\text{O}]_2[\text{H}_2\text{O}]_2$ (а), $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$ (б), $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$ (в), $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C}=\text{NH}][\text{H}_2\text{O}]_2$ (г). 1 – ТГ, 2 – ДТГ, 3 – ДСК.

Полученные разнолигандные *para*-метоксициннаматы европия(III) люминесцируют как при комнатной температуре, так и при 77 К (рис. 2). Общий характер спектров люминесценции по ряду полученных *para*-метоксициннамов европия(III) с азот- и фосфорсодержащими нейтральными лигандами сохраняется. В спектрах люминесценции комплексных соединений наиболее интенсивные полосы относятся к электродипольному переходу $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_2$. Данный переход является наиболее чувствительным к замене нейтрального лиганда в разнолигандных комплексах: наблюда-

ется перераспределение интенсивностей отдельных линий и изменения в структуре расщепления штарковских компонент $^7\text{F}_2$ -уровня. В спектрах люминесценции комплексных соединений в области электродипольного перехода $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_2$ наблюдается до 4 компонент. Интенсивность полос магнитодипольного перехода $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_1$ на порядок ниже интенсивности полос электродипольного перехода $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_2$. Расщепление полос магнитодипольного перехода $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_1$ существенно меняется при замене нейтрального лиганда, что указывает на вхождение его в координационную

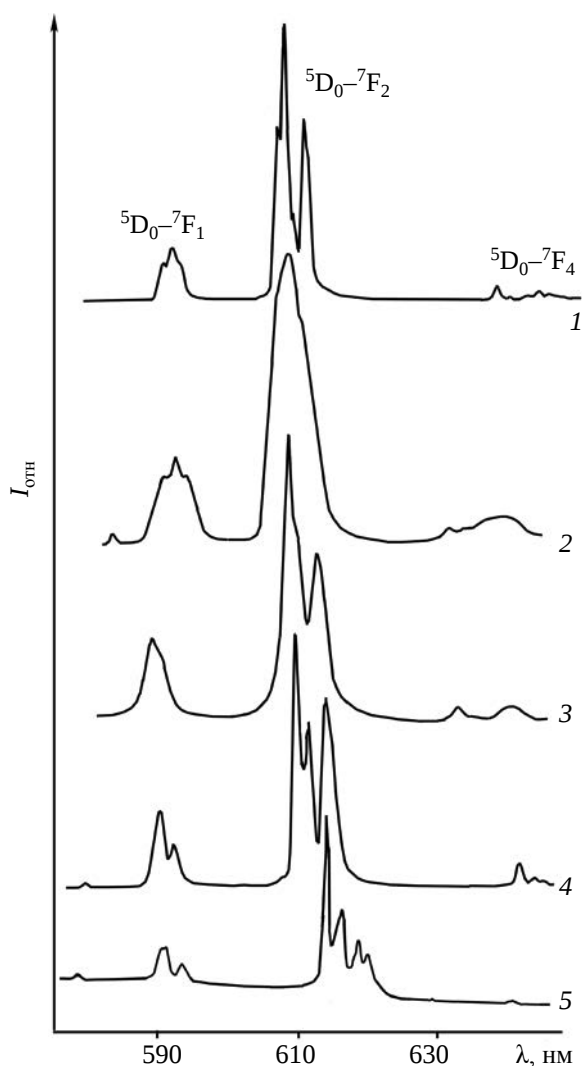
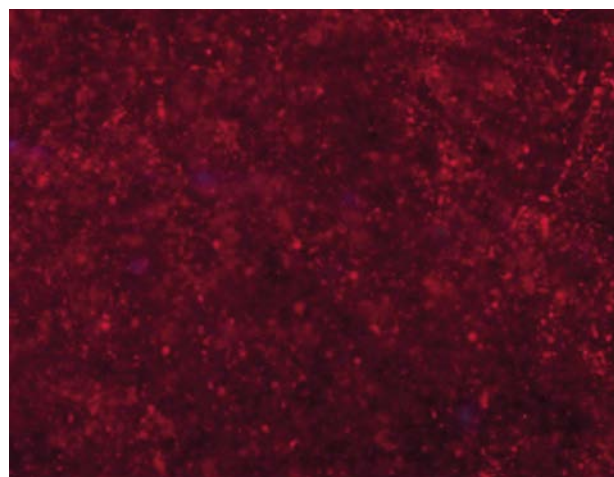


Рис. 2. Спектры люминесценции соединений Eu(III) при 293 К: 1 – $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\cdot\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$, 2 – $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\cdot\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C}=\text{NH}][\text{H}_2\text{O}]_2$, 3 – $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\cdot\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{NCH}=\text{O}]_2[\text{H}_2\text{O}]_2$, 4 – $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\cdot\text{Eu}[\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$, 5 – $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[\text{H}_2\text{O}]$.

сферу иона европия(III). Наибольшей интенсивностью люминесценции среди полученных комплексных соединений обладает метоксициннамат европия(III) с гексаметилфосфотриамидом (табл. 2). Полученные комплексные соединения обладают интенсивной люминесценцией, флуоресценция метоксициннаматов европия составляет 75–80% от люминесценции известных теноилтрифторацетонатов европия(III).



166 мкм

Рис. 3. Люминесцирующая полиэтиленовая пленка с $[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$.

Синтезированные соединения европия(III) были внедрены в полиэтилен высокого давления. Полученные полимерные материалы прозрачны и люминесцируют красным цветом при облучении ультрафиолетовым светом. Спектры люминесценции данных материалов идентичны спектрам индивидуальных комплексных соединений, что свидетельствует о сохранении структуры диспергированных в полимерной матрице люминесцирующих частиц соединений. Методом флуоресцентной микроскопии проведен анализ дисперсности и распределения частиц люминесцирующих соединений в полиэтилене высокого давления. Наблюдается неравномерное распределение частиц в полимерной матрице (рис. 3). В люминесцирующих полимерных материалах присутствуют как мелкие частицы округлой формы размером 6–10 мкм, так и размытые агрегаты мелкодисперсных частиц размером 17–30 мкм.

Таким образом, нами синтезированы новые термоустойчивые соединения европия(III) с *para*-метоксикоричной кислотой, азот- и фосфорсодержащими нейтральными лигандами. Изучены термические свойства полученных комплексных разнолигандных соединений европия(III). Показано, что при термоллизе комплексных соединений отрыв молекулы нейтрального лиганда происхо-

Таблица 2. Относительные интегральные интенсивности полос перехода $^5D_0-^7F_2$ соединений европия(III) с *пара*-метоксикоричной кислотой

Соединение	$I_{\text{отн}}, \%$
$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$	100
$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{NCH}=\text{O}]_2[\text{H}_2\text{O}]_2$	35
$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$	23
$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C}=\text{NH}][\text{H}_2\text{O}]_2$	16

дит в одну стадию с экзотермическим эффектом, комплексные соединения устойчивы до 230°C. Методом ИК спектроскопии показано, что в комплексных разнолигандных *пара*-метоксикоричных комплексах европия(III) реализуется бидентатная координация аниона *пара*-метоксикоричной кислоты. Получены новые люминесцирующие полимерные материалы на основе высокого давления.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза соединений использовали $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Ч, АО «Вектон»), *пара*-метоксикоричную кислоту (Ч, АО «Вектон»), дифенилгуанидин (97%, АО «Вектон»), трифенилфосфиноксид (99%, Acros organics), диметилформамид (ХЧ, АО «Вектон»), гексаметилфосфотриамид (97%, Sigma-Aldrich), NaOH (ХЧ, АО «Вектон»), 25%-ный водный раствор аммиака (ЧДА, ООО «Сигма Тек»), этиловый спирт (95%, ООО «Гиппократ»). Для термогравиметрии применяли Al_2O_3 (Ч, АО «Вектон»), который прокаливали при 800°C в течение 1 ч. Для получения полимерных материалов использовали полиэтилен высокого давления (размер частиц 500 мкм, Sigma-Aldrich, № 42804-3).

Элементный анализ комплексных соединений выполняли на анализаторе Euro EA 3000 (Eurovector Instruments). Содержание воды определяли титрованием по Фишеру. Содержание европия устанавливали весовым методом, прокаливая навеску вещества до постоянной массы Eu_2O_3 . Рентгенографическое исследование проводили порошковым методом. Порошкограммы образцов снимали на дифрактометре ДРОН-2.0 (НПП «Буревестник») при CuK_α -излучении. Термогравиметрическое исследование проводили с использованием дериватографа Q-1000 (Paulik–Paulik) в открытом платиновом тигле на воздухе. Вещество

сравнения – прокаленный Al_2O_3 (Ч, АО «Вектон»), скорость нагревания – 5 град/мин. ИК спектры регистрировали на приборе Tensor-27 Bruker (4000–350 cm^{-1} , с ошибкой регистрации частот не более 1 cm^{-1}). Исследуемые образцы комплексных соединений $\text{Eu}(\text{III})$ перетирали в агатовой ступке до мелкодисперсного состояния и запрессовывали в таблетки с KBr. Для изучения люминесцентных свойств соединений использовали спектрофлуориметр Shimadzu RF-5000 (293 K).

Полиэтиленовые пленки, с добавками люминесцирующих комплексных соединений $\text{Eu}(\text{III})$, получали методом прессования. Для этого полученные *пара*-метоксикоричные комплексы $\text{Eu}(\text{III})$ и порошок полиэтилена высокого давления тщательно перемешивали в ступке и прессовали на гидравлическом прессе при 140°C. Общее содержание люминофора в пленках составляло 0.3–0.5 мас%, толщина пленки – 100 мкм. Для определения распределения и дисперсности полученных соединений европия в полиэтилене высокого давления использовали флуоресцентный микроскоп марки Zeiss Axio Observer (Carl Zeiss, Germany). Один пиксель равен 1.66 мкм.

Синтез $\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOONa}$. Смесь 0.06 г NaOH, растворенного в 10 мл дистиллированной воды, и 0.27 г *пара*-метоксикоричной кислоты, растворенной в 30 мл 95%-ного этилового спирта, перемешивали в течение 20 мин при 30°C. Полученный раствор соли использовали далее без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза разнолигандных соединений $\text{Eu}(\text{III})$. К полученному раствору натриевой соли *пара*-метоксикоричной кислоты добавляли нейтральный лиганд (0.27 г дифенилгуанидина или 0.28 г трифенилфосфиноксида или 0.2 мл диметилформамида или 0.2 мл гексаметил-

фосфотриамида), растворенный в 10 мл 95%-ного этилового спирта, и 0.22 г $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, растворенного в 5 мл дистиллированной воды. pH реакционной смеси довели до 6–7 10%-ным раствором аммиака. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе. Полученные комплексные соединения представляют собой мелкокристаллические порошки белого цвета. Данные соединения мало растворимы в полярных и неполярных растворителях, устойчивы на воздухе.

$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{PhNH})_2\text{C}=\text{NH}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]_2$. Выход 87%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3605 (H_2O), 3400 (NH), 2960 (CH), 1650 (C=C), 1600 и 1590 ($\text{C}=\text{C}$)_{Ph}, 1500, 1430 и 1390 (COO^-). Найдено, %: C 55.67; H 4.95; N 4.92; Eu 16.52. $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Eu}$. Вычислено, %: C 55.48; H 4.73; N 4.52; Eu 16.34.

$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}][\text{H}_2\text{O}]_2$. Выход 78%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3600 (H_2O), 3400 (NH), 2960 (CH), 1640 (C=C), 1600 ($\text{C}=\text{C}$)_{Ph}, 1510, 1440 и 1390 (COO^-), 1180 (PO). Найдено, %: C 57.98; H 4.85; Eu 15.62. $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{O}_{12}\text{PEu}$. Вычислено, %: C 57.77; H 4.61; Eu 15.25.

$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]_2$. Выход 81%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (H_2O), 3400 (NH), 2920 (CH), 1620 (C=C), 1590 ($\text{C}=\text{C}$)_{Ph}, 1550, 1510 и 1380 (COO^-), 1180 (PO). Найдено, %: C 48.63; H 5.84; N 4.75; Eu 17.12. $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{PEu}$. Вычислено, %: C 48.11; H 5.46; N 4.68; Eu 16.93.

