

ISSN 0044-460X

Том 93, Номер 12

Декабрь 2023



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 12, 2023

О- и N-ацилирование при содействии фосфорного ангидрида. Первые примеры <i>Ю. М. Шафран, Т. А. Поспелова</i>	1807
Синтез анилидов 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащих карбоксиметоксигруппу в анилиновом фрагменте <i>В. Г. Дударев, М. И. Васендин, А. В. Москвин, Д. С. Лисовский, Н. В. Колотилова, Б. Ю. Лалаев</i>	1822
Окисление 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов гексацианоферратом(III) калия: синтез и молекулярный докинг бис(пирид-2-ил)дисульфидов <i>П. Г. Дахно, В. К. Киндон, К. В. Гордеев, И. А. Циммер, В. В. Доценко, А. З. Темердашев, В. К. Василин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>	1833
Синтез азольных производных 1,2,3-дитиазол-5-иминов и изучение их фунгицидной активности <i>Г. В. Цаплин, Е. И. Башкалова, А. Л. Алексеенко, С. В. Попков</i>	1846
Синтез и свойства сложных эфиров (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот, включающих азотсодержащий гетероцикл <i>А. С. Соколова, О. И. Яровая, Л. В. Кузьминых, М. Г. Ильина, С. С. Борисевич, Я. Л. Есаулкова, В. В. Зарубаев, Н. Ф. Салахутдинов</i>	1854
4,7-Бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметил)изоиндолин-1-он и его борфторидный комплекс. Синтез и спектрально-люминесцентные свойства <i>А. А. Набасов, Т. А. Румянцева, В. В. Александрыйский, Н. Е. Галанин</i>	1867
Синтез и фосфонилирование 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов <i>Н. А. Носова, Е. Д. Фатуев, А. С. Крылов, Д. М. Егоров</i>	1875
Реакция хлорацетиленфосфонатов с 1,3-диэтил-2-(ациламино)пропандиоатами <i>Н. Б. Викторов, А. В. Догадина, А. В. Степаков</i>	1884
Функционализация положения 5 тиопиранового фрагмента 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фурана <i>Л. М. Певзнер, Е. К. Александрова, М. Л. Петров</i>	1897
Первые представители солей фосфония на платформе аммониевых ацилгидразонов: синтез и биологическая активность <i>А. В. Богданов, С. В. Бухаров, М. А. Рожкова, А. Д. Волошина</i>	1912
Взаимодействие гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты с изотиоцианатами <i>А. О. Исаева, И. А. Крутов, Р. Н. Бурангулова, Д. К. Комунарова, А. И. Самигуллина, Е. Л. Гаврилова</i>	1917
Мембранный транспорт полифункциональных субстратов алкил (N-алкил-N,N-диоктиламмонийметил)фосфонатами <i>Н. В. Давлетишина, Е. А. Ермакова, А. Р. Хабибуллина, Д. Р. Долгова, Т. Р. Гимадиев, Р. Р. Давлетишин, И. И. Стойков, Р. А. Черкасов</i>	1927
Влияние условий синтеза на молекулярные характеристики сополимеров кумарина с N-винилпирролидоном <i>Н. А. Нестерова, Н. В. Захарова, Ю. А. Сажина, И. И. Гаврилова, Е. Ф. Панарин</i>	1937
Гидролиз полиакриламида в присутствии наноразмерных частиц меди <i>Л. Ю. Донецкова, А. С. Озерин, А. Е. Михайлюк, Ф. С. Радченко, Д. С. Андреев, Е. С. Титова, В. А. Бабкин, И. А. Новаков</i>	1943

Комплексообразование ионов лантаноидов с лимонной кислотой в водных растворах

*П. Б. Гусева, А. Р. Бадиков, Е. Д. Кадыгроб, Я. Э. Саитов, Н. А. Богачев,
М. Ю. Скрипкин, О. Н. Пестова, А. С. Мерещенко*

1951

Процессы парообразования и термодинамические свойства системы SrO-ZrO_2
при высоких температурах

С. И. Лопатин, В. Л. Столярова, А. В. Федорова, А. А. Селютин

1960

О- И N-АЦИЛИРОВАНИЕ ПРИ СОДЕЙСТВИИ ФОСФОРНОГО АНГИДРИДА. ПЕРВЫЕ ПРИМЕРЫ

© 2023 г. Ю. М. Шафран^{1,*}, Т. А. Пospelова¹

¹ Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет,
ул. Мира 28, Екатеринбург, 620002 Россия
*e-mail: yu.m.shafran@urfu.ru

Поступило в редакцию 22 сентября 2023 г.

После доработки 4 ноября 2023 г.

Принято к печати 5 ноября 2023 г.

Показано, что фосфорный ангидрид может быть использован для синтеза эфиров и амидов карбоновых кислот при их взаимодействии с соединениями, содержащими гидрокси- и первичные аминогруппы. Предложен новый способ получения парацетамола. Обнаружен пример обращенной реакционной способности этих нуклеофильных центров, находящихся в одной молекуле *пара*-аминофенола.

Ключевые слова: ацилирование, ангидриды карбоновых кислот, декаоксид тетрафосфора, даидзеин, эквол, парацетамол

DOI: 10.31857/S0044460X23120016, **EDN:** NZZIWXX

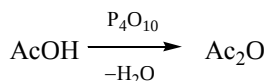
О- и N-Ацилирование относятся к одним из фундаментальных реакций в органическом синтезе. Их наиболее распространенным вариантом является введение остатка уксусной кислоты. Для ацетилирования обычно используют уксусный ангидрид или ацетилхлорид. Однако оба эти реактива в настоящее время входят в перечень прекурсоров, использование которых регламентируется [1]. В связи с этим становится актуальной задача замены уксусного ангидрида и ацетилхлорида на альтернативную ацетилирующую систему. Также представляет интерес поиск новых вариантов ацилирования в общем.

Мы предположили, что ограниченную доступность уксусного ангидрида и ацетилхлорида удастся обойти с использованием системы $\text{AsOH}-\text{P}_4\text{O}_{10}$ (фосфорный ангидрид (P_4O_{10} , декаоксид тетрафосфора, ранее известный больше как P_2O_5 , пентаоксид дифосфора), в которой уксусный ангидрид образовывался бы *in situ*). Образование ангидридов карбоновых кислот в реакции с P_4O_{10} является общепринятым представлением. Однако получение простейшего ангидрида, уксусного, из уксусной кислоты с участием этого реагента описан только

в патенте [2], где синтез ангидридов карбоновых кислот идет с участием фосфорного ангидрида, однако исключительно с добавлением большого количества серной кислоты. Авторы патента [2] не сообщают, удалось ли им провести реакцию без серной кислоты и каков механизм этой реакции. Также в литературе [3] мы обнаружили единственный пример использования P_4O_{10} для ацетилирования, но только по атому азота, причем в сочетании не с AsOH , а с As_2O .

В связи с этим мы предприняли изучение возможности использования системы P_4O_{10} –карбоновая кислота в качестве ацилирующей композиции. Для проверки нашего предположения смесь AsOH и P_4O_{10} перемешивали в закрытом сосуде при комнатной температуре в течение 2 сут (схема 1), затем летучие компоненты отгоняли до суха при атмосферном давлении. Анализ отгона с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии показал, что он представляет собой раствор As_2O в AsOH . Отметим, что синтез As_2O из AsOH с применением P_4O_{10} в отсутствие серной кислоты ранее описан не был.

Схема 1.



При нагревании бисфенола даидзеина **1a** в отгоне при 126°C в течение 45 ч с количественным выходом получен О,О'-диацетилдаидзеин **2a** (схема 2). Для сравнения, при кипячении в чистом Ac₂O реакция заканчивается за 3 ч [4]. В то же время, при нагревании (100°C) смеси даидзеина **1a** и P₄O₁₀ в AcOH соединение **2a** получено с выходом 97% уже в течение 1 ч. Таким образом, реализован однореакторный метод ацетилирования даидзеина **1a** без выделения уксусного ангидрида.

Даидзеин **1a** также успешно ацилируется смесями P₄O₁₀ с ближайшими гомологами уксусной кислоты, пропионовой и масляной, с получением О,О'-диацилдаидзеинов **2б**, **в** с выходами 85 и 87% соответственно (схема 2).

Аналогичный прием был использован для функционализации полученных при бромировании даидзеина **1a** три- (**1б**) и тетрабромдаидзеина (**1в**), смесь которых мы не смогли разделить (схема 3). После ее ацетилирования в AcOH с добавлением P₄O₁₀ получена смесь соответствующих О,О'-диацетильных производных **2г** и **2д**, которая была успешно разделена с помощью колоночной хроматографии.