$[\text{CH}_3\text{OPhCH}=\text{CHCOO}]_3\text{Eu}[(\text{CH}_3)_2\text{NCH}=\text{O}]_2 \cdot [\text{H}_2\text{O}]_2$. Выход 75%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH), 2920 (CH), 1620 (C=C), 1590 ($\text{C}=\text{C}$)_{Ph}, 1550, 1510 и 1380 (COO^-), 1180 (PO). Найдено, %: C 50.21; H 5.62; N 3.68; Eu 17.84. $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{Eu}$. Вычислено, %: C 49.94; H 5.20; N 3.24; Eu 17.57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Задорожная Анна Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1494-3769>

Калиновская Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6858-6595>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (номер темы государственного задания 0265-2014-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bunzli J.-C.G., Eliseeva S.V. // Chem. Sci. 2013. Vol. 4. N 5. P. 1939. doi 10.1039/C3SC22126A
2. Deacon G.B., Forsyth C.M., Junk P.C., Leary S.G. // Z. anorg. allg. Chem. 2008. Vol. 634. N 1. P. 91. doi 10.1002/zaac.200700359
3. Николаев А.А., Кулясов А.Н., Панюшкин В.Т. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 1. С. 131. doi 10.31857/S0044460X21010145; Nikolaev A.A., Kulyasov A.N., Panyushkin V.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 2498. doi 10.1134/S1070363220120439
4. Шевченко О. В., Плеханова Н.Г., Медков М.А., Паричук К.А., Апанасевич В.И., Тананаев И.Г., Юдаков А.А., Лукьянов П.А. // ЖНХ. 2022. Т. 67. № 9. С. 1225. Shevchenko O.V., Plekhova N.G., Medkov M.A., Parichuk K.A., Apanasevich V.I., Tananaev I.G., Yudaakov A.A., Lukyanov P.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. Vol. 67. N 9. P. 1361. doi 10.1134/S003602362209011X
5. Kalinovskaya I.V., Zadorozhnaya A.N. // Mol. Struct. 2017. Vol. 1157. P. 14. doi 10.1016/j.molstruc.2017.11.035
6. Kalinovskaya I.V. // Mol. Struct. 2018. Vol. 1173. P. P. 328. doi 10.1016/j.molstruc.2018.06.118
7. Kataoka H., Kitano T., Takizawa T., Hirai Y., Nakanishi T., Hasegawa Y. // J. Alloys Compd. 2014. Vol. 601. P. 293. doi 10.1016/j.jallcom.2014.01.165
8. Hasegawa Y., Nakanishi T. // RSC. Adv. 2015. Vol. 5. P. 338. doi 10.1039/C4RA09255D
9. Carvalho Filho M.A.S., Ionashiro M. // Eclet. Quim. 1998. Vol. 23. P. 9.
10. Carvalho Filho M.A.S., Fernandes N.S., Leles M.I.G., Mendes R., Ionashiro M. // J. Therm. Anal. Calorim. 2000. Vol. 59. P. 669. doi 10.1023/A:1010181032172
11. Emelina T., Zadorozhnaya A., Kalinovskaya I., Mirochnik A. // Spectrochim. Acta (A). 2020. Vol. 225. ID 117481. doi 10.1016/j.saa.2019.117481
12. Калиновская И.В., Задорожная А.Н., Привар Ю.О. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 2. С. 238. doi 10.31857/S0044460X21020074; Kalinovskaya I.V., Zadorozh-

- naya A.N., Privar Yu.O. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 2. P. 196. doi 10.1134/S1070363221020079
13. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991. 536 с.
14. Misra S.N., Singh M. // J. Ind. Chem. Soc. 1983. Vol. 60. N 2. P. 115.
15. Pimentel P.M., Oliveira V.S., Silva Z.R., Melo D.M.A., Zinner L.B., Vicentini G., Bombieri G. // Polyhedron. 2000. Vol. 19. P. 2651. doi 10.1016/S0277-5387(01)00868-3
16. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 590 с.; Bellamy L.J. The infra-red spectra of complex molecules. London: Methuen & Co. Ltd, 1963.

New Europium(III) Methoxycinnamates Complex: Synthesis, Thermal and Luminescence Properties

I. V. Kalinovskaya^{a,*}, A. N. Zadorozhnaya^b, and I. A. Estrin^c

^a Institute of Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022 Russia

^b Pacific State University of Medicine, Vladivostok, 690002 Russia

^c Rostov State Transport University, Rostov-on-Don, 344038 Russia

*e-mail: kalinovskaya@ich.dvo.ru

Received July 6, 2023; revised August 31, 2023; accepted September 4, 2023

A method was proposed for the preparative synthesis of mixed-ligand Eu(III) compounds with *para*-methoxycinnamic acid, ligands from the sodium salt of *para*-methoxycinnamic acid. It was found that europium(III) methoxycinnamate with hexamethylphosphotriamide has the highest luminescence intensity. Luminescent polymer materials with synthesized europium(III) methoxycinnamates were obtained.

Keywords: thermal stability, Eu(III) methoxycinnamates, *para*-methoxycinnamic acid, luminescence, polymer materials

ХИМИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ И $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2023 г. О. В. Нипрук^{1,*}, К. А. Клиньшова¹, Г. Н. Черноруков¹,
А. А. Денисова¹, Р. В. Абражеев¹

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина 23а, Нижний Новгород, 603022 Россия
*e-mail: nipruk@yandex.ru

Поступило в редакцию 29 августа 2023 г.
После доработки 24 сентября 2023 г.
Принято к печати 25 сентября 2023 г.

Исследована химическая устойчивость соединений состава $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ в водных растворах. Установлены кислотно-основные границы существования этих соединений в водных растворах, идентифицированы продукты гидролиза, определена растворимость. На основании полученных данных вычислены константы равновесия реакций растворения, функции Гиббса образования и растворения $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$, рассчитаны кривые растворимости исследуемых соединений, диаграммы состояния U(VI) и Pb(II) в насыщенных водных растворах и в равновесных твердых фазах.

Ключевые слова: уран, свинец, PbUOH -соединения, водный раствор, растворимость, произведение растворимости

DOI: 10.31857/S0044460X23100104, **EDN:** PMTPRG

В атомной энергетике на предприятиях ядерного топливного цикла образуется большое количество радиоактивных отходов на всех технологических стадиях от добычи и переработки урановой руды до захоронения и хранения отработанного ядерного топлива. В этой связи неизбежно возникает экологически важная и очевидная проблема загрязнения окружающей среды не только ураном – основным компонентом ядерного топлива, но и продуктами его деления и распада. Свинец является постоянным спутником урана, так как образуется в результате радиоактивного распада наиболее распространенного в природе изотопа ^{238}U и технологически значимого ^{235}U . Для минимизации радиоактивного воздействия на биосферу необходимы научные знания об устойчивых химических формах совместного существования этих элемен-

тов и свойствах их индивидуальных кристаллических соединений.

Одной из вероятных форм связывания U(VI) и Pb(II) техногенного происхождения в окружающей среде являются уранилоксигидраты свинца (PbUOH -соединения). Они представляют собой индивидуальные кристаллические соединения сложного состава, принадлежащие к многочисленному семейству соединений урана(VI) с общей формулой $\text{M}_x^k[(\text{UO}_2)_y\text{O}_z(\text{OH})_{[(kx+2y)-2z]}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (UOH -соединения), где M^k – разнообразные одно-, двух- и трехвалентные элементы в степени окисления $+k$; x , y , z , n – положительные значения [1]. Соединения этого ряда могут образовываться при длительном контакте оксида урана, составляющего основу отработанного ядерного топлива, с водными растворами солей различных химических

Таблица 1. Известные PbUOH-соединения

Формула	Название	Pb:U	Ссылка
$\text{Pb}_3[(\text{UO}_2)_6\text{O}_8(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_3$	Сприггит	1:2.00	[6]
$\text{Pb}_{6.16}\text{Ba}_{0.36}[(\text{UO}_2)_{14}\text{O}_{19}(\text{OH})_4](\text{H}_2\text{O})_{12}$	Волсендорфит	1:2.27	[7–11]
$\text{Pb}_{6.07}\text{Ca}_{0.68}[(\text{UO}_2)_{14}\text{O}_{18}(\text{OH})_5]\text{O}_{0.5}(\text{H}_2\text{O})_{12.6}$		1:2.30	
$\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_4$	Сэйрит	1:2.50	[12]
$\text{Pb}_3[(\text{UO}_2)_8\text{O}_8(\text{OH})_6](\text{H}_2\text{O})_3$	Кюрит	1:2.67	[13–21]
$\text{Pb}[(\text{UO}_2)_3\text{O}_3(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_3$	Масюйит	1:3.00	[9, 22]
$\text{Pb}[(\text{UO}_2)_4\text{O}_3(\text{OH})_4](\text{H}_2\text{O})_4$	Фурмарьерит	1:4.00	[9, 23–25]
$\text{Pb}_2(\text{H}_2\text{O})[(\text{UO}_2)_{10}\text{UO}_{12}(\text{OH})_6(\text{H}_2\text{O})_2]$	–	1:5.50	[26]
$\text{Pb}_{1.57}[(\text{UO}_2)_{10}\text{O}_6(\text{OH})_{11}](\text{H}_2\text{O})_{11}$	Вандендрисшеит	1:6.36	[9, 21, 27]

элементов [2–5]. UOH-Соединения обладают высокой химической, термической и радиационной устойчивостью, о чем свидетельствует их длительное существование в природных условиях в виде устойчивых минералов.

Все известные в настоящее время PbUOH-соединения представлены в табл. 1 в порядке увеличения молярного соотношения $x:y = \text{Pb:U}$, которое изменяется от 1:2 до 1:6.36. Для большинства известных соединений это соотношение лежит в интервале от 1:2 до 1:3. Практически все соединения этого ряда являются минералами и впервые найдены в месторождениях урана.

В исследовании PbUOH соединений можно выделить три этапа. Первый этап начался еще в начале 20-х годов прошлого столетия с открытия кюрита [13] и продлился несколько десятков лет. К началу 60-х годов кроме кюрита было известно о существовании таких минералов как фурмарьерит, масюйит, вандендрисшеит и волсендорфит. Эти первые исследования носили зачастую лишь описательный характер, иногда включали информацию о соотношении основных элементов в минерале и первичные кристаллографические характеристики [7, 8, 13, 14]. Однако впоследствии эти данные существенно корректировались и уточнялись, что происходит до настоящего времени. Ко второму этапу можно отнести работы, опубликованные в 70–80 годы прошлого столетия [9, 12, 15–17, 23]. В этот период была критически оценена, пересмотрена и дополнена информация о составе и строении известных минералов, проведены первые исследования их синтетических аналогов. Наиболее достоверные данные о PbUOH-соединениях с использованием современного оборудо-

вания получены на третьем этапе исследований с конца прошлого столетия и до настоящего времени [6, 10, 11, 18–22, 24–27]. В этот период были уточнены структуры большинства известных соединений [6, 10, 11, 18, 22, 24, 27], изучены их ИК и КР спектры [20, 21], открыт и изучен последний из известных минералов [6], впервые синтезировано неизвестное ранее PbUOH соединение [26], проведены предварительные исследования влияния агрессивной водной среды на поверхность некоторых соединения урана и свинца [19, 25]. Однако большая часть этих работ выполнена с использованием минералов, состав которых может существенно варьировать по содержанию структурообразующих элементов в зависимости от происхождения образцов. Об этом свидетельствует вариабельность составов одного и того же минерала в разных исследованиях. Изучение синтетических аналогов минералов проводилось лишь в нескольких работах [15, 18, 24].

Характерной особенностью строения большинства PbUOH-фаз является наличие выраженного слоистого мотива. В структуре этих соединений отрицательно заряженные слои, образованные тетрагональными UO_6 и/или пентагональными UO_7 бипирамидами урана, объединены в трехмерную кристаллическую решетку посредством катионных форм свинца и молекул воды, расположенных в межслоевом пространстве [10, 18, 23, 24, 27]. Исключение составляет единственное соединение, полученное в лабораторных условиях, которое имеет каркасное строение [26].

В работах [6, 17, 20, 21] исследованы ИК и КР спектры сприггита, кюрита и вандендрисшеита. В спектрах идентифицированы полосы колеба-

ний уранильного фрагмента $\text{UO}_2^{\delta+}$, УОН-группы и H_2O . На основании проведенных исследований по соотношению Бартлетта и Куни [28] рассчитаны длины связей, которые хорошо согласуются с известными структурными данными. Эти результаты подтверждают принадлежность исследуемых соединений к группе УОН-соединений.

Термическая устойчивость кюрита исследована в работе [17]. Процесс дегидратации начинается при температурах ниже 100°C . Такие низкие температуры связаны с удалением молекул воды, удерживаемых в структуре соединения слабыми водородными связями. Процесс дегидратации протекает в несколько стадий и завершается при температурах $700\text{--}900^\circ\text{C}$ образованием устойчивых кристаллических уранатов свинца.

Любое направление использования минеральных и полученных в лаборатории соединений урана и свинца затрагивает вопросы их состояния в водных растворах. Авторы работ [19, 25] изучили изменения поверхности фурмарьита и кюрита под действием разбавленных водных растворов HCl , Na_2CO_3 , солей некоторых щелочных и щелочноземельных элементов при pH 2 и 10.5. Методами атомно-силовой микроскопии, сканирующей электронной микроскопии и оптической микроскопии они зафиксировали существенное нарушение упорядоченной структуры на поверхности образцов. Детальных исследований изменения состава твердой фазы или водного раствора они не проводили. Несмотря на существование многочисленных PbUOH -соединений к настоящему времени определена химическая устойчивость лишь синтетического аналога велсендорфита [29]. Авторы исследования ограничились определением растворимости в интервале кислотности от 3.90 до 6.10. Полученные значения растворимости находятся на уровне 10^{-5} моль/л и увеличиваются при переходе к более кислой среде. Расчет произведения растворимости и термодинамических констант по данным о растворимости авторы этой работы не проводили. С точки зрения термодинамики изучен лишь минерал кюрит [30].

Ранее в работе [31] нами получено индивидуальное кристаллическое соединение $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, изучено его строение и свойства методами рентгенографии, ИК спектроскопии и термогравиметрии. Представленная ра-

бота содержит результаты исследования состояния соединений состава $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ в насыщенных водных растворах. Установлены кислотно-основные интервалы существования этих соединений в водных растворах, определена растворимость в широком интервале кислотности. Полученные экспериментальные данные использованы для расчета констант равновесия гетерогенных реакций растворения, функций Гиббса растворения и образования исследуемых соединений и моделирования их состояния в водных растворах в зависимости кислотности среды.

Кислотно-основные интервалы существования и гидролиз соединений $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2]\cdot(\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ в водных растворах. В результате проведенных исследований установлено, что существенное влияние на состояние исследуемых соединений в растворах оказывает кислотность водной среды. В зависимости от pH раствора изменяется состав и структура твердой фазы, растворимость, концентрации и ионно-молекулярные формы U(VI) и Pb(II).

Исследуемые кристаллические соединения урана и свинца характеризуются широкими кислотно-основными интервалами устойчивости в водных растворах. При этом границы существования $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ близки, оба соединения сохраняют свою структуру при взаимодействии с водными растворами в диапазоне pH от 2 до 13. В этом интервале pH в равновесии с водным раствором находится кристаллическая твердая фаза, не содержащая каких-либо труднорастворимых продуктов гидролиза исследуемых соединений. Это можно видеть из рис. 1, на котором представлены типичные рентгенограммы донной фазы в различных интервалах pH.

В сильнокислой среде при $\text{pH} < 2$ кристаллическая структура исследуемых соединений урана и свинца разрушается и в равновесии с водным раствором находится аморфная фаза (рис. 1). В сильнощелочной среде, созданной гидроксидом натрия, соединения $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ гидролизуются и в равновесии с раствором находится диурат натрия $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$, о чем свидетельствуют результаты рентгенографических исследований твердой фазы

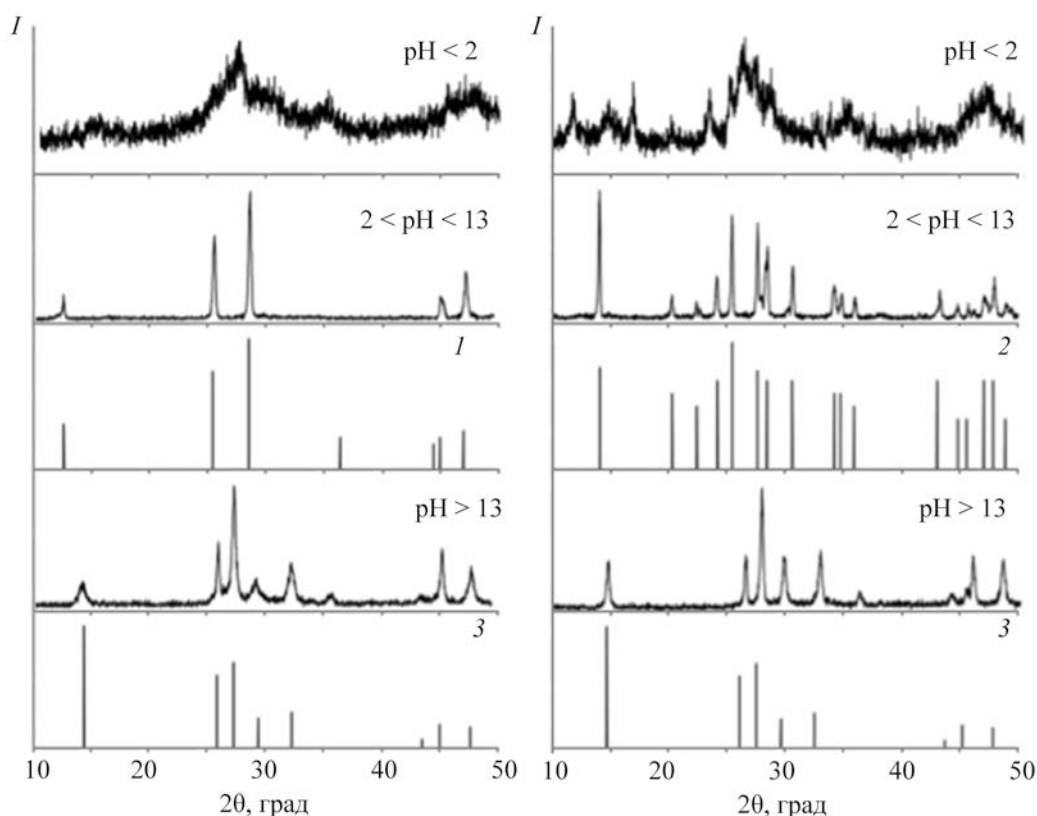
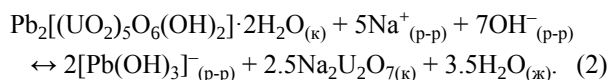
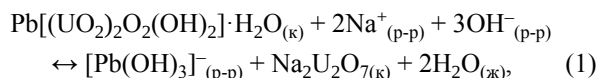


Рис. 1. Рентгенограммы твердых фаз в равновесных гетерогенных системах $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}_{(\text{кр})}$ –водный раствор (а) и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}_{(\text{кр})}$ –водный раствор (б) и литературные штрих-рентгенограммы: 1 – $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ [31], 2 – $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [12], 3 – $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$ [32].

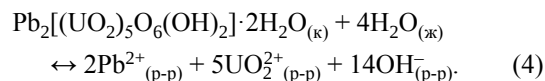
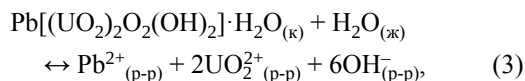
(рис. 1) [32]. На основании экспериментальных данных щелочной гидролиз исследуемых соединений урана и свинца можно отобразить уравнениями следующих химических реакций (1), (2):



Растворимость $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$ в водных растворах. Растворимость исследуемых соединений определяется концентрацией урана(VI) c_{U} и свинца(II) c_{Pb} в водном растворе, находящемся в равновесии с твердой фазой. В табл. 2 представлены результаты химического анализа водных растворов исследуемых гетерогенных систем при различной кислотности.

Расчет констант равновесия реакций растворения и функций Гиббса. С использованием полученных экспериментальных данных о растворимости рассчитаны константы равновесия реакций растворения исследуемых соединений.

Переход труднорастворимых соединений урана и свинца в водный раствор представлен следующими уравнениями реакций (3), (4).



Константы равновесия этих гетерогенных реакций при условии постоянства активности компонентов твердой фазы и молекул воды можно записать следующим образом:

Таблица 2. Концентрации U(VI) и Pb(II) в насыщенных водных растворах соединений $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (25°C)^a

Растворитель	pH, c_U , c_{Pb} , М	$\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1×10^{-1} М. HClO_4	pH	2.15	2.30
	c_U	$(1.20 \pm 0.03) \times 10^{-2}$	$(5.18 \pm 0.11) \times 10^{-3}$
	c_{Pb}	$(1.89 \pm 0.05) \times 10^{-3}$	$(2.07 \pm 0.05) \times 10^{-3}$
1×10^{-2} М. HClO_4	pH	3.34	2.82
	c_U	$(4.08 \pm 0.21) \times 10^{-5}$	$(3.83 \pm 0.18) \times 10^{-4}$
	c_{Pb}	$(1.99 \pm 0.11) \times 10^{-5}$	$(1.47 \pm 0.06) \times 10^{-4}$
1×10^{-3} М. HClO_4	pH	4.52	3.42
	c_U	$(2.4 \pm 0.4) \times 10^{-7}$	$(3.87 \pm 0.19) \times 10^{-5}$
	c_{Pb}	$< 9 \times 10^{-7}$	$(1.43 \pm 0.09) \times 10^{-5}$
1×10^{-4} М. HClO_4	pH	5.16	5.12
	c_U	$(1.5 \pm 0.3) \times 10^{-8}$	$(1.4 \pm 0.3) \times 10^{-8}$
	c_{Pb}	$< 9 \times 10^{-7}$	$< 9 \times 10^{-7}$
1×10^{-1} М. NaOH	pH	12.79	12.86
	c_U	$(9.9 \pm 1.8) \times 10^{-8}$	$(3.10 \pm 0.77) \times 10^{-7}$
	c_{Pb}	$< 9 \times 10^{-7}$	$< 9 \times 10^{-7}$
1 М. NaOH	pH ^б	14.00	14.00
	c_U	$(2.31 \pm 0.14) \times 10^{-6}$	$(2.45 \pm 0.16) \times 10^{-6}$
	c_{Pb}	$< 9 \times 10^{-7}$	$< 9 \times 10^{-7}$

^a В таблице представлены только те концентрации растворителя, при которых концентрация урана и свинца находится выше предела обнаружения [$c_{\min}(\text{U})$ 1×10^{-8} М., $c_{\min}(\text{Pb})$ 9×10^{-7} М.].

^б Рассчитано по концентрации NaOH.

$$K_{S1} = a(\text{Pb}^{2+})a(\text{UO}_2^{2+})^2a(\text{OH}^-)^6, \quad (5)$$

$$K_{S2} = a(\text{Pb}^{2+})^2a(\text{UO}_2^{2+})^5a(\text{OH}^-)^{14}. \quad (6)$$

Расчет активностей ионов, фигурирующих в уравнениях (5) и (6) проводили с учетом различных ионно-молекулярных форм урана(VI) и свинца(II) в водных растворах (табл. 3) [33–35].

Для этого аналитические концентрации урана c_U и свинца c_{Pb} , приведенные в табл. 1, выражали через активности уранил-иона $a(\text{UO}_2^{2+})$ и ионов свинца $a(\text{Pb}^{2+})$ с использованием уравнений следующего вида:

$$c_U = \frac{a(\text{UO}_2^{2+})}{\gamma_2} + \sum_i \frac{iK_{Uij}a(\text{UO}_2^{2+})^i}{a(\text{H}^+)^j \gamma_{(2i-j)}}, \quad (7)$$

$$c_{\text{Pb}} = \frac{a(\text{Pb}^{2+})}{\gamma_2} + \sum_i \frac{iK_{\text{Pb}}a(\text{Pb}^{2+})^i}{a(\text{H}^+)^j \gamma_{(2-p)}}, \quad (8)$$

где K_{Uij} и K_{Pb} – константы равновесия гомогенных реакций (табл. 3), γ – коэффициенты активности ионов.

Коэффициенты активности ионов рассчитывали по уравнению Дебая–Хюккеля с учетом теории специфического ионного взаимодействия (9) [34].

$$\lg \gamma_z = -\frac{z^2 0.5090 \sqrt{I}}{1 + 1.5 \sqrt{I}} + \sum_m \varepsilon_{z,m,I} c_m, \quad (9)$$

где z – заряд иона в растворе; I – ионная сила раствора; $\varepsilon_{z,m,I}$ – коэффициент ионного взаимодействия иона с зарядом z с противоионами (общее число учтенных ионов m); c_m – молярная концентрация m -ого противоиона в растворе.