Также в реакцию со смесью AcOH и P₄O₁₀ был введен дигидродаидзеин **3**, в результате которой с количественным выходом получено О,О'-диацетильное производное **4** (схема 4, метод *a*).

Для подтверждения строения образец О,О'-диацетильного производного **4** был синтезирован

также из дигидродаидзеина **3** под действием ацетилхлорида с выходом 90% (схема 4, метод *б*). Полученные образцы соединения **4** по температуре плавления, спектрам ЯМР ¹H и ¹³C совпадали, а по спектру ЯМР ¹H – также и с соединением **4**, синтез которого с использованием уксусного ангидрида приведен в работе [5].

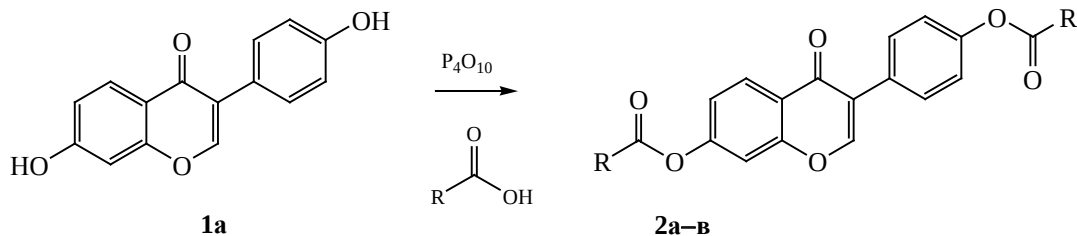
Еще одно соединение из серии, О,О'-диацетилэквол **5**, было получено с выходом 94% при многочасовой обработке эквола **6** смесью AcOH и P₄O₁₀ при комнатной температуре (схема 5). Ранее соединение **5** было получено ацетилированием эквола **6** уксусным ангидридом [6, 7] и восстановлением О,О'-диацетилдаидзеина **2a** [4].

Мы предположили, что ацилирование в растворе жидкой кислоты под действием P₄O₁₀ может сработать и для N-ацилирования первичных аминов. Действительно, нагревание гидрохлорида 5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-амин **7** в смеси AcOH и P₄O₁₀ приводит к образованию целевого N-[5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил]ацетамида **8a** с выходом 81% (схема 6).

N-Трифторацетилирование трифторуксусной кислотой продемонстрировано на гидрохлориде амина **7** и этиловом эфире 5-амино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **9** (выходы трифторацетилированных производных **8б** и **10a** составили 70 и 30%, схемы 6 и 7 соответственно). Синтез соединения **8б** в реакции амина **7** с трифторуксусным ангидридом описан в работе [8].

В ряду жидких карбоновых кислот муравьиная кислота стоит особняком, поскольку считается, что она дегидратируется P₄O₁₀ с образованием оксида углерода (см., например, [9]). Тем не менее, нам удалось получить в системе муравьиная кисло-

Схема 2.



R = Me (**a**), Et (**б**), Pr (**в**).

Схема 3.

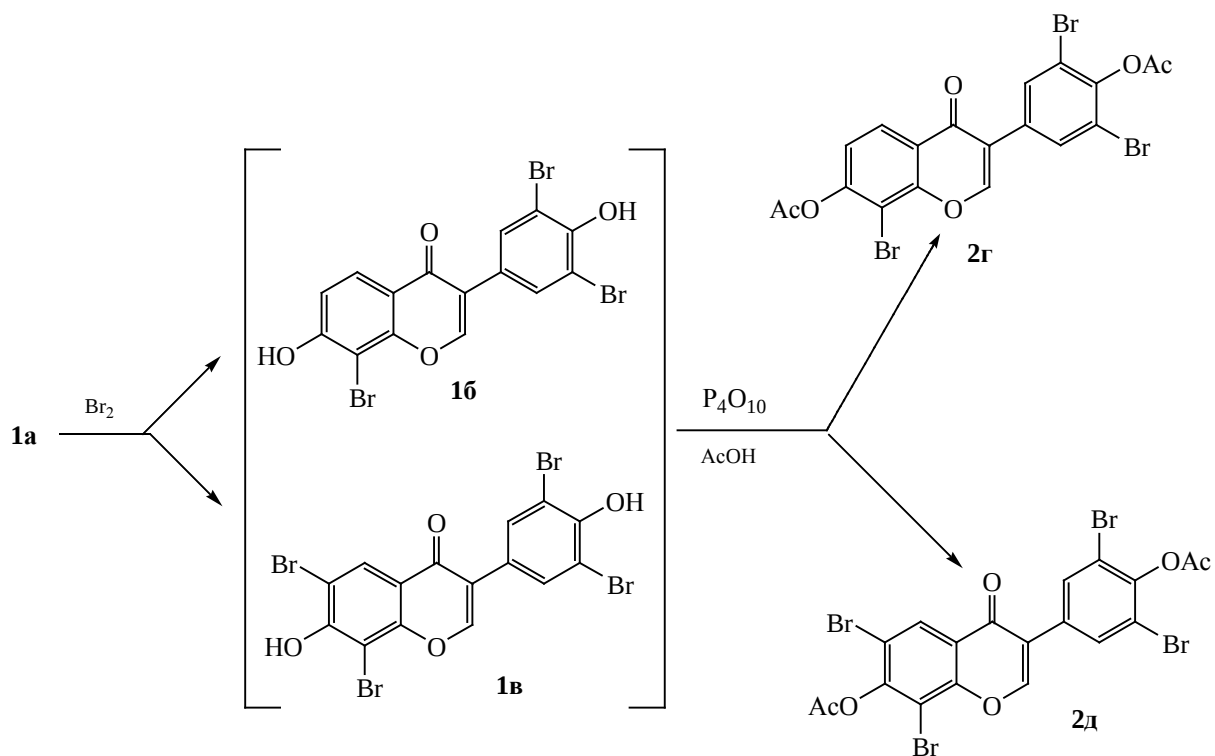


Схема 4.

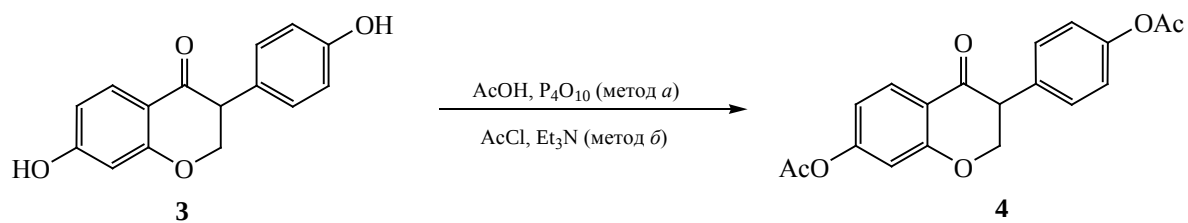


Схема 5.

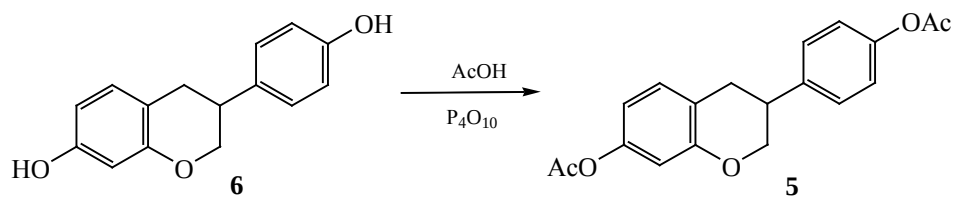


Схема 6.

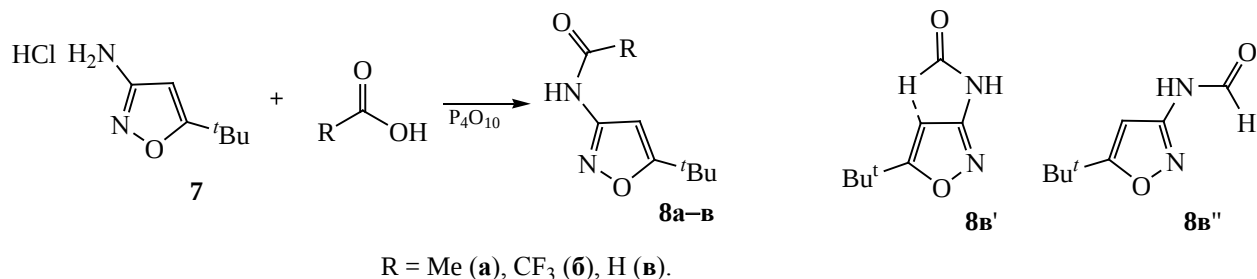


Схема 7.