Решением уравнений (7), (8) находили активности $a(\text{UO}_2^{2+})$ и $a(\text{Pb}^{2+})$, затем по уравнениям (5) и (6) рассчитывали значения соответствующих констант. Усредненные значения K_S для исследуемых соединений представлены в табл. 4. Расчетные значения в целом сопоставимы с константами для идентичных по составу УОН-соединений других

Таблица 3. Ионно-молекулярные формы урана(VI) и свинца(II) и константы их образования в водных растворах [33–35]

Уравнение реакции	Константа равновесия	
	обозначение	значение
Гомогенные равновесия		
Общее уравнение реакции $i\text{UO}_2^{2+} + j\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_i(\text{OH})_j^{(2i-j)} + j\text{H}^+$		
Константа равновесия K_{ij}		
$\text{UO}_2^{2+} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{UO}_2\text{OH}^+ + \text{H}^+$	K_{11}	5.6×10^{-6}
$\text{UO}_2^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{UO}_2(\text{OH})_2^0 + 2\text{H}^+$	K_{12}	7.1×10^{-13}
$\text{UO}_2^{2+} + 3\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{UO}_2(\text{OH})_3^- + 3\text{H}^+$	K_{13}	5.6×10^{-21}
$\text{UO}_2^{2+} + 4\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{UO}_2(\text{OH})_4^{2-} + 4\text{H}^+$	K_{14}	4.0×10^{-33}
$2\text{UO}_2^{2+} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_2\text{OH}^{3+} + \text{H}^+$	K_{21}	2.0×10^{-3}
$2\text{UO}_2^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_2(\text{OH})_2^{2+} + 2\text{H}^+$	K_{22}	2.4×10^{-6}
$3\text{UO}_2^{2+} + 4\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_4^{2+} + 4\text{H}^+$	K_{34}	1.3×10^{-12}
$3\text{UO}_2^{2+} + 5\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_5^+ + 5\text{H}^+$	K_{35}	2.8×10^{-16}
$3\text{UO}_2^{2+} + 7\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_3(\text{OH})_7^- + 7\text{H}^+$	K_{37}	6.3×10^{-33}
$4\text{UO}_2^{2+} + 7\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow (\text{UO}_2)_4(\text{OH})_7^- + 7\text{H}^+$	K_{47}	1.3×10^{-22}
Общее уравнение реакции $\text{M}^{2+} + p\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{M}(\text{OH})_p^{(2-p)} + p\text{H}^+$		
Константа равновесия K_p		
$\text{Pb}^{2+} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{PbOH}^+ + \text{H}^+$	K_1	7.1×10^{-7}
$\text{Pb}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Pb}(\text{OH})_2^0 + 2\text{H}^+$	K_2	1.1×10^{-28}
$\text{Pb}^{2+} + 3\text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Pb}(\text{OH})_3^- + 3\text{H}^+$	K_3	9.9×10^{-29}
Гетерогенные равновесия		
Константа равновесия K_S		
$\text{UO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}_{(\text{т})} \leftrightarrow \text{UO}_2^{2+}_{(\text{р-р})} + 2\text{OH}^-_{(\text{р-р})} + \text{H}_2\text{O}_{(\text{ж})}$		1.9×10^{-22}
$\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_{7(\text{т})} + 3\text{H}_2\text{O}_{(\text{ж})} \leftrightarrow 2\text{Na}^+_{(\text{р-р})} + 2\text{UO}_2^{2+}_{(\text{р-р})} + 6\text{OH}^-_{(\text{р-р})}$		6.6×10^{-57}
$\text{Pb}(\text{OH})_{2(\text{т})} \leftrightarrow \text{Pb}^{2+}_{(\text{р-р})} + 2\text{OH}^-_{(\text{р-р})}$		4.7×10^{-16}

Таблица 4. Термодинамические константы соединений урана(VI) и свинца(II)

Константа	$\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
$-\lg K_S$	76.2 ± 1.2	178.0 ± 1.9
$-\Delta_f G^0$, кДж/моль	435 ± 7	1016 ± 11
$-\Delta_f G^0$, кДж/моль	3070 ± 13	7080 ± 30

элементов, однако, свидетельствуют о меньшей растворимости соединений свинца и урана по сравнению с аналогичными соединениями щелочных и щелочноземельных элементов [36].

Расчетные значения K_S использовали для вычисления функций Гиббса образования исследуемых соединений урана и свинца. Вычисления проводили по следующим уравнениям (10)–(13).

$$\Delta G_{r1}^0 = -RT \ln K_{S1}, \quad (10)$$

$$\Delta G_{r2}^0 = -RT \ln K_{S2}, \quad (11)$$

$$\Delta G_{f1}^0 = \Delta G_f^0(\text{Pb}^{2+}) + 2\Delta G_f^0(\text{UO}_2^{2+}) + 6\Delta G_f^0(\text{OH}^-) - \Delta G_f^0(\text{H}_2\text{O}_{(\text{ж})}) - \Delta G_{r1}^0, \quad (12)$$

$$\Delta G_{f2}^0 = 2\Delta G_f^0(\text{Pb}^{2+}) + 5\Delta G_f^0(\text{UO}_2(\text{OH})_2) + 14\Delta G_f^0(\text{OH}^-) - 4\Delta G_f^0(\text{H}_2\text{O}_{(\text{ж})}) - \Delta G_{r2}^0, \quad (13)$$

где ΔG_f^0 – стандартные функции Гиббса образования ионов или веществ [33–35]; индекс 1 относится к соединению $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, индекс 2 – к $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; ΔG_{r1}^0 и ΔG_{r2}^0 – стандартная функция Гиббса химической реакции (3) или (4).

Расчет кривых растворимости соединений и диаграмм состояния U(VI) и Pb(II) в водных растворах. Расчет кривых растворимости $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ в водных растворах и диаграмм состояния урана (VI) и свинца (II) в гетерогенных водно-солевых системах проводили на основании полученных значений K_s . При вычислении учитывали, что равновесные гетерогенные системы наряду с первичными исследуемыми соединениями могут содержать соединения вторичного происхождения, такие как $\text{UO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{OH})_2$, $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$. Для расчетов была составлена система уравнений, представляющая собой три блока. Первый блок включает уравнения (7), (8), которые учитывают гомогенные равновесия между различными ионными и молекулярными формами урана(VI) и свинца(II) в водных растворах.

Второй блок уравнений представляет собой константы равновесия гетерогенных реакций растворения соединений первичного и вторичного происхождения (табл. 3). В него наряду с уравнением (5) или (6) входят уравнения (14)–(16):

$$K_s(\text{UO}_3 \cdot 2.25\text{H}_2\text{O}) = a(\text{UO}_2^{2+})a(\text{OH}^-)^2, \quad (14)$$

$$K_s(\text{Pb}(\text{OH})_2) = a(\text{Pb}^{2+})a(\text{OH}^-)^2, \quad (15)$$

$$K_s(\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7) = a(\text{Na}^+)^2a(\text{UO}_2^{2+})^2a(\text{OH}^-)^6. \quad (16)$$

Третий блок состоит из уравнений, которые учитывают распределение урана(VI) и свинца(II) между различными компонентами твердой фазы и раствором в равновесной гетерогенной системе (17), (18).

$$y \frac{m^0(\text{PbUOH})}{M(\text{PbUOH})} = c_{\text{Pb}}V + \sum \frac{m_L \omega_{\text{Pb},L}}{M(\text{Pb})}, \quad (17)$$

$$x \frac{m^0(\text{PbUOH})}{M(\text{PbUOH})} = c_{\text{Pb}}V + \sum \frac{m_L \omega_{\text{Pb},L}}{M(\text{Pb})}, \quad (18)$$

где $m^0(\text{PbUOH})$ – масса первичного PbUOH соединения; V – объем исходного раствора HClO_4 , H_2O или NaOH ; M – молярная масса; m_L – масса компонента L твердой фазы; L – PbUOH , $\text{UO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb}(\text{OH})_2$, $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$; $\omega_{\text{U},L}$, $\omega_{\text{Pb},L}$ – массовая доля урана(VI) и свинца(II) в L ; x и y – число атомов свинца и урана в формульной единице исследуемого соединения.

При заданных значениях pH, объемах равновесных растворов и начальной массе исследуемого соединения рассчитывали активности ионов $a(\text{UO}_2^{2+})$, $a(\text{Pb}^{2+})$, общую концентрацию c_{U} , c_{Pb} в растворе и массы соединений первичного и вторичного происхождения m_L , находящихся в равновесной гетерогенной системе. На базе вычисленных параметров строили кривые растворимости и диаграммы состояния урана (VI) и свинца (II) в твердой фазе и насыщенном водном растворе.

На рис. 2 сплошными линиями представлены расчетные зависимости, точками нанесены экспериментальные данные. Из этого рисунка видно достаточно хорошее согласование расчетных кривых с экспериментальными результатами. Так, проведенные расчеты (рис. 2а) подтверждают широкий кислотно-основной интервал существования исследуемых соединений в равновесии с водными растворами, образование соединений вторичного происхождения, таких как $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$ и $\text{Pb}(\text{OH})_2$, а также невозможность превращения одного кристаллического PbUOH -соединения в другое в условиях эксперимента при 25°C. Образование вторичных соединений в сильнощелочной среде можно объяснить их меньшей растворимостью по сравнению с PbUOH -соединениями. Это видно из рис. 3, на котором представлены расчетные зависимости $\lg S$ от pH для соединений урана и свинца первичного и вторичного происхождения, рассчитанные из предположения их химической устойчивости и стехиометрического растворения во всем кислотно-основном интервале. Растворимость $\text{Na}_2\text{U}_2\text{O}_7$ и $\text{Pb}(\text{OH})_2$ в сильнощелочной среде ниже, чем $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, что способствует растворению PbUOH -фаз и образованию менее рас-

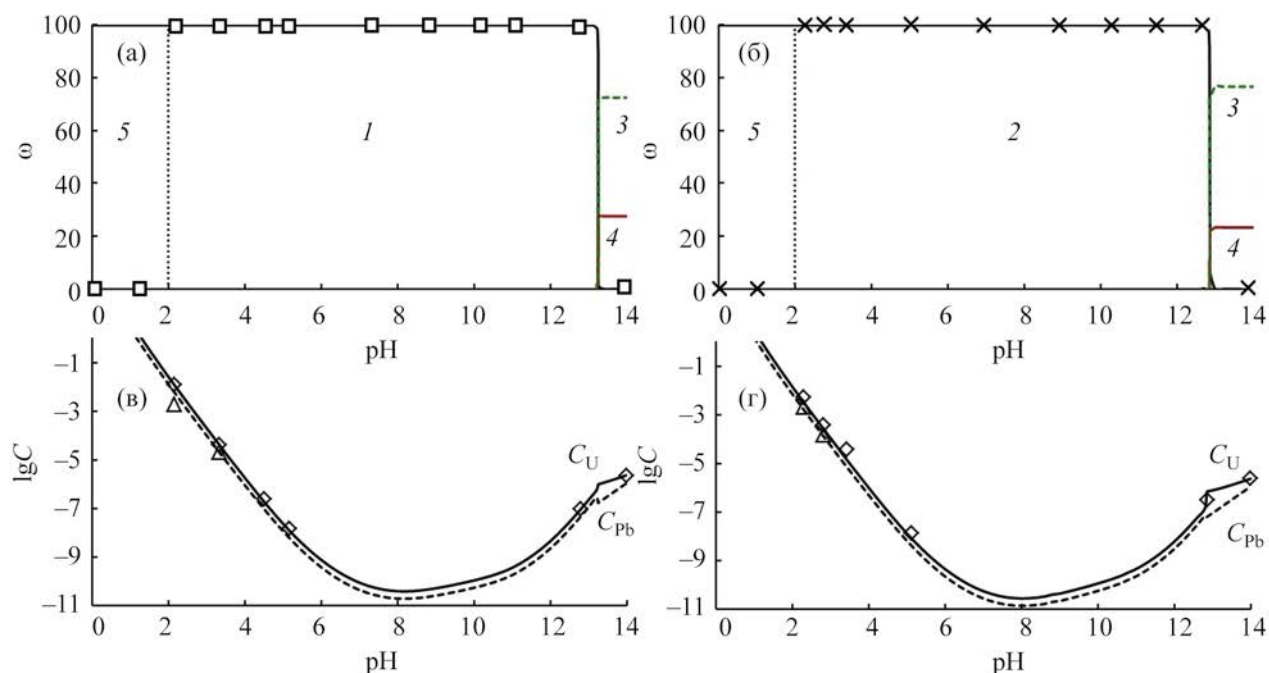


Рис. 2. Состояние равновесных гетерогенных систем $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2] \cdot H_2O_{(к)}$ –водный раствор (а, в) и $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2] \cdot 2H_2O_{(к)}$ –водный раствор (б, г) (расчетные кривые – сплошные линии, экспериментальные значения – точки). (а, б) – зависимость массовой доли ω компонентов донной фазы от кислотности среды: 1 – $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2] \cdot H_2O$, 2 – $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2] \cdot 2H_2O$, 3 – $Na_2U_2O_7$, 4 – $Pb(OH)_2$, 5 – аморфная фаза; (в, г) – зависимость концентраций U(VI) (сплошная линия, ромб), Pb(II) (пунктирная линия, треугольник) в растворе от кислотности среды.

творимых соединений. Из рис. 3 также можно сделать вывод о невозможности образования в исследуемых гетерогенных системах гидратированного оксида урана $UO_3 \cdot 2H_2O$, поскольку его растворимость во всем кислотно-основном интервале

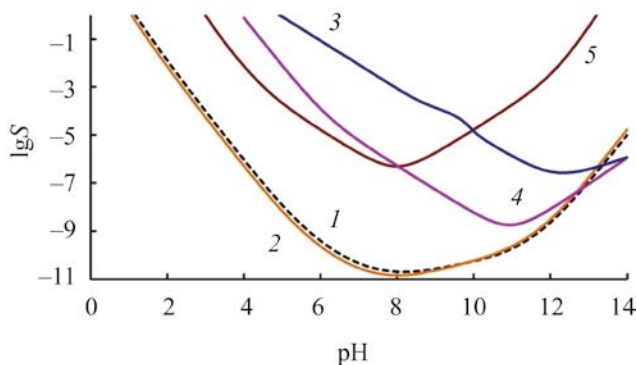


Рис. 3. Расчетные кривые растворимости $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2](H_2O)$ (1), $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2](H_2O)_2$ (2), $Na_2U_2O_7$ (3), $Pb(OH)_2$ (4), $UO_3 \cdot 2H_2O$ (5) (расчет проведен из предположения химической стабильности соединений во всем интервале pH).