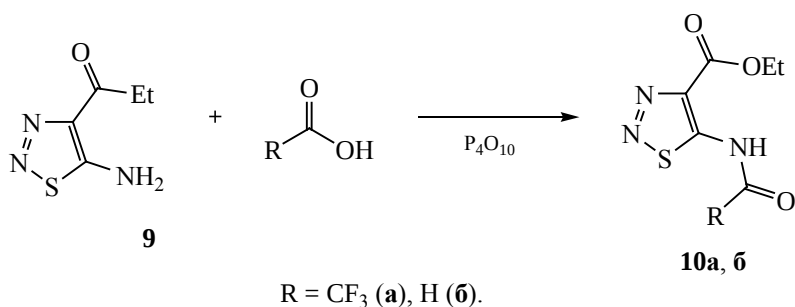
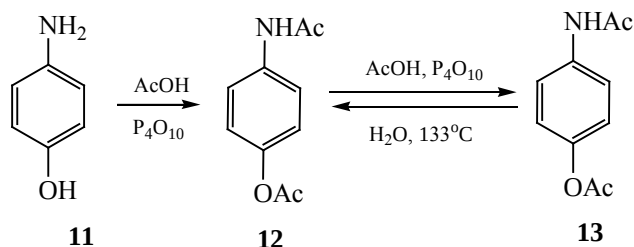


Схема 8.



та- P_4O_{10} из аминов **7** и **9** N-[5-(*tert*-бутил)изоксазол-3-ил]формамид **8в** и этиловый эфир 5-формамидо-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты **10б** (схемы 6 и 7), хотя и с невысокими выходами (39 и 29% соответственно). Синтез изоксазола **8в** другим способом описан в патенте [10]. Аналогично наблюдению, приведенному в патенте [10], судя по спектру ЯМР ^1H , соединение **8в** представляет собой смесь ротамеров **8в'** и **8в''** в соотношении 23:77 (схема 6).

Далее мы опробовали действие системы AcOH – P_4O_{10} на O,N-бинуклеофил, в качестве которого был использован *para*-аминофенол **11**. Известно,

что при его ацетилировании наряду с парацетамолом **12** в общем случае образуется также O,N-диацетильное производное **13** (схема 8). С помощью ТСХ мы обнаружили, что в системе AcOH – P_4O_{10} при небольшом количестве второго компонента наблюдается образование наряду с парацетамолом **12** также и O,N-диацетил-*para*-аминофенола **13**, причем даже не при полной конверсии исходного *para*-аминофенола **11**. Это наблюдение свидетельствует о невозможности селективного синтеза целевого парацетамола **12** в этих условиях. В связи с этим мы намеренно осуществили синтез O,N-диацетил-*para*-аминофенола **13** при проведении реакции при комнатной температуре в течение 2.5 сут,

Схема 9.

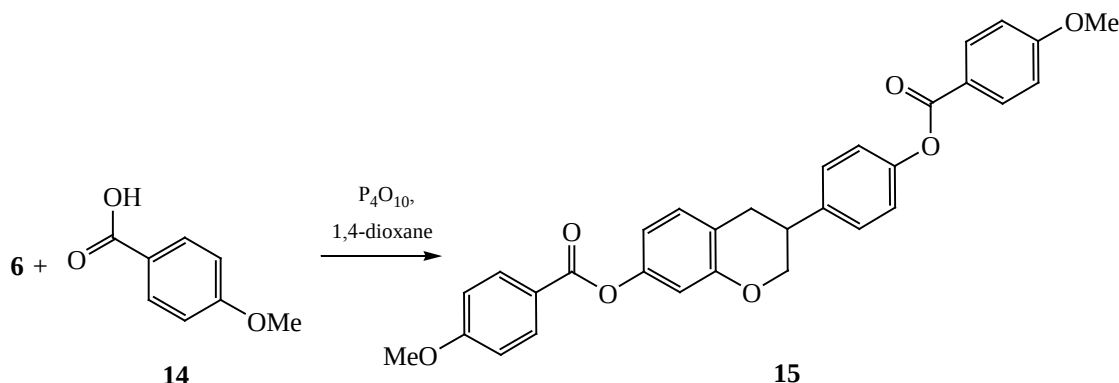
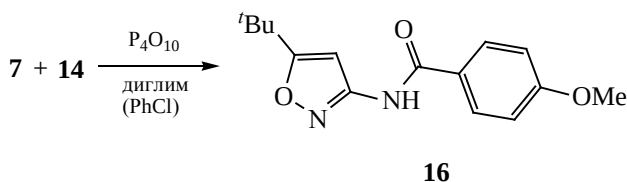


Схема 10.



выход составил 67%. Отметим, что уже за сутки *para*-аминофенол **11** полностью конвертируется в смесь парацетамола **12** и O,N-диацетил-*para*-аминофенола **13**, которую можно использовать для получения целевого парацетамола **12**.

В литературе описано несколько способов селективного превращения диацетильного производного **13** в парацетамол **12**. В качестве модельного мы выбрали вариант снятия O-ацетильной группы в соединении **13** в воде при 250°C в течение 30 мин [11]. Выход (99%) оценивался авторами статьи [11] только аналитическими методами, без выделения. Мы провели реакцию аналогично, но в более мягких условиях, не требующих применение автоклава, а именно нагреванием в атмосфере инертного газа в закрытом сосуде при 133°C в течение 30 ч. В результате, парацетамол **12** был выделен с выходом 82% (схема 8). Следует отметить, что реакция ацетилирования *para*-аминофенола **11** в сочетании с избирательным снятием O-ацетильной группы в соединении **13** составляет альтернативный способ получения парацетамола **12**.

Далее мы решили проверить пригодность изучаемого метода ацилирования при использова-

нии твердых кислот, которые не могут служить растворителями. В качестве таковой была выбрана анисовая кислота **14**, фрагмент которой легко детектируется в продуктах реакции с помощью спектроскопии ЯМР. Нами обнаружено, что взаимодействие эквола **6** с анисовой кислотой с добавлением P_4O_{10} в диоксане при комнатной температуре в течение 1 сут приводит к образованию O,O'-диацетилэквола **15** с выходом 76% (схема 9).

N-Ацилирование анисовой кислотой **14** исследовали на примере амина **7**. При взаимодействии этих реагентов в присутствии P_4O_{10} в диглиме при 86°C в течение 200 мин получен продукт, содержащий, по данным ЯМР 1H , анисовую кислоту **14** и амид **16** (выход 45%, схема 10). Проведение этого синтеза в хлорбензоле при температуре его кипения в течение 2.5 ч привело к получению чистого амида **16** с выходом 40%.

Мы предположили, что невысокий выход продуктов O- (**15**) и N-ацилирования (**16**) анисовой кислотой **14** связан с гетерогенностью реакционной смеси при проведении реакции не в избытке жирных кислот, а в стандартных органических растворителях. Мы надеялись, что это обстоятель-

Схема 11.

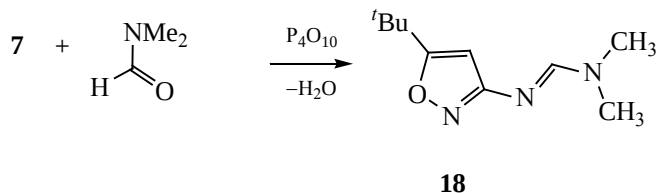
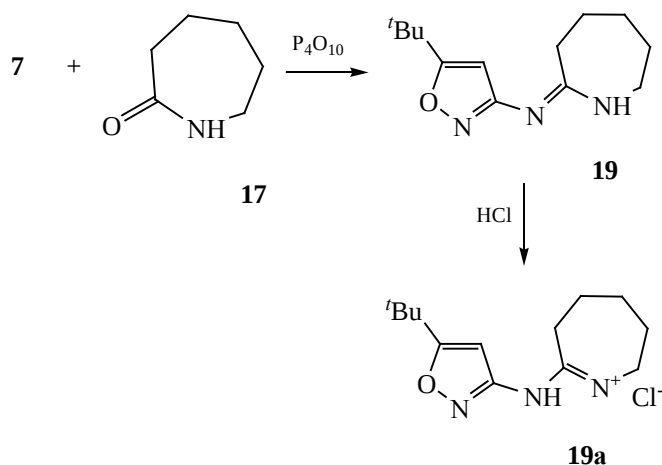


Схема 12.



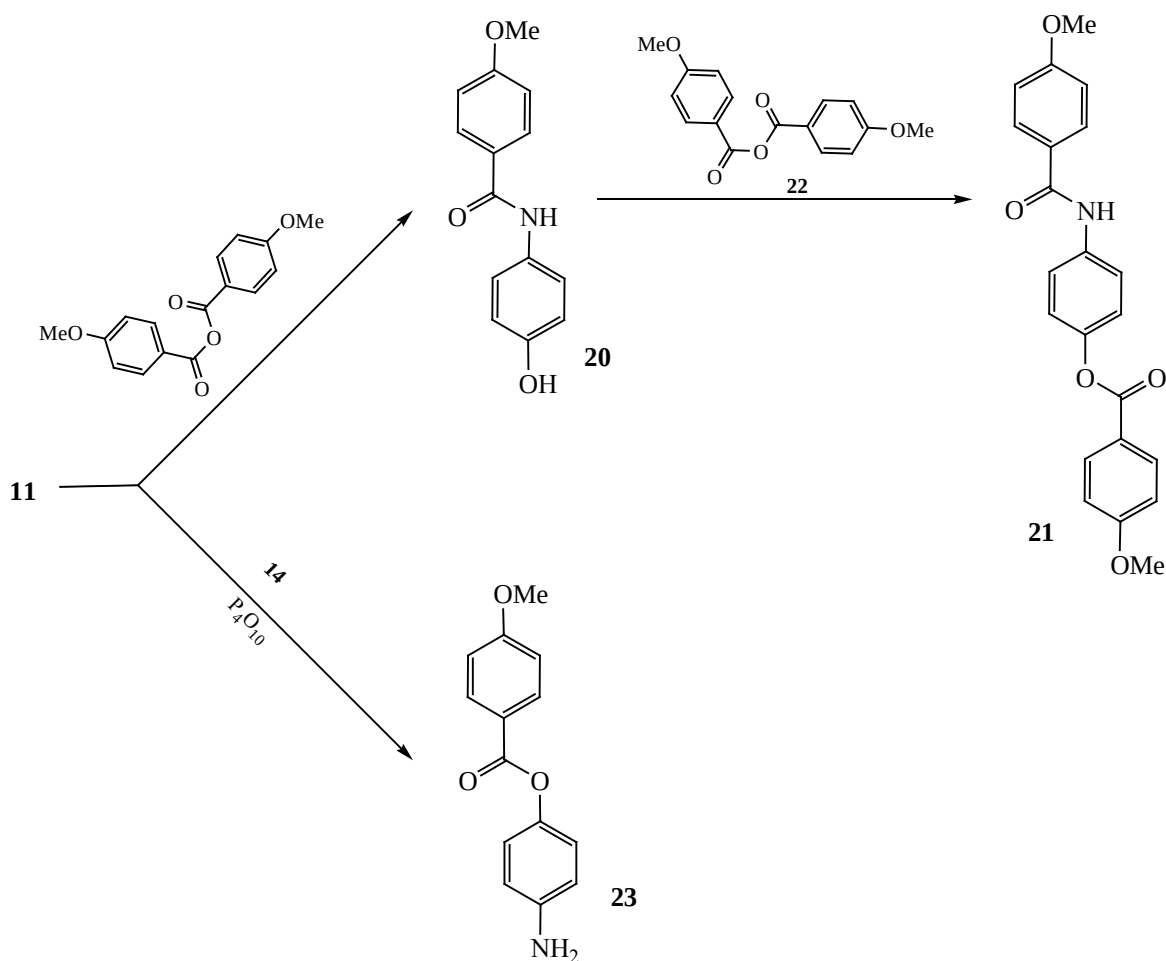
ство может быть преодолено при использовании в качестве растворителей полярных ДМФА и расплава ϵ -капролактама **17**. Однако при нагревании смеси амина **7** и анисовой кислоты **14** с P_4O_{10} в ДМФА был выделен продукт, в спектре ЯМР 1H которого отсутствовали сигналы остатка кислоты **14**, и который был идентифицирован как N'-[5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил]-N,N-диметилформимидамид **18** (схема 11). Из последующего опыта анисовая кислота **14** была исключена, и после нагревания при 120°C в течение 1.5 ч амидин **18** был получен количественно. В целом, получение формамидинов в реакции первичных аминов с ДМФА в присутствии P_2O_5 (P_4O_{10}) описано в статье [12].

Аналогично из смеси амина **7**, P_4O_{10} и анисовой кислоты **14** в расплаве ϵ -капролактама **17** выделено соединение, не содержащее, по данным ЯМР 1H , фрагмента кислоты **14**, и которое было идентифицировано как N-[5-(*трет*-бутил)изоксазол-3-ил]азепан-2-имин **19**. При проведении синтеза в отсутствие анисовой кислоты **14** (120°C,

200 мин) это соединение было выделено в виде хлорида **19a** с выходом 49% (схема 12). Конденсация первичных аминов с ϵ -капролактамом **17** с образованием азепан-2-иминов известна в литературе (см., например, [13]), однако она была реализована в совершенно других условиях. Таким образом, ни ДМФА, ни расплавленный ϵ -капролактама **17** непригодны в качестве растворителей в изучаемой реакции.

Далее мы планировали провести реакцию анисовой кислоты **14** с O,N-бинуклеофилом, *пара*-аминофенолом **11**. Известно, что его реакция с анизоилхлоридом [14–16] или анисовой кислотой **14** в условиях карбодиимидного синтеза [17] приводит к образованию N-ацильного производного **20**. Из тех же реагентов **11** и **14** получено также диацильное производное **21** (см., например, [14]), т. е. исследованные производные анисовой кислоты взаимодействуют с *пара*-аминофенолом **11** аналогично другим электрофилам: первоначально по аминогруппе, а при избытке хлорангидрида во

Схема 13.



взаимодействие вступает и гидроксигруппа соединения **20**. Мы изучили взаимодействие *para*-аминофенола **11** с анисовым ангидридом **22** и обнаружили, что при этом также образуются N-ацильное (**20**) и N,O-диацильное (**21**) производные (схема 13). Однако из реакции *para*-аминофенола **11** с 2.2-кратным количеством анисовой кислоты **14** в присутствии P₄O₁₀ был неожиданно выделен исключительно продукт моно-O-ацилирования **23** с выходом 94% (схема 13). Получение O-ацильного продукта **23** описано в литературе в нескольких источниках, например, в статье [18], однако не из *para*-аминофенола **11** и производных анисовой кислоты.

Таким образом, предложенная нами ацилирующая система P₄O₁₀–карбоновая кислота является уникальной и позволяет получать O- и N-ациль-

ные производные без выделения соответствующих ангидридов; в случае муравьиной кислоты – с умеренным выходом. Также в одном из исследованных случаев предложенная система обращает предпочтительность O- и N-ацилирования и позволяет получить ранее малодоступное O-ацильное производное. Система P₄O₁₀–карбоновая кислота может пополнить арсенал средств, используемых химиками-синтетиками для ацилирования по гидроксид- и первичным аминогруппам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400, 100 и 376 МГц соответственно), в качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных растворителей. Масс-спектры в режиме элек-

тронной ионизации зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra (газ-носитель – гелий, температура ионного источника – 200°C, температура интерфейса детектора – 150°C, энергия ионизирующих электронов – 70 эВ) методом прямого ввода образца в ионный источник. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II с квадруполь-времяпролетным анализатором Agilent 6545 Q-TOF/MS. При проведении анализа использовали колонку с обращенной фазой Zorbax Eclipse Plus C18. Квадруполь-времяпролетный детектор использовали с источником ионизации электрораспылением (AJS ESI) в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Температуры плавления (нескорректированные) определены на приборе Stuart SMP3 (все без разложения). Контроль прохождения реакций и первичный контроль чистоты продуктов реакции осуществляли на пластинах для тонкослойной хроматографии Сорбфил УФ-254, визуализация в УФ свете. Все растворители подготовлены по стандартным методикам, петролейный эфир использован фракции 40–70°C, если не указано иное. Упаривание и концентрирование растворов производили при пониженном давлении. Отделение твердой фракции от жидкой проводили на центрифуге, скорость вращения – 3000 об/мин. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле КСК(Г) (фракция 40–100 мкм). Состав элюента приведен в объемных долях.