выше, чем растворимость $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2] \cdot H_2O$ и $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2] \cdot 2H_2O$. Все эти выводы хорошо согласуются с данными эксперимента.

Из рис. 2б видно, что в интервале кислотности, в котором соединения $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2] \cdot H_2O$ и $Pb_2[(UO_2)_5O_6(OH)_2] \cdot 2H_2O$ сохраняют свою структуру, наблюдается их конгруэнтное растворение. Об этом свидетельствует переход урана и свинца в водную фазу в соотношениях, соответствующих стехиометрии соединений. Отклонение от стехиометрии для $Pb[(UO_2)_2O_2(OH)_2](H_2O)$ при pH 2.15 ($c_U/c_{Pb} = 6$) может быть обусловлено частичным разрушением кристаллической структуры соединения с образованием некоторого количества аморфной фазы вблизи границы устойчивости. Возможными продуктами реакции могут быть аморфные фазы, в которых соотношение $Pb:U > 1:2$.

В сильнощелочной среде, где наблюдается щелочной гидролиз исследуемых соединений, стехиометрическое соотношение c_U и c_{Pb} нарушается.

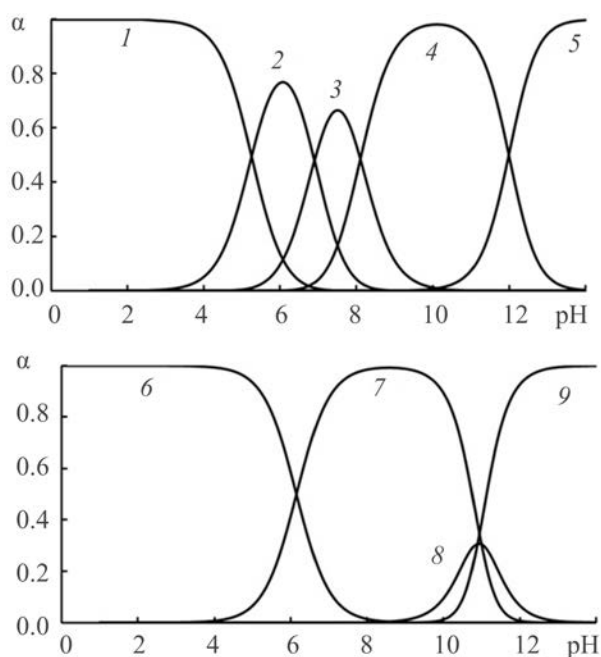


Рис. 4. Диаграммы состояния урана(VI) и свинца(II) в насыщенных водных растворах исследуемых соединений. 1 – UO_2^{2+} , 2 – UO_2OH^+ , 3 – $\text{UO}_2(\text{OH})_2^0$, 4 – $\text{UO}_2(\text{OH})_3^-$, 5 – $\text{UO}_2(\text{OH})_4^{2-}$, 6 – Pb^{2+} , 7 – PbOH^+ , 8 – $\text{Pb}(\text{OH})_2^0$, 9 – $\text{Pb}(\text{OH})_3^-$.

Растворимость $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах существенно изменяется в зависимости от pH водного раствора. Расчеты показывают, что растворимость ($S = c_{\text{U}}/x = c_{\text{Pb}}/y$) исследуемых соединений урана и свинца минимальна в слабощелочной среде и при pH 8 находится на уровне 10^{-11} моль/л. Адекватность полученных значений косвенно подтверждают и экспериментальные данные, свидетельствующие о концентрации урана(VI) и свинца(II) в этих растворах ниже предела обнаружения используемых методик $c_{\text{min}}(\text{U}) = 1 \times 10^{-8}$ М., $c_{\text{min}}(\text{Pb}) = 9 \times 10^{-7}$ М. При этом растворимость исследуемых соединений резко возрастает в присутствии кислоты (10^{-2} М. при pH 2) или щелочи (10^{-7} М. при pH 13), что хорошо согласуется с экспериментальными результатами. Аналогичная тенденция наблюдается и для других УОН-соединений [37, 38]. При одинаковой кислотности растворимости обоих соединений урана и свинца совпадают в пределах порядка.

Диаграммы состояния урана(VI) и свинца(II) в насыщенных водных раство-

рах соединений $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в целом идентичны и в качестве примера на рис. 4 представлены диаграммы для системы $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}_{(\text{к})}$ – водный раствор. Из рис. 4 видно отсутствие в насыщенных водных растворах конденсированных ионно-молекулярных форм урана(VI), что может быть обусловлено низкой растворимостью исследуемых соединений в нейтральной среде, в которой возможно образование таких форм. Это согласуется с отсутствием коллоидных частиц в исследуемых растворах, что установлено нефелометрическим методом.

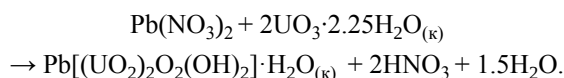
Из диаграмм видно, что при pH 8, при котором наблюдается минимум растворимости в растворе находятся формы урана и свинца с минимальным зарядом, что, наряду с минимальной концентрацией H^+ и OH^- , обеспечивает наименьшее электростатическое взаимодействие компонентов раствора с кристаллической структурой соединения. Увеличение и уменьшение pH приводит к образованию в растворе ионных форм урана и свинца с большим зарядом и увеличению растворимости соединений.

Таким образом, исследовано состояние $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах. Установлено, что оба соединения урана и свинца характеризуются высокой химической устойчивостью, которая проявляется в широких кислотно-основных интервалах существования и низкой растворимости. Показано, что соединения сохраняют свою структуру в равновесии с водным раствором в интервале pH от pH 2 до pH 13. За пределами установленного интервала кристаллическая решетка исследуемых соединений разрушается. Растворимость исследуемых соединений изменяется на несколько порядков в зависимости от кислотности среды. Полученные экспериментальные данные использованы для расчета констант равновесия гетерогенных реакций растворения и моделирования состояния системы в широком интервале pH от 0 до 14.

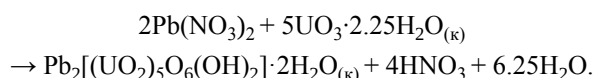
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Исследуемые соедине-

ния урана и свинца синтезировали взаимодействием синтетического аналога скупита $\text{UO}_3 \cdot 2.25\text{H}_2\text{O}$ с водными растворами $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ в мольном соотношении 1:5 в гидротермальных условиях. Фаза $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ была получена путем выдерживания стального герметичного реактора с реакционной смесью в течение 20 ч по следующей реакции:



При синтезе в аналогичных условиях в течение 40 ч была получена фаза $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по реакции:



Образовавшиеся осадки отделяли фильтрованием, промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

Фазовую индивидуальность полученных соединений подтверждали рентгенографически, сравнивая рентгенограммы образцов с известными литературными данными [31, 12]. Массовую долю H_2O в образцах определяли гравиметрическим методом, путем прокаливания соединений массой 0.1–0.2 г при 600°C до постоянной массы. Элементный анализ синтезированных соединений проводили методом рентгенофлуоресцентной спектromетрии после растворения прокаленных образцов в азотной кислоте. Содержание урана и свинца определяли методом градуировочного графика по линиям UL_α и PbL_β . Стандартные растворы готовили растворением UO_3 и $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ в азотной кислоте. Определенное содержание элементов твердой фазы совпадало с теоретическими значениями в пределах относительной погрешности 0.5%.

Исследование состояния соединений $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в водных растворах. Для исследования состояния полученных соединений в водных растворах образцы массой 0.5–1.5 г помещали в пластиковые емкости и заливали водным раствором хлорной кислоты, гидроксида натрия или дистиллированной водой. Содержимое емкостей выдерживали при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$

в течение нескольких месяцев, периодически перемешивали и измеряли значение pH. После установления постоянного значения pH осадок отделяли от раствора центрифугированием, высушивали при комнатной температуре и исследовали методом рентгенофазового анализа. В насыщенных водных растворах определяли содержание урана(VI) и свинца(II) спектрофотометрическими методами. Концентрацию урана(VI) в анализируемых водных растворах устанавливали по поглощению его комплекса с арсеназо III (λ_{max} 650 нм, pH 3) [39]. Анализ водных растворов на содержание Pb(II) проводили по реакции с ксиленоловым оранжевым (λ_{max} 577 нм, pH 5) [40].

Приборы и оборудование. Измерения pH водных растворов проводили с помощью pH-метра pH-410 (Аквион) со стеклянным электродом ЭСК-10601/7. Твердые фазы и насыщенные растворы разделяли на центрифуге ЦЛН-2 при 9000 об/мин. Оптическую плотность окрашенных растворов измеряли с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1650. Интенсивность рассеянного излучения измеряли нефелометром НПМ (Россия). Элементный анализ твердых образцов проводили на рентгенофлуоресцентном энергодисперсионном спектрометре EDX-900 HS Shimadzu. Дифрактограммы исследуемых соединений и равновесных твердых фаз регистрировали на дифрактометре XRD-6000 (Shimadzu, линия CuK_α). Используемые реактивы имели квалификацию ХЧ. Растворы NaOH без CO_2 готовили, как описано в работе [41]. Статистическую обработку результатов и математическое моделирование гетерогенных систем проводили с помощью программного обеспечения Mathcad 2000 Professional.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нипрук Оксана Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4963-4798>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (базовая часть госзадания, проект № FSWR-2023-0025).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang Y., Lu K.T., Zheng R. // Dalton Trans. 2022. Vol. 21. P. 2158. doi 10.1039/d1dt03916d
2. Baker J.R. // Coord. Chem. Rev. 2013. Vol. 266–267. P. 123. doi 10.1016/j.ccr.2013.10.004
3. Sino M.C.A., Grambow B. // Radiochim. Acta. 1994. Vol. 66–67. P. 37. doi 10.1524/ract.1994.6667.s1.37
4. Sowder A.G., Clark S.B., Fjeld R.A. // Radiochim. Acta. 1996. Vol. 74. P. 45. doi 10.1524/ract.1996.74.special-issue.45
5. Sowder A.G., Clark S.B., Fjeld R.A. // Environ. Sci. Technol. 1999. Vol. 33. P. 3552. doi 10.1021/es9901516
6. Brugger J., Krivovichev S.V., Berlepsch P., Meisser N., Ansermet S., Armbruster T. // Am. Mineral. 2004. Vol. 89. P. 339. doi 10.2138/am-2004-2-312
7. Protas J. // Compt. Rend. Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. 1957. Vol. 244. P. 2942.
8. Fleischer M. // Am. Mineral. 1957. Vol. 42. P. 919.
9. Deliens M. // Mineral. Mag. 1977. Vol. 41. P. 51.
10. Burns P.C. // Am. Mineral. 1999. Vol. 84. P. 1661.
11. Plasil J. // Bull. Mineral. Petrolog. 2020. Vol. 28. № 2. P. 322. doi 10.46861/bmp.28.322
12. Piret P., Deliens M., Piret-Meunier J., Germain G. // Bull. Mineral. 1983. Vol. 106. P. 299. doi 10.3406/bulmi.1983.7709
13. Schoep A. // Compt. Rend. de l'Académie des Sciences de Paris. 1921. Vol. 173. P. 1186.
14. Palache C. // Am. Mineral. 1934. Vol. 19. P. 309.
15. Mereiter K. // Tscher. Miner. Petrog. 1979. Vol. 26. P. 279.
16. Taylor J.C., Stuart W.L., Mumme I.A. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1981. Vol. 43. N 10. P. 2419.
17. Čejka J., Muck A., Urbanec Z. // Thermochim. Acta. 1985. Vol. 93. P. 637. doi 10.1016/0040-6031(85)85160-1
18. Li Y., Burns P.C. // Can. Mineral. 2000. Vol. 38. P. 727.
19. Schindler M., Mandaliev P., Hawthorne F.C., Putnis A. // Can. Mineral. 2006. Vol. 44. P. 415.
20. Frost R.L., Čejka J., Ayoko G.A., Weier M.L. // Polyhedron. 2007. Vol. 26. P. 3724. doi 10.1016/j.poly.2007.04.023
21. Frost R.L., Čejka J., Weier M.L. // J. Raman Spectrosc. 2007. Vol. 38. P. 460. doi 10.1002/jrs.1669
22. Burns P.C., Hanchar J.M. // Can. Mineral. 1999. Vol. 37. P. 1483.
23. Piret P. // Bull. Mineral. 1985. Vol. 108. P. 659. doi 10.3406/bulmi.1985.7882
24. Li Y., Burns P.C. // Can. Mineral. 2000. Vol. 38. P. 737.
25. Schindler M., Hawthorne F.C. // Can. Mineral. 2007. Vol. 45. P. 963. doi 10.2113/gscanmin.45.4.963
26. Li Y., Burns P.C. // Can. Mineral. 2000. Vol. 38. P. 1433.
27. Burns P.C. // Am. Mineral. 1997. Vol. 82. P. 1176.
28. Bartlett J.R., Cooney R.P. // J. Mol. Struct. 1989. Vol. 193. P. 295.
29. Vochten R., Haverbeke L. // Mineral. Petrol. 1990. Vol. 43. P. 65.
30. Navrotsky A., Shvareva T., Guo X., Rock P.A. In: Mineralogical Association of Canada Short. Winnipeg MB, 2013. Ch. 4. P. 1.
31. Чернооруков Н.Г., Хунрук О.В., Абражеев Р.В., Чаплиева К.А. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 9. С. 1414.; Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Abrazheev R.V., Chaplieva K.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 9. P. 1987. doi 10.1134/S1070363216090024
32. Ковба Л.М. // Радиохимия. 1972. Т. 14. С. 727.
33. Guillaumont R., Fanghänel T., Fuger J., Grenthe I., Neck V., Palmer D.A., Rand M.H. Update on the Chemical Thermodynamics of Uranium, Neptunium, and Plutonium. Amsterdam: Elsevier, 2003. 918 p.
34. Grenthe I., Fuger J., Koning R., Konings R.J.M., Lemire R.J., Muller A.B., Nguyen-Trung C., Wanner H. Chemical thermodynamics of uranium. Amsterdam: North-Holland, 2004. 715 p.
35. Термические константы веществ / Под ред. В.П. Глушко. М.: АН СССР, 1965–1981. Вып. I–X.
36. Gorman-Lewis D., Burns P.C., Fein J.B. // J. Chem. Thermodyn. 2008. Vol. 40. P. 335. doi 10.1016/j.jct.2007.12.004
37. Nipruk O.V., Chernorukov N.G., Chaplieva K.A. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2017. Vol. 314 (2). P. 1405. doi 10.1007/s10967-017-5462-0
38. Chernorukov N.G., Nipruk O.V., Klinshova K.A., Tumaeva O.N., Sokolov D.V. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. T 22. P. 9922. doi 10.1039/D1NJ01414E
39. Марков В.К., Верный Е.А., Виноградов А.В., Елинсон С.В., Клыгин А.Е., Моисеев И.В. Уран. Методы его определения. М.: Атомиздат, 1964. 502 с.
40. Полянский Н.Г. Аналитическая химия элементов. Свинец. М.: Наука, 1986. 357 с.
41. Киселева Е.К., Сусленикова В.М. Справочное руководство по приготовлению титрованных растворов и установке их титров. Л.: Типолитография ЛКВВИА им. А. Ф. Можайского, 1959. 197 с.