Ангидрид анисовой кислоты **22** получен по методике [19].

Получение раствора As_2O в AsOH . К P_4O_{10} (2200 мг) добавляли AsOH (6428 мг). Смесь перемешивали в закрытом сосуде при комнатной температуре 44 ч. Получали темную массу, из которой отгоняли при комнатной температуре жидкую фазу. Получали 4687 мг дистиллята, представляющего собой, по данным хромато-масс-спектрометрического анализа, раствор As_2O (874 мг, 18.6 мас%) в AsOH (3813 мг).

7-Метоксн-3-(4-метоксифенил)-4H-хромен-4-он (2a). а. К раствору As_2O (874 мг, 8.56 ммоль) в AsOH (3813 мг) добавляли даидзеин **1a** (972 мг, 3,826 ммоль). Суспензию перемешива-

ли при 126°C в течение 45 ч. Получали раствор, из которого при охлаждении получали густую суспензию. По окончании кристаллизации жидкую фазу отделяли, остаток обрабатывали водой дважды, сушили и получали чистый диацетилдаидзеин **2a** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 1274 мг (98%), т. пл. 189–191°C (т. пл. 188–189°C [20]).

б. Смесь даидзеина **1a** (238 мг, 0.90 ммоль), P_4O_{10} (720 мг) и AsOH (5.0 г) нагревали при 100°C и перемешивали в течение 1 ч. Жидкую фазу отделяли, остаток промывали небольшим количеством горячей AsOH , жидкости объединяли, раствор концентрировали до небольшого объема и охлаждали до комнатной температуры. Твердую фазу отделяли, промывали небольшим количеством EtOH , сушили и получали чистый диацетилдаидзеин **2a** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 308 мг (97%), т. пл. 189–191°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.30 с (3H, As), 2.34 с (3H, As), 7.21 д (2H, CH_{Ar} , J 8.1 Гц), 7.33 д (1H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 7.58 с (1H, CH_{Ar}), 7.63 д (2H, CH_{Ar} , J 8.1 Гц), 8.19 д (1H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 8.58 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 20.84, , 20.88, 111.49, 120.25, 121.64, 123.28, 126.98, 129.16, 130.04, 150.27, 154.50, 154.87, 156.11, 168.64, 169.21, 174.52. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 (16) $[M]^+$, 296 (81), 255 (17), 254 (100), 253 (42), 137 (29), 118 (20).

4-Оксо-3-[4-(пропионилокси)фенил]-4H-хромен-7-илпропионат (2b). К смеси даидзеина **1a** (130 мг, 0.53 ммоль) и пропионовой кислоты (2.5 г) добавляли P_4O_{10} (350 мг). Смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 90 мин. Твердую фазу отделяли и промывали небольшим количеством горячей пропионовой кислоты. Жидкости объединяли, раствор концентрировали до небольшого объема, высаживали H_2O , твердую фазу отделяли и промывали H_2O . Остаток кристаллизовали из EtOH , промывали Et_2O дважды, H_2O и сушили. Получали чистый диацетилдаидзеин **2b** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 228 мг (85%), т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.29 к (6H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.63 д. к (4H, CH_2 , J 15.2, 7.5 Гц), 7.17 д. д (3H, CH_{Ar} , J 8.8, 2.5 Гц), 7.31 д (1H, J 2.2 Гц), 7.58 д (2H, CH_{Ar} , J 8.2 Гц), 8.00 с (1H, CH_{Ar}), 8.31 д (1H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 8.95,

9.10, 27.80, 27.82, 110.95, 119.65, 121.72, 122.23, 124.74, 127.79, 129.12, 130.03, 150.88, 153.26, 154.74, 156.68, 172.10, 172.90, 175.45. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 (10) $[M]^+$, 311 (16), 310 (75), 255 (17), 254 (100), 253 (22), 137 (13).

4-(7-(Бутилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-фенилбутират (2в). К смеси даидзеина **1а** (6306 мг, 24.80 ммоль) и масляной кислоты (7.3 г) добавляли P_4O_{10} (11.55 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 сут. Реакционную смесь обрабатывали H_2O , твердую фазу отделяли, промывали H_2O и сушили. Сырой продукт кристаллизовали из изопропанола (80 мл), промывали небольшим количеством холодного изопропанола, затем H_2O до бесцветного фильтрата. После сушки получали чистое вещество **2в** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 8495 мг (87%) т. пл. 113–116°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.06 т. д (6H, $CH_2CH_2CH_3$, J 7.4, 2.6 Гц), 1.76 д. д. д (4H, $CH_2CH_2CH_3$, J 14.7, 7.3, 3.8 Гц), 2.60 д. т (4H, $CH_2CH_2CH_3$, J 19.2, 7.3 Гц), 7.18–7.11 м (2H), 7.23 д. д (1H, J 8.7, 2.1 Гц), 7.42 д (1H, J 2.1 Гц), 7.59–7.66 м (2H), 8.21 д (1H, J 8.7 Гц), 8.46 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 13.33, 13.35, 17.70, 17.86, 35.27, 35.30, 111.43, 120.23, 121.61, 123.27, 126.99, 129.12, 130.03, 150.25, 154.50, 154.85, 156.12, 171.11, 171.67, 174.51. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (6) $[M]^+$, 325 (1), 324 (74), 254 (89), 253 (19), 71 (66), 43 (100).

3-(4-Ацетокси-3,5-дибромфенил)-8-бром-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (2г) и 3-(4-ацетокси-3,5-дибромфенил)-6,8-дибром-4-оксо-4H-хромен-7-ил ацетат (2д). К смеси даидзеина **1а** (554 мг 2.18 ммоль) и $AsOH$ 5318 (мг) добавляли Br_2 (2342 мг, 14.66 ммоль). Смесь нагревали при перемешивании при 73°C в течение 3 ч. Твердую фазу отделяли, дважды обрабатывали $EtOH$, обильно промывали H_2O , сушили и получали 1106 мг смеси, содержащей в основном три- (**1б**) и тетрабромпроизводные (**1в**), в виде серого порошка. К этой смеси (340 мг) добавляли $AsOH$ (5.5 г), замораживали до 0°C, затем добавляли P_4O_{10} (900 мг). Смесь нагревали при перемешивании и выдерживали при 80°C 1.5 ч. Раствор отделяли от твердой фазы, остаток промывали дополнительно небольшим количеством горячей $AsOH$. Жидкости объединяли, упаривали досуха. Черное масло заливали H_2O , при этом образовывалась

суспензия. Твердую фазу отделяли, промывали H_2O , сушили и получали сырой продукт (409 мг). Полученную смесь разделяли на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в смеси хлористый метилен–петролейный эфир (1:1), элюировали последовательно смесями хлористый метилен–петролейный эфир (1:1), хлористый метилен–петролейный эфир (2:1) и хлористый метилен–петролейный эфир (5:1). Первые порции элюата, содержащие тетрабромпроизводное **2д**, упаривали досуха, остаток собирали ацетоном, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола. Получали продукт **2д** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 48 мг (11% на две стадии), т. пл. 231–233°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.42 с (3H, Me), 2.47 с (3H, Me), 7.77 с (2H, CH_{Ar}), 8.12 с (1H, CH_{Ar}), 8.50 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.65, 31.05, 108.64, 115.38, 118.00, 122.98, 123.92, 129.50, 131.30, 132.67, 146.68, 151.12, 152.95, 154.01, 166.59, 167.31, 173.46. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 650.7272, 652.7258, 654.7244, 656.7222, 658.7200 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{19}H_{11}Br_4O_6$: 650.7284, 652.7264, 654.7244, 656.7226, 658.7212).

Последующие порции элюата, содержащие трибромпроизводное **2г**, упаривали досуха, остаток собирали ацетоном, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола. Получали продукт **2г** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 123 мг (32% на две стадии), т. пл. 194–204°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.43 с (3H, Me), 2.44 с (3H, Me), 7.28 д (1H, CH_{Ar} , J 3.6 Гц), 7.81 с (2H, CH_{Ar}), 8.14 с (1H, CH_{Ar}), 8.29 д (1H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.64, 20.90, 31.03, 106.62, 117.88, 121.30, 122.81, 123.32, 126.41, 131.64, 132.68, 146.50, 153.36, 153.87, 153.97, 167.32, 167.77, 174.51. Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 572.8174, 574.8161, 576.8141, 578.8122 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{19}H_{12}Br_3O_6$: 572.8179, 574.8159, 576.8140, 578.8125).

4-(7-Ацетокси-4-оксохромен-3-ил)фенил-ацетат (4). а. К смеси дигидродаидзеина **3** (310 мг, 1.21 ммоль) и $AsOH$ (1.0 г) добавляли P_4O_{10} (177 мг). Смесь нагревали при перемешивании до полного растворения твердой фазы, нагревание продолжали при 100°C в течение 5 мин. Летучие компоненты упаривали досуха, остаток H_2O , образующуюся твердую фазу отделяли, кристалли-

зовали из изопропанола и сушили с получением чистого продукта **4** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 410 мг (99%), т. пл. 158–159°C (т. пл. 155.5–156°C [5]).

б. К раствору дигидродаидзеина **3** (259 мг, 1.01 ммоль) в абсолютном диоксане (6.4 г) добавляли AcCl (358 мг, 4.56 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и к нему разом добавляли Et₃N (363 мг). Сразу образовывалась густая суспензия. Ее перемешивали при комнатной температуре в течение 100 мин, летучие компоненты упаривали досуха. Остаток обрабатывали H₂O, при этом образовывалось масло, которое постепенно затвердевало. Жидкую фазу отделяли, остаток промывали H₂O, кристаллизовали из EtOH и сушили с получением чистого вещества **4** в виде бесцветных игл. Выход 308 мг (90%), т. пл. 158–159°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.28 с (1H, Ac), 2.31 с (3H, Ac), 3.92–4.04 м (1H, CH), 4.58–4.75 м (2H, CH_{Ar}), 6.80 д (2H, CH_{Ar}, *J* 6.7 Гц), 7.08 д (2H, CH_{Ar}, *J* 8.3 Гц), 7.28 т (2H, CH_{Ar}, *J* 8.3 Гц), 7.97 д (1H, CH_{Ar}, *J* 9.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.22, 21.25, 51.52, 71.77, 110.98, 115.87, 118.86, 122.15, 129.33, 129.76, 132.36, 150.39, 156.67, 162.55, 168.60, 169.45, 190.85. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 340 (6) [M]⁺, 298 (15), 179 (28), 137 (63), 120 (100), 119 (13), 91 (16).

4-(7-Ацетоксироман-3-ил)фенилацетат (5). Смесь эквола **6** (862 мг, 3.56 ммоль) и AcOH (4.4 г) охлаждали до 0°C и добавляли P₄O₁₀ (963 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, получали гомогенную густую суспензию. Летучие компоненты упаривали, остаток экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Экстракт упаривали досуха, продукт экстрагировали бензолом (3×10 мл), экстракт упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола, промывали обильно H₂O и сушили. Выход 1085 мг (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–154°C (т. пл. 156.5–158°C [6]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.32 с (3H), 2.56 с (3H), 2.98 с (1H), 3.00 с (1H), 3.25 д (1H, *J* 9.2 Гц), 4.08 т (1H, *J* 10.6 Гц), 4.41 д. д (1H, *J* 10.8, 2.8 Гц), 6.42 с (1H), 7.10 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.21–7.32 м (2H), 7.47 с (1H), 12.39 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.12, 26.27, 31.74, 37.88, 71.18, 104.17, 113.54, 114.44, 122.05, 128.33, 132.51, 138.01, 149.87, 160.97, 162.95, 169.51, 202.56. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326

(57) [M]⁺, 284 (22), 165 (77), 120 (76), 119 (20), 91 (20), 43 (100).

N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)ацетамид (8а). Смесь гидрохлорида 5-*трет*-бутилизоксазол-3-амин **7** (829 мг, 4.69 ммоль) и AcOH (8.0 г) охлаждали до 0°C, затем добавляли P₄O₁₀ (929 мг). Температуру постепенно доводили до комнатной температуры, затем перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Твердую фазу отделяли и промывали небольшим количеством кипящей AcOH. Фильтрат и промывку объединяли, летучие компоненты упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали H₂O (11 г, затем еще 9 г). Твердый остаток сушили. Сырой продукт кристаллизовали из петролейного эфира, светло-желтый порошок. Выход 696 мг (81%), т. пл. 119–121°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.33 с (9H, ^tBu), 2.24 с (3H, Ac), 6.72 с (1H, CH-изоксазол), 10.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 23.86, 28.69, 33.10, 93.54, 158.38, 168.97, 181.64. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 182 (20) [M]⁺, 140 (66), 125 (100), 97 (10), 83 (10), 43 (40), 41 (14).

N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (8б). К смеси гидрохлорида 5-(*терт*-бутил)изоксазол-3-амин (461 мг, 2.61 ммоль) и P₄O₁₀ (544 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (4.8 г). При перемешивании наблюдалось некоторое разогревание. Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Летучие компоненты упаривали при пониженном давлении досуха. Остаток обрабатывали H₂O, твердую фазу отделяли, промывали H₂O и сушили. Сырой продукт кристаллизовали из петролейного эфира (70–100°C). Выход 429 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142–146°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.37 м (9H, ^tBu), 6.75 с (1H, CH_{Het}), 11.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 28.64, 33.38, 93.64, 115.61 к (*J* 287.6 Гц), 155.60 к (*J* 39.5 Гц), 156.69, 183.00. Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃): δ_F –75.84 м. д. Масс-спектр (EI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 236 (38) [M]⁺, 221 (100), 179 (26), 69 (44), 43 (63), 41 (59), 39 (31).

N-(5-*трет*-Бутилизоксазол-3-ил)формамид (8в). К смеси амина **7** (313 мг, 1.77 ммоль) и муравьиной кислоты (6.7 г) при перемешивании и охлаждении до ~ –5°C добавляли P₄O₁₀ (935 мг, вскипание). Смесь нагревали при перемешивании при 105°C в течение 1 ч. Летучие компоненты

упаривали досуха. Остаток экстрагировали кипящим бензолом (3×5 мл). Экстракты объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получали чистый продукт **8в** в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 116 мг (39%, с учетом конверсии 78%), т. пл. 179–181°C. Судя по спектру ЯМР ^1H , продукт представляет собой смесь ротамеров **8в'** и **8в''** в соотношении 23:77 (схема 6). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34 с (9H, 'Bu), 6.70 с и 5.87 с (1H, CH-оксазол), 8.81 д и 8.45 с [1H, C(=O)H, J 11.0 Гц], 9.63 уш. с и 9.13 д (1H, NH, J 10.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 33.19 и 28.74 и 28.71, 91.15 и 90.39, 93.91, 157.20 и 156.87, 162.17 и 158.98, 182.96 и 182.19. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 168 (30) [M] $^+$, 153 (31), 125 (29), 111 (100), 83 (29), 41 (53), 39 (45).

Водную фазу после экстракции доводили Na_2CO_3 до pH > 7, твердую фазу отделяли и сушили. Продукт экстрагировали бензолом, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из петролейного эфира и получали основание исходного амина **7**. Выход 124 мг (50%), светло-желтый порошок.

Этиловый эфир 5-(2,2,2-трифторацетиламино)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (10а). К раствору амина **9** (145 мг, 0.84 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2.4 г) добавляли P_4O_{10} (426 мг). Смесь перемешивали 30 мин (вскоре образовывалась густая суспензия белого цвета). Летучие компоненты упаривали, остаток затирали в H_2O , твердую фазу отделяли, промывали H_2O и сушили. После кристаллизации из изookтана получали соединение **10а** в виде бесцветных кристаллов. Выход 175 мг (78%), т. пл. 72–75°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.52 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.60 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.26, 63.28, 115.25 к (J 286.4 Гц), 139.80, 153.96, 155.44 к (J 41.4 Гц), 163.29. Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3): δ_{F} –74.81 м. д. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 (52) [M] $^+$, 169 (38), 74 (30), 72 (63), 71 (54), 69 (100), 45 (91).

Этиловый эфир 5-формамидо-1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (10б). К охлажденной до ~ –5°C муравьиной кислоте (4 мл) добавляли P_4O_{10} (2.1 г, вскипание) и амин **9** (396 мг, 2.29 ммоль). Раствор выдерживали при комнатной температуре 6 ч, муравьиную кислоту упаривали

досуха, остаток экстрагировали Et_2O (3×10 мл). Экстракт упаривали досуха, к остатку добавляли горячую H_2O , смесь нагревали до ~90°C, оставляли кристаллизоваться при комнатной температуре. Твердую фазу отделяли, сушили и получали сырой продукт **10б**. Выход 256 мг (55%). После кристаллизации из EtOH получали аналитически чистый продукт **10б** в виде бесцветных блестящих пластинчатых кристаллов. Выход 135 мг (29%), т. пл. 179–181°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 4.48 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 8.79 с [1H, C(=O)H], 12.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.18, 61.50, 138.37, 153.33, 161.25, 161.53. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 201 (40) [M] $^+$, 145 (55), 99 (78), 71 (65), 47 (86), 46 (50), 45 (100).