Chemical Stability of $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ and $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ Compounds in Aqueous Solutions

O. V. Nipruk^{a,*}, K. A. Klinshova^a, G. N. Chernorukov^a, A. A. Denisova^a, and R. V. Abrazheev^a

^a Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod, 603022 Russia

*e-mail: nipruk@yandex.ru, nipruk@chem.unn.ru

Received August 29, 2023; revised September 24, 2023; accepted September 25, 2023

The chemical stability of $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ and $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$ compounds in aqueous solutions was studied. The acid-base boundaries of the existence of these compounds in aqueous solutions were established, the hydrolysis products were identified, and the solubility was determined. Based on the data obtained, the equilibrium constants of dissolution reactions, the Gibbs functions of the formation and dissolution of $\text{Pb}[(\text{UO}_2)_2\text{O}_2(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})$ and $\text{Pb}_2[(\text{UO}_2)_5\text{O}_6(\text{OH})_2](\text{H}_2\text{O})_2$, were calculated, the solubility curves of the compounds under study, and the phase diagrams of U(VI) and Pb(II) in saturated aqueous solutions and in equilibrium solid phases were calculated.

Keywords: uranium, lead, PbUOH compounds, aqueous solution, solubility, solubility product

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ КРИСТАЛЛИЗАЦИИ СТЕКОЛ НА ПРОВОДИМОСТЬ СТЕКЛОКЕРАМИКИ



© 2023 г. Е. С. Кузнецова¹, С. В. Першина^{1,*}, Т. А. Кузнецова¹

¹ Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук,
ул. Академическая 20, Екатеринбург, 620137 Россия

*e-mail: svpershina_86@mail.ru

Поступило в редакцию 1 августа 2023 г.

После доработки 8 сентября 2023 г.

Принято к печати 11 сентября 2023 г.

Получены образцы стеклокерамики системы $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ ($x = 0\text{--}0.1$) путем направленной кристаллизации стекол. Определены температуры стеклования, начала и пика кристаллизации методом дифференциально-сканирующей калориметрии. Фазовый состав стеклокерамики установлен методом рентгенофазового анализа. Электропроводность изучена с помощью электрохимического импеданса. На основе полученных данных, установлена область гомогенности твердых растворов и выявлены оптимальные условия получения стеклокерамики, допированной SiO_2 . Наибольшей литий-ионной проводимостью при комнатной температуре (4.55×10^{-4} См/см) обладал состав при $x = 0.02$, закристаллизованный при 750°C со скоростью нагрева 3 град/мин в течение 2 ч.

Ключевые слова: полностью твердофазный аккумулятор, стекло, стеклокерамика, структура NASICON, литий-ионная проводимость

DOI: 10.31857/S0044460X23100116, **EDN:** PMUEWK

Полностью твердофазные литий-ионные аккумуляторы набирают популярность ввиду безопасной эксплуатации и возможности использования высоковольтных электродных материалов [1–3]. Так, за счет своей термической стабильности и относительно высокой электропроводности твердые электролиты способны частично или полностью заменить жидкие электролиты [1, 4]. В качестве оксидных твердых электролитов с относительно высокой электропроводностью в области комнатных температур используются следующие неорганические материалы: гранатового типа, например, $\text{Li}_x\text{La}_2\text{M}_3\text{O}_{12}$ ($\text{M} = \text{Zr}, \text{Ta}, \text{Nb}$), перовскитного типа ($\text{Li}_{3x}\text{La}_{2/3-x}\text{TiO}_3$), типа NASICON, в частности $\text{Li}_{1+x}\text{Al}_x\text{Ge}_{2-x}(\text{PO}_4)_3$ или сокращенно LAGP [1, 2, 5]. Интерес к кристаллическим и стеклокерамическим материалам семейства LAGP с NASICON-подобной структурой обусловлен не только высокой ионной проводимостью на уровне

10^{-4} См/см при комнатной температуре, но и химической устойчивостью к металлическому литиевому аноду [6, 7]. В литературе представлены различные способы повышения как химической стабильности LAGP при длительной эксплуатации, так и электропроводности для достижения высокой плотности энергии. В частности, допирование SiO_2 стеклокерамики LAGP приводит к росту электропроводности [8].

Авторы [9] изучили свойства LAGP в зависимости от способа синтеза: спекание порошка и кристаллизация объемного образца стекла. Обнаружено, что стеклокерамика, полученная путем направленной кристаллизации монолитного стекла, имеет более высокую электропроводность, теплопроводность и значения плотности по сравнению с отожженными прессованными образцами при одинаковых условиях термообработки. Авторы [10] установили, что наибольшая проводимость

(2.25×10^{-3} См/см при комнатной температуре) и наименьшая энергия активации проводимости (27.98 кДж/моль) достигается для стеклокерамического образца LAGP, закристаллизованного при 825°C в течение 8 ч. Однако в работе [4] показано, что значения общей литий-ионной проводимости LAGP на уровне 10^{-3} См/см при комнатной температуре, представленные в работах [10–12], являются сильно завышенными из-за некорректной обработки спектров импеданса.

Высокопроводящими представителями со структурой NASICON также являются твердые электролиты на основе титанофосфата лития [1, 13–15]. В частности, стеклокерамика $\text{Li}_{1.3}\text{Al}_{0.3}\text{Ge}_{0.7}\text{Ti}_{1.4}(\text{PO}_4)_3$ показывает высокую электропроводность в области комнатных температур ($\sim 10^{-3}$ См/см) и обладает хорошей водостойкостью [14], но ее недостатком является электрохимическая нестабильность [15, 16]. Так, при циклировании ячейки, т. е. в процессе эксплуатации твердого электролита в источнике тока, ион Ti^{4+} восстанавливается до Ti^{3+} (около 2.5 В) [15]. Авторы [17] исследовали влияние B_2O_3 на физико-химические свойства стеклокерамического электролита $\text{Li}_{1.4}\text{Al}_{0.4}\text{Ge}_{0.4}\text{Ti}_{1.4}(\text{PO}_4)_3$, полученного разными способами (методом спекания порошка и термообработкой объемных образцов). Показано, что введение 0.05 мас% B_2O_3 оказывает положительное влияние на электропроводность стеклокерамики, но при этом термообработка объемных образцов предпочтительнее. Наибольшая проводимость при комнатной температуре составляла 3.9×10^{-4} См/см при наименьшей энергии активации проводимости 27.4 кДж/моль [17].

Влияние дополнительных стеклообразователей, таких как SiO_2 , который имеет меньшую гигроскопичность и более высокую химическую стабильность по сравнению с P_2O_5 , на ключевые свойства стеклокерамики LAGP сообщались в работе [18]. Изучено влияние SiO_2 на фазовую эволюцию, микроструктуру и электропроводность стеклокерамики LAGP. Стекла с разным содержанием SiO_2 синтезировали, а затем методом направленной кристаллизации объемного стекла получали стеклокерамику двух составов – $\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_{2.9}\text{Si}_{0.1}\text{O}_{12}$ (LAGP1) и $\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_{2.5}\text{Si}_{0.5}\text{O}_{12}$ (LAGP2). Обнаружено, что LAGP1 обладает более высокой проводимостью

при комнатной температуре (2.45×10^{-4} См/см) по сравнению с LAGP2 (8.95×10^{-6} См/см). Однако было исследовано только два состава (LAGP1 и LAGP2) при одинаковых условиях кристаллизации. Ранее нами были изучены электрические свойства стекол системы $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ при варьировании x от 0 до 0.5 и обнаружено положительное влияние добавки оксида кремния на литий-ионную проводимость стекол в данном диапазоне x [19]. Систематических исследований по влиянию частичного замещения ионов P^{5+} на ионы Si^{4+} в LAGP не проводилось.

В настоящей статье представлены результаты подбора оптимальных условий кристаллизации стекол для получения стеклокерамических электролитов серии $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ ($x = 0–0.1$) с наибольшей электропроводностью при варьировании температуры, времени выдержки, а также скорости нагрева.

Величина литий-ионной проводимости стеклокерамики существенным образом зависит от условий кристаллизации базовых стекол, поэтому первоначально были определены характеристические температуры, такие как температура стеклования (T_g), температуры начала (T_c) и пика кристаллизации (T_p) при разных скоростях нагрева методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Обнаружено, что значения характеристических температур увеличиваются при повышении скорости съемки, о чем подробнее описано в работе [19]. При одинаковой скорости съемки увеличение содержания допанта приводит к уменьшению T_g от 523.4 ($x = 0$) до 513.3°C ($x = 0.1$), что связано с замещением связей P–O (589 кДж/моль) [20] на Si–O (452 кДж/моль) [21] с более низкой энтальпией связи. Значение T_p увеличивается с 634.5 до 642.9°C с ростом содержания x от 0 до 0.1. Как видно на рис. 1, термическая стабильность стекол, определяемая как параметр $T_c - T_g$, повышается при введении оксида кремния.

Энергия активации кристаллизации (E_c) стекол по неизотермической модели вычислена согласно уравнению Киссинджера (1).

$$\ln\left(\frac{\beta}{T_p^2}\right) = -\left(\frac{E_c}{RT_p}\right) + \text{const}, \quad (1)$$

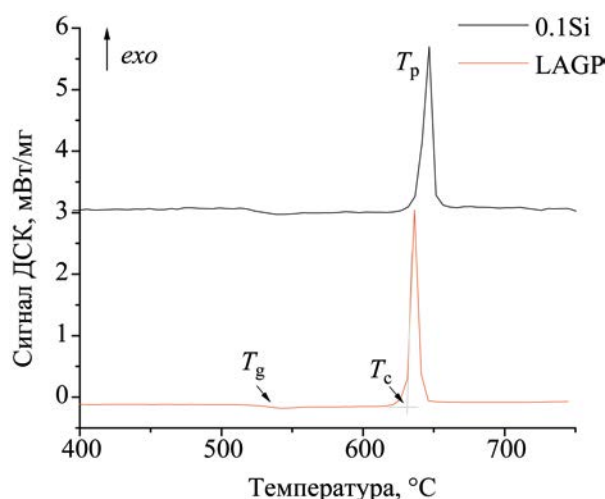


Рис. 1. ДСК-кривые стекла $\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_3\text{O}_{12}$ (LAGP) и $\text{Li}_{1.6}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.1}\text{P}_{2.9}\text{O}_{12}$ (0.1 Si) при скорости нагрева 10 град/мин.

где T_p – температура пика кристаллизации; R – универсальная газовая постоянная; β – скорость нагрева.

Наклон кривой, построенной согласно уравнению (1), дает значение энергии активации кристаллизации E_c [22]. Установлено, что процесс кристаллизации при введении оксида кремния становится легче за счет значительного уменьшения энергии активации кристаллизации от 400 до 263.5 кДж/моль.

Все образцы стекол были термообработаны при температурах выше T_p для того, чтобы стеклофаза полностью закристаллизовалась. Для установления наличия или отсутствия остаточной стеклофазы в образцах, были сняты ДСК-кривые полученной стеклокерамики до 750 °C. Экзотермических пиков кристаллизации не обнаружено, на основании чего, можно судить о полном переходе стеклофазы в кристаллическую. На рис. 2 представлены порошковые дифрактограммы стеклокерамики системы $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$. Согласно данным РФА, образцы с содержанием допанта $x \leq 0.1$ являются однофазными. Полученные электролиты индексируются как гексагональная структура с про-

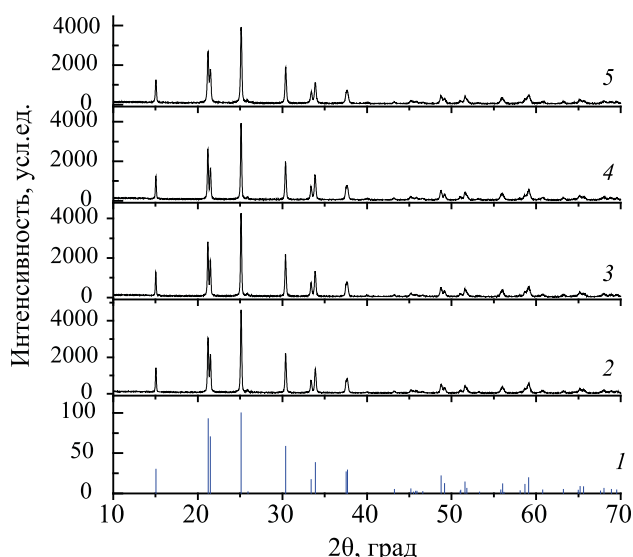


Рис. 2. Штрих-рентгенограмма $\text{LiGe}_2(\text{PO}_4)_3$ (1) и рентгенограммы стеклокерамики $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$, закристаллизованной при 750 °C в течение 2 ч, снятые при комнатной температуре при $x = 0$ (2), 0.02 (3), 0.04 (4), 0.1 (5).

странственной группой $R\text{-}3c$. Ионы Al^{3+} (r_i 0.535 Å [6, 23–25]) и Si^{4+} (r_i 0.26 Å [26]) внедряются в структуру NASICON с образованием твердых растворов на основе $\text{LiGe}_2(\text{PO}_4)_3$, частично замещая ионы с близким радиусом Ge^{4+} (r_i 0.53 Å [24, 25]) и P^{5+} (r_i 0.53 Å [26]) соответственно.

На рис. 3 представлены типичные спектры импеданса для полученных образцов при разных температурах съемки. Профили спектров импеданса подобных материалов состоят из двух полуокружностей и луча в низкочастотной области. Первая полуокружность, выходящая из начала координат, соответствует объемному сопротивлению, вторая полуокружность соответствует сопротивлению границ зерен [27], а низкочастотный луч связан с электродной поляризацией, т. е. блокированием ионов Li^+ на металлических электродах, что находит подтверждение в работе [11]. Поскольку металлические электроды из Ga-Ag не являются поставщиком лития, то луч поляризации отчетливо виден на спектрах импеданса. Зачастую невозможно корректно разделить объемное и зернограничное сопротивление по спектрам импеданса проводников семейства NASICON при температу-

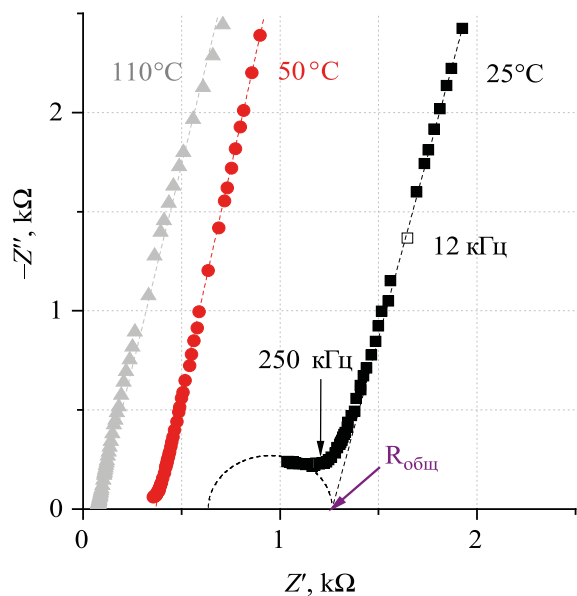


Рис. 3. Спектры импеданса стеклокерамики $\text{Li}_{1.6}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.1}\text{P}_{2.9}\text{O}_{12}$ при разных температурах съемки.

рах выше 25°C, поэтому было определено только общее сопротивление, как показано на рис. 3. Для изучения вклада объема и границ зерен в процесс проводимости подобных материалов проводят измерения в области отрицательных температур [11, 25, 28]. С учетом геометрии образцов была рассчитана удельная электропроводность стеклокерамики при различных температурах и построены температурные зависимости проводимости в координатах Аррениуса (рис. 4). Ранее было установлено, что наибольшая проводимость у недопированной стеклокерамики LAGP наблюдается при условиях кристаллизации: 820°C, 2 ч, 3 град/мин [24, 29], поэтому первоначально была получена серия стеклокерамических образцов с разным содержанием x при аналогичных условиях кристаллизации. Температурные зависимости проводимости стеклокерамики подчиняются уравнению прямой, что указывает на отсутствие фазовых переходов в исследуемом температурном интервале

Таблица 1. Сопоставление общей проводимости при комнатной температуре (σ) и энергии активации проводимости (E_a) стеклокерамики на основе LAGP

Состав	Температура кристаллизации, °C	Скорость нагрева, град/мин	Время выдержки, ч	σ , См/см	E_a , кДж/моль	Ссылка
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}(\text{PO}_4)_3$	750	—	2	2.7×10^{-4} (25°C)	39.5 ± 1.9	[4]
$\text{Li}_{1.4}\text{Al}_{0.4}\text{Ge}_{0.4}\text{Ti}_{1.4}(\text{PO}_4)_3 + 0.05 \text{ мас\% B}_2\text{O}_3$	950	—	10	3.9×10^{-4} (20°C)	27.4 ± 0.3	[17]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}(\text{PO}_4)_3$	820	3	8	3.9×10^{-4} (25°C)	33.5 ± 0.4	[28]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}(\text{PO}_4)_3$	850	—	8	4.1×10^{-3} (26°C)	29.8	[25]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.4}\text{Cr}_{0.1}\text{Ge}_{1.5}(\text{PO}_4)_3$	850	—	8	6.65×10^{-3} (26°C)	28.2	[25]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_{2.9}\text{Si}_{0.1}\text{O}_{12}$	750	—	1	2.45×10^{-4}	41.5	[18]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_{2.9}\text{Si}_{0.1}\text{O}_{12}$	750	3	2	2.96×10^{-4} (25°C)	34.7 ± 0.4	[18]
$\text{Li}_{1.5}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{P}_{2.5}\text{Si}_{0.5}\text{O}_{12}$	700	—	2	8.95×10^{-6}	46.3	
	700	—	—	3.41×10^{-4} (25°C)	34.8 ± 0.3	
	750	3	2	4.55×10^{-4} (25°C)	33.5 ± 0.5	
	820	—	—	2.83×10^{-4} (25°C)	34.4 ± 0.5	
	—	1	—	3.05×10^{-4} (25°C)	34.1 ± 0.5	
$\text{Li}_{1.52}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.02}\text{P}_{2.98}\text{O}_{12}$	750	5	2	3.26×10^{-4} (25°C)	34.9 ± 0.3	
	—	8	—	3.37×10^{-4} (25°C)	34.1 ± 0.6	
	750	3	8	3.08×10^{-4} (25°C)	33.9 ± 0.6	[18]
	—	—	12	3.00×10^{-4} (25°C)	34.1 ± 0.1	

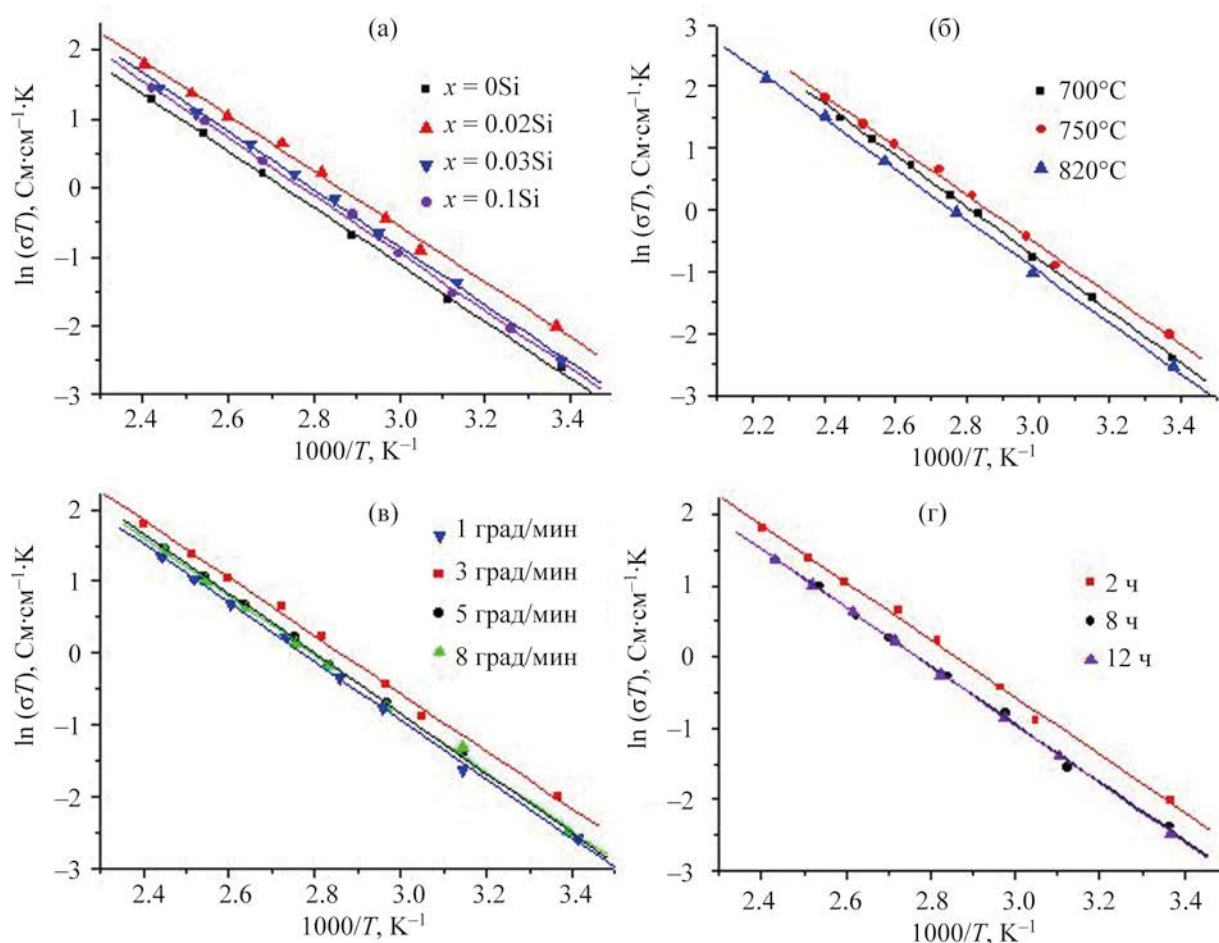


Рис. 4. Температурные зависимости проводимости стеклокерамики $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ при варьировании содержания допанта (а), стеклокерамики $\text{Li}_{1.52}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.02}\text{P}_{2.98}\text{O}_{12}$, закристаллизованной при разных температурах (б), скорости нагрева (в) и времени выдержки (г).