4-Ацетамидофенилацетат (13). К пара-аминофенолу **11** (414 мг, 3.79 ммоль) добавляли AcOH (4.1 г) и P_4O_{10} (682 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре 2.5 сут. Летучие компоненты упаривали. Остаток затирали в воде, образовавшуюся твердую фазу отделяли, промывали водой и сушили. Целевое вещество экстрагировали толуолом, экстракт упаривали досуха. Аналитически чистый образец получали очисткой на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в хлористом метиле с добавлением Et_3N (5 капель на 10 мл хлористого метилена), элюировали тем же составом. Пробы, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из смеси толуол–изооктан, получали продукт **13** в виде бесцветных кристаллов. Выход 489 мг (67%), т. пл. 152–154°C (т. пл. 152°C [21]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.04 с (3H, Ac), 2.24 с (3H, Ac), 6.96–7.14 м (2H, CH_{Ar}), 7.52–7.65 м (2H, CH_{Ar}), 9.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 20.77, 23.90, 119.86, 121.87, 136.92, 145.70, 168.26, 169.35. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193 (6) [M] $^+$, 151 (40), 110 (8), 109 (100), 108 (10), 80 (8), 43 (35).

4-Ацетамидофенилацетат (парацетамол, 11). Раствор диацетильного соединения **13** (860 мг, 4.45 ммоль) в воде (20 г) нагревали в атмосфере инертного газа в закрытом сосуде при 133°C в течение 30 ч. Раствор упаривали досуха, продукт экстрагировали EtOAc , экстракт упаривали досуха и получали парацетамол **11** в виде светло-розовых кристаллов. Выход 550 мг (82%), т. пл. 168–171°C

(т. пл. 167–170°C [22]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: с 1.98 (3H, Me), 6.67 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.33 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 9.12 с (1H, OH), 9.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.75, 115.05, 120.93, 131.06, 153.19, 167.60. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 151 (28) $[M]^+$, 109 (100), 108 (13), 81 (11), 80 (18), 53 (8), 43 (20).

4-{7-[(4-Метоксибензоил)окси]хроман-3-ил}фенил-4-метоксибензоат (15). Смесь эквола **6** (485 мг, 2.00 ммоль), анисовой кислоты **14** (1218 мг, 8.00 ммоль) и диоксана (5.6 г) охлаждали до $\sim 0^\circ\text{C}$ и добавляли P_4O_{10} (1.5 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 сут. Жидкую фазу отделяли, остаток обрабатывали последовательно H_2O , водным раствором Na_2CO_3 (до $\text{pH} > 7$), затем опять H_2O и сушили. Сырой продукт (900 мг) очищали на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в хлористом метиле, элюировали последовательно хлористым метилом и смесью хлористый метилен– EtOAc (4:1). Порции элюата, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, к остатку добавляли изопропанол, нагревали до кипения, охлаждали, твердую фазу отделяли, промывали петролейным эфиром, сушили и получали чистый продукт в виде бесцветного порошка. Выход 772 мг (76%), т. пл. 156–160°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 2.97–3.14 м (2H), 3.32 с (1H), 3.87 с (6H), 4.14 т (1H, J 10.1 Гц), 4.34 д (1H, J 9.2 Гц), 6.76 д (2H, J 11.2 Гц), 7.12 д (4H, J 3.6 Гц), 7.20 д (1H, J 7.9 Гц), 7.24 д (2H, J 6.7 Гц), 7.44 д (2H, J 7.0 Гц), 8.08 с (4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 31.06 (2C), 36.75, 55.45, 69.87, 109.41, 113.58, 114.10 и 114.07 (1C), 119.44, 121.02 и 120.96 (1C), 121.75, 128.29, 129.96, 131.75 и 131.73 (1C), 138.58, 149.55 и 149.46 (1C), 154.23, 163.60 и 163.56 (1C), 164.02 и 163.92 (1C). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 511 (3), 510 (8) $[M]^+$, 136 (9), 135 (100), 107 (4), 92 (4), 77 (6).

N-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-4-гидроксибензамид (16). а. К смеси анисовой кислоты **14** (370 мг, 1.35 ммоль), амина **7** (430 мг, 2.83 ммоль) и диглима (3.5 г) добавляли P_4O_{10} (900 мг). Смесь нагревали при 86°C при перемешивании в течение 200 мин. Твердую фазу отделяли, промывали небольшим количеством Et_2O . Жидкости объединяли, упаривали досуха, остаток обрабатывали H_2O дважды (5.3 и 4.3 г) и сушили. Полученную смесь

(396 мг) кристаллизовали из петролейного эфира и получали сырой продукт (383 мг), содержащий, по данным ЯМР ^1H , 56% (216 мг) анисовой кислоты **14** и 44% (167 мг) амида **16**.

б. К раствору анисовой кислоты **14** (284 мг, 1.86 ммоль) и амина **7** (949 мг, 5.37 ммоль) в хлорбензоле (4.4 г) добавляли P_4O_{10} (1045 мг). Полученную смесь перемешивали при 134°C в течение 2.5 ч. Растворитель упаривали досуха. Остаток экстрагировали петролейным эфиром ($70\text{--}100^\circ\text{C}$) (3×15 мл), экстракт упаривали до минимального объема, из которого после охлаждения до комнатной температуры кристаллизуется твердая фаза. Ее отделяли, сушили и получали чистый продукт в виде светло-желтого порошка. Выход 202 мг (40%), т. пл. $139\text{--}143^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 с (9H, ^tBu), 3.87 с (3H, OMe), 6.92 с (1H, CH_{Het}), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 8.04 д (2H, CH_{Ar} , J 8.7 Гц), 10.36 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.83, 33.19, 55.54, 94.11, 113.99, 125.76, 130.08, 159.05, 163.10, 165.44, 181.43. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (5) $[M]^+$, 136 (9), 135 (100), 107 (4), 92 (7), 77 (10), 57 (4).

N'-(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)-N,N-диметилформимидамид (17). К раствору амина **7** (490 мг, 2.77 ммоль) в ДМФА (4.7 г) добавляли P_4O_{10} (1007 мг), при этом наблюдались разогрев и полное растворение. Реакционную смесь нагревали при 120°C при перемешивании в течение 1.5 ч. Летучие компоненты упаривали досуха. Остаток растворяли в H_2O , нейтрализовали Na_2CO_3 до $\text{pH} > 7$, экстрагировали бензолом (3×15 мл). Экстракт упаривали досуха. Образовывалось масло (677 мг), которое вскоре затвердевало. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии: наносили в виде раствора в хлористом метиле, элюировали последовательно хлористым метилом, смесями хлористый метилен– EtOAc (45:5) и хлористый метилен– EtOAc (70:30). Порции элюата, содержащие продукт, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из гексана. Получали чистый продукт **17** в виде бесцветного порошка. Выход 546 мг (100%), т. пл. $92\text{--}93^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 д (9H, ^tBu , J 1.5 Гц), 3.02 с (6H, NMe_2), 5.72 д (1H, CH , J 1.4 Гц), 7.95 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.75, 32.81, 34.37, 40.47, 94.14, 94.18, 155.58, 169.00, 181.14. Масс-спектр (EI), m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 195 (30) $[M]^+$, 138 (46), 71 (100), 68 (31), 57 (23), 44 (93), 42 (60).

7-[(5-трет-Бутилизоксазол-3-ил)амино]-3,4,5,6-тетрагидро-2H-азепин-1-ийхлорид (19a). Смесь ε -капролактама **17** (2.5 г), амина **7** (430 мг, 2.43 ммоль) и P_4O_{10} (896 мг) нагревали с перемешиванием при 107°C в течение 4 ч. Охлажденную до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали бензолом (3×5 мл). К остатку добавляли H_2O , раствор доводили NaOH до pH ~ 10, экстрагировали бензолом (3×15 мл). Экстракт упаривали досуха, к маслообразному остатку добавляли 10 н. HCl до pH ~ 2. Смесь переупаривали с EtOH дважды. Остаток кристаллизовали из PhH, промывали петролейный эфир и сушили. Получали чистый хлорид **19a** в виде светло-розового порошка. Выход 321 мг (49%), т. пл. 172–175°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.28 с (9H, tBu), 1.74 с (2H, CH_2), 1.83 м (4H, CH_2), 3.26 с (2H), 3.66 с (2H, CH_2), 6.54 с (1H, NH), 10.13 с (1H, CH_{Het}), 14.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 23.22, 27.25, 28.46, 29.61, 31.28, 32.94, 45.64, 93.80, 158.54, 169.72, 181.88. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 (41) $[M]^+$, 178 (100), 150 (21), 111 (39), 68 (25), 55 (25), 41 (38).