(рис. 4а). Стоит отметить, что электропроводность кремнийсодержащих твердых электролитов выше недопированного LAGP. Сравнение электропроводности составов с разным содержанием оксида кремния показывает, что состав при $x = 0.02$ обладает наибольшей величиной проводимости в исследуемом концентрационном интервале (рис. 4а, табл. 1). После выявления высокопроводящего состава, были определены оптимальные условия кристаллизации для получения электролита с улучшенными функциональными свойствами. Так, стеклокерамика $\text{Li}_{1.52}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.02}\text{P}_{2.98}\text{O}_{12}$, закристаллизованная при 750°C в течение 2 ч со скоростью нагрева 3 град/мин показывает литий-ионную проводимость $4.55 \times 10^{-4} \text{ См/см}$

при комнатной температуре по сравнению с $2 \times 10^{-4} \text{ См/см}$ для недопированного состава LAGP при аналогичных условиях кристаллизации [4]. По углу наклона прямой (б) в координатах $\ln(\sigma T) - 1000/T$ находили энергию активации проводимости (E_a) по формуле (2).

$$E_a = -Rb, \quad (2)$$

где R – универсальная газовая постоянная. Для определения коэффициентов a и b использовали метод наименьших квадратов.

Энергии активации всех исследуемых составов находятся в диапазоне 33–35 кДж/моль (табл. 1), что хорошо согласуется с приведенными в литературе значениями для аналогичных

систем [24, 28]. Стоит отметить, что наименьшее значение E_a (33.5 ± 0.5 кДж/моль) у состава $\text{Li}_{1.52}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_{0.02}\text{P}_{2.98}\text{O}_{12}$, обладающего наибольшей проводимостью. В табл. 1 представлены значения проводимости и E_a исследуемой стеклокерамики в сравнении с литературными данными для проводников семейства LAGP. Стоит отметить, что проводимость синтезированной стеклокерамики превышает проводимость керамического электролита одинакового состава, который также является однофазным [30, 31]. Таким образом, модифицированная стеклокерамика обладает приемлемыми величинами литий-ионной проводимости и может быть рекомендована в качестве твердого электролита для полностью твердофазных источников тока.

Таким образом, в ходе исследования определен фазовый состав стеклокерамики и установлено, что образцы с малым содержанием оксида кремния (до $x = 0.1$) являются однофазными. Установлено влияние параметров кристаллизации на литий-ионную проводимость стеклокерамических электролитов $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ со структурой NASICON. Обнаружено, что состав с $x = 0.02$, закристаллизованный при 750°C со скоростью нагрева 3 град/мин и выдержкой при максимальной температуре в течение 2 ч, обладает наибольшими значениями проводимости во всем исследуемом температурном диапазоне с энергией активации проводимости 33.5 ± 0.5 кДж/моль. Проводимость данного состава при комнатной температуре составила 4.55×10^{-4} См/см, что является достаточно высокой для семейства проводников на основе герmanoфосфата-лития. Полученная кремний-допированная стеклокерамика может быть рекомендована в качестве твердого электролита для полностью твердофазных источников тока.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Стеклокерамические образцы серии $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ ($x = 0, 0.02, 0.03, 0.04, 0.06, 0.1$) получены направленной кристаллизацией объемных стекол соответствующих составов. Базовые стекла получены традиционным методом закаливания расплава с последующим отжигом. Исходные реактивы, такие как Li_2CO_3 (>99.4%), Al_2O_3 (>99.9%), GeO_2 (>99.9%), SiO_2 (>99.0%) и $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ($\geq 98.0\%$), в необходимых пропорциях

смешивали, затем постепенно нагревали до 500°C , а после плавил в Pt-тигле при 1250°C на воздухе в течение 1 ч. Отжиг образцов проводили при 490°C , т. е. ниже температуры стеклования, которая была определена экспериментально по данным ДСК. Кристаллизацию стекол проводили при разных температурах (700, 750 и 820°C), скоростях нагрева (1, 3, 5 и 8 град/мин) и времени выдержки (2, 8 и 12 ч). Характеристические температуры стекол определены методом ДСК на синхронном термическом анализаторе STA 449 F1 Jupiter (NETZSCH, Германия) в диапазоне температур от 35 до 750°C . Образцы помещали в Pt-тигли с крышками и проводили измерения при разных скоростях съемки (3, 5, 10, 15 и 25 град/мин). Измерительную ячейку продували воздухом со скоростью 20 мл/мин. Полученные данные были обработаны с помощью программного обеспечения NETZSCH Proteus. Для уточнения фазового состава и структуры стеклокерамики использовали метод рентгенофазового анализа, который проводили на дифрактометре Rigaku D-MAX-2200V (RIGAKU, Япония) в медном K_α -излучении (λ 1.5418 Å) в интервале углов $2\theta = 10\text{--}70^\circ$ с угловой скоростью сканирования 3 град/мин. Электропроводность исследуемых образцов измеряли на переменном токе в двухэлектродной ячейке с серебряными токоотводами в диапазоне частот от 1 МГц до 25 Гц на потенциостате-гальваностате Elins P-5X. Съемку спектров импеданса стеклокерамики осуществляли в диапазоне температур 25– 115°C . Для электрохимических измерений синтезированные образцы были отполированы и покрыты Ga-Ag пастой с обеих сторон.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецова Елена Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0009-0004-9827-8816>

Першина Светлана Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0345-4978>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-01099) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Состав вещества» Института высокотемпературной электрохимии УрО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang Q., Deng N., Zhao Y., Gao L., Cheng B., Kang W. // Chem. Eng. J. 2023. Vol. 451. Article no. 138532. doi 10.1016/j.cej.2022.138532
2. Zhang Z., Shao Y., Lotsch B., Hu Y.-S., Li H., Janek J., Nazar L.F., Nan C.-W., Maier J., Armand M., Chen L. // Energy Environ. Sci. 2018. Vol. 11. P. 1945. doi 10.1039/C8EE01053F
3. Sun C., Liu J., Gong Y., Wilkinson D.P., Zhang J. // Nano Energy. 2017. Vol. 33. P. 363. doi 10.1016/j.nanoen.2017.01.028
4. Mariappan C.R., Yada C., Rosciano F., Roling B. // J. Power Sour. 2011. Vol. 196. P. 6456. doi 10.1016/j.jpowsour.2011.03.065
5. Knauth P. // Solid State Ionics. 2009. Vol. 180. P. 14. doi 10.1016/j.ssi.2009.03.022
6. Fu J. // Solid State Ionics. 1997. Vol. 104. P. 191. doi 10.1016/S0167-2738(97)00434-7
7. DeWees R., Wang H. // ChemSusChem. 2019. Vol. 12. P. 3713. doi 10.1002/cssc.201900725
8. Fu J. // J. Am. Ceram. Soc. 1997. Vol. 80. P. 1901. doi 10.1111/j.1151-2916.1997.tb03070.x
9. Cui Y., Mahmoud M.M., Rohde M., Ziebert C., Seifert H.J. // Solid State Ionics. 2016. Vol. 289. P. 125. doi 10.1016/j.ssi.2016.03.007
10. Zhu Y., Zhang Y., Lu L. // J. Power Sour. 2015. Vol. 290. P. 123. doi 10.1016/j.jpowsour.2015.04.170
11. Thokchom J.S., Kumar B. // J. Power Sour. 2008. Vol. 185. P. 480. doi 10.1016/j.jpowsour.2008.07.009
12. Thokchom J.S., Kumar B. // J. Power Sour. 2010. Vol. 195. P. 2870. doi 10.1016/j.jpowsour.2009.11.037
13. Xiao W., Wang J., Fan L., Zhang J., Li X. // Energy Stor. Mater. 2019. Vol. 19. P. 379. doi 10.1016/j.ensm.2018.10.012
14. Fu J. // Solid State Ionics. 1997. Vol. 96. P. 195. doi 10.1016/S0167-2738(97)00018-0
15. Hartmann P., Leichtweiss T., Busche M.R., Schneider M., Reich M., Sann J., Adelhelm P., Janek J. // J. Phys. Chem. (C). 2013. Vol. 117. P. 21064. doi 10.1021/jp4051275
16. Imanishi N., Hasegawa S., Zhang T., Hirano A., Takeda Y., Yamamoto O. // J. Power Sour. 2008. Vol. 185. P. 1392. doi 10.1016/j.jpowsour.2008.07.080
17. Saffirio S., Falco M., Appetecchi G.B., Smeacetto F., Gerbaldi C. // J. Eur. Ceram. Soc. 2022. Vol. 42. P. 1023. doi 10.1016/j.jeurceramsoc.2021.11.014
18. Das A., Goswami M., Krishnan M. // Ceram. Int. 2018. Vol. 44. N 11. P. 13373. doi 10.1016/j.ceramint.2018.04.172
19. Pershina S.V., Kuznetsov T.A., Vovkotrub E.G., Belyakov S.A., Kuznetsova E.S. // Membranes. 2022. Vol. 12. N 12. P. 1245. doi 10.3390/membranes12121245
20. Kilic G., Ilik E., Mahmoud K.A., El-Agawany F.I., Alomairy S., Rammah Y.S. // Appl. Phys. (A). 2021. Vol. 127. P. 265. doi 10.1007/s00339-021-04409-9
21. Dubois G., Volksen W., Magbitang T., Miller R.D., Gage D.M., Dauskardt R.H. // Adv. Mater. 2007. Vol. 19. P. 3989. doi 10.1002/adma.200701193
22. Das A., Dixit A., Goswami M., Mythili R., Hajra R.N. // DAE Solid State Physics Symposium. 2017. P. 140022-1. doi 10.1063/1.5029153
23. Сабиров Б.Х. // ЖСХ. 2017. Т. 58. № 1. С. 194. doi 10.15372/JSC20170125; Sabirov V.K. // J. Struct. Chem. 2017. Vol. 58. P. 183. doi 10.1134/S0022476617010255
24. Pershina S.V., Antonov B.D., Farlenkov A.S., Vovkotrub E.G. // J. Alloys Compd. 2020. Vol. 835. P. 155281. doi 10.1016/j.jallcom.2020.155281
25. Illbeigi M., Fazlali A., Kazazi M., Mohammadi A.H. // Solid State Ionics. 2016. Vol. 289. P. 180. doi 10.1016/j.ssi.2016.03.012
26. Sun Y., Suzuki K., Hori S., Hirayama M., Kanno R. // Chem. Mater. 2017. Vol. 29. P. 5858. doi 10.1021/acs.chemmater.7b00886
27. Kotobuki M., Hanc E., Yan B., Molenda J., Lu L. // Ceram. Int. 2017. Vol. 43. P. 12616. doi 10.1016/j.ceramint.2017.06.140
28. Thokchom J.S., Kumar B. // J. Am. Ceram. Soc. 2007. Vol. 90. № 2. P. 462. doi 10.1111/j.1551-2916.2006.01446.x
29. Pershina S.V., Pankratov A.A., Vovkotrub E.G., Antonov B.D. // Ionics. 2019. Vol. 25. P. 4713. doi 10.1007/s11581-019-03021-5
30. Кунишина Г.Б., Бочарова И.В., Иваненко В.И. // Неорг. матер. 2020. Т. 56. № 2. С. 214. doi 10.31857/S0002337X20020086; Kunshina G.B., Bocharova I.V., Ivanenko V.I. // Inorg. Mater. 2020. Vol. 56. N 2. P. 204. doi 10.1134/S0020168520020089
31. Бочарова И.В., Кунишина Г.Б. // Тр. Кольск. научн. центра РАН. Сер. Техн. науки. 2022. Т. 13. № 1. С. 26. doi 10.37614/2949-1215.2022.13.1.004

Effect of Glass Crystallization Parameters on Conductivity of $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ Glass-Ceramics

E. S. Kuznetsova^a, S. V. Pershina^{a,*}, and T. A. Kuznetsova^a

^a *Institute of High Temperature Electrochemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620137 Russia*

**e-mail: svpershina_86@mail.ru*

Received August 1, 2023; revised September 8, 2023; accepted September 11, 2023

Glass-ceramic samples of the $\text{Li}_{1.5+x}\text{Al}_{0.5}\text{Ge}_{1.5}\text{Si}_x\text{P}_{3-x}\text{O}_{12}$ system ($x = 0\text{--}0.1$) were obtained by directional crystallization of glasses. The glass transition, onset and peak temperatures of crystallization were determined using differential scanning calorimetry. The phase composition of glass-ceramics was determined by X-ray phase analysis. Electrical conductivity is studied using electrochemical impedance. Based on the data obtained, the homogeneity region of solid solutions was established and the optimal conditions for producing SiO_2 -doped glass-ceramics were identified. The composition with $x = 0.02$, crystallized at 750°C with a heating rate of 3 deg/min for 2 h, had the highest lithium-ion conductivity at room temperature ($4.55 \times 10^{-4}\text{ S/cm}$).

Keywords: all-solid-phase battery, glass, glass-ceramic, NASICON structure, lithium-ion conductivity