Взаимодействие пара-аминофенола 11 с ангидридом анисовой кислоты 22. Смесь пара-аминофенола **11** (165 мг, 1.50 ммоль) и ангидрида анисовой кислоты **22** (1031 мг, 3.60 ммоль) в абсолютном диоксане (4.4 г) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 сут (густая суспензия). Растворитель упаривали досуха, остаток обрабатывали водным раствором Na_2CO_3 (pH ~ 9), промывали водой и сушили. Смесь продуктов разделяли на хроматографической колонке: наносили в виде раствора в диоксане, элюировали последовательно петролейным эфиром, хлористым метиленом и затем смесью хлористый метилен–EtOAc (4:1). Первые порции элюата, содержащие диацилпроизводное **21**, объединяли, упаривали досуха, остаток обрабатывали кипящим изопропанолом, охлаждали, отделяли и сушили с получением **4-(4-метоксибензамидо)фенил-4-метоксибензоата 21** в виде бесцветного порошка. Выход 108 мг (19%), т. пл. 253–256°C (т. пл. 249–251°C [23]). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 3.84 с (3H, OMe), 3.87 с (3H, OMe), 7.07 д (2H, CH_{Ar} ,

J 8.5 Гц), 7.12 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 7.23 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 7.83 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 7.98 д (H, CH_{Ar} , J 8.4 Гц), 8.09 д (H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 10.18 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 55.44, 55.65, 113.63, 114.28, 121.05, 121.24, 121.95, 126.84, 129.60, 131.97, 136.99, 146.22, 161.94, 163.71, 164.40, δ 164.90. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 135 (100), 77 (10), 136 (9), 377 (7) $[M]^+$, 107 (6), 92 (6), 64 (2).

Последующие порции элюата, содержащие N-ацилпроизводное **20**, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из изопропанола с получением **N-(4-гидроксифенил)-4-метоксибензамида 20** в виде бесцветного порошка. Выход 238 мг (65%), т. пл. 229–232°C (т. пл. 226–230°C [24]). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 3.82 д (3H, OMe, J 1.4 Гц), 6.73 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 7.03 д (2H, CH_{Ar} , J 8.4 Гц), 7.51 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 7.93 д (2H, CH_{Ar} , J 8.5 Гц), 9.21 с (1H, OH), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 55.38, 113.52, 114.94, 122.31, 127.22, 129.37, 130.85, 153.56, 161.67, 164.38. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 135 (100), 243 (20) $[M]^+$, 243 (20), 77 (15), 92 (9), 136 (9), 107 (8), 64 (4).

4-Аминофенил 4-метоксибензоат (23). Смесь пара-аминофенола **11** (295 мг, 2.70 ммоль), анисовой кислоты **14** (810 мг, 5.95 ммоль) и диоксана (5.5 г) охлаждали до ~0°C и к ней добавляли P_4O_{10} (1192 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре 66 ч. Жидкую фазу отделяли. Твердый остаток обрабатывали H_2O , затем водным раствором Na_2CO_3 (до pH < 7), затем опять H_2O и сушили. Сырой продукт **23** очищали с помощью колоночной хроматографии: наносили в виде раствора в хлористом метилене, элюировали последовательно хлористым метиленом и смесью хлористый метилен–EtOAc (9:1). Порции элюата, содержащие продукт **23**, объединяли, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из октана и получали чистый продукт **23** в виде светло-желтого порошка. Выход 624 мг (94%), т. пл. 143–145°C (т. пл. 149°C [25]). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OMe), 5.05 с (2H, NH_2), 6.59 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 6.87 д (2H, CH_{Ar} , J 8.6 Гц), 7.09 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц), 8.04 д (2H, CH_{Ar} , J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 55.56, 114.10, 114.15, 121.51, 122.00, 131.77, 140.80,

146.52, 163.49, 164.82. Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 (12) $[M]^+$, 136 (9), 135 (100), 107 (9), 92 (9), 80 (3), 77 (12).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шафран Юрий Маркович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5745-7624>

Поспелова Татьяна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4414-559X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перечень прекурсоров и необходимых химикатов, которые обычно используются для нелегального производства некоторых подлежащих контролю веществ. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283828/ce505a5244637b5dbb0cc62b4d7ad0ea121b5aad/?ysclid=llw6ow9371355247465
2. Wang Q., Deng Y. Pat. CN102675080A (2014). China.
3. Шафран Ю.М., Бакулев В.А., Шевырин В.А., Колобов М.Ю. // ХГС. 1993. № 6. С. 840; Shafran Yu.M., Bakulev V.A., Shevyrin V.A., Kolobov M.Yu. // Chem. Heterocycl. Compd. 1993. N 11. P. 724. doi 10.1007/bf00531556
4. Beliaev N., Shafran Yu. Pat. WO2016038061A1 (2016).
5. Micheli R.A., Booth A.N., Livingston A.L., Bickoff E.M. // J. Med. Pharm. Chem. 1962. Vol. 5. P. 321. doi 10.1021/jm01237a010
6. Wessely F., Prillinger F. // Chem. Ber. 1939. Bd 72. S. 629.
7. Marrian G.F., Haslewood G.A.D. // Biochem. J. 1932. Vol. 26. P. 1227. doi 10.1042/bj0261227
8. Ohta H., Ishizaka T., Tatsuzuki M., Yoshinaga M., Iida I., Yamaguchi T., Tomishima Y., Futaki N., Toda Y., Saito S. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. N 3. P. 1111. doi 10.1016/j.bmc.2007.10.087
9. Chemical Note. <https://chemicalnote.com/formic-acid-methanoic-acid-laboratory-preparation-properties-and-uses>
10. Jones C.D., Luke R.W.A., McCoull W. Pat. WO2005060970 (2005).
11. Medina-Ramos W., Mojica M.A., Cope E.D., Hart R.J., Pollet P., Eckert Ch.A., Liotta Ch.L. // Green Chem. 2014. Vol. 16. N 4. P. 2147. doi 10.1039/c3gc42569j
12. Yamamoto T., Harigaya Y., Okawara M. // Tetrahedron. 1978. Vol. 34. N 20. P. 3097. doi 10.1016/0040-4020(78)87005-7
13. Wang Y., Liu W.-J., Yin L., Li H., Chen Z.-H., Zhu D.-X., Song X.-Q., Cheng Z.-Z., Song P., Wang Z., Li Z.-G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. N 5. P. 974. doi 10.1016/j.bmcl.2017.12.068
14. Kalyvas V., McIntyre J.E. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 1982. Vol. 80. N. 1. P. 105. doi 10.1080/00268948208071024
15. El-Gamal M.I., Zaraei S.O., Foster P.A., Anbar H.S., El-Gamal R., El-Awady R., Potter B.V.L. // Bioorg. Med. Chem. 2020. Vol. 28. N 8. P. 115406. doi 10.1016/j.bmc.2020.115406.
16. Sovak M., Terry R.C., Douglass J.G., Bakir F., Brown J., Cugley P. Pat. WO2001008647 (2001).
17. Bhardwaj B., Nivrutti A.A., Saraf P., Shrivastava S.K., Tripathi M., Tripathi P.N., Verma A., Waiker D.K. // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1262. doi 10.1016/j.molstruc.2023.135517
18. Xu T., Alper H. // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. N 49. P. 16970. doi 10.1021/ja508588b
19. Ikeda S.-I., Kimura U., Ashizawa T., Gomi K., Saito H., Kasai M., Kanazawa J., Sasaki K., Nukui E., Okabe M., Sato S. Pat. US 5952355A (1999). USA.
20. Línzembold I., Czett D., Böddi K., Kurtán T., Király S.B., Gulyás-Fekete G., Takátsy A., Lóránd T., Deli J., Agócs A., Nagy V. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 3. P. 636. doi 10.3390/molecules25030636
21. Sowjanya T., Jayaprakash Rao Y., Murthy N.Y.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1864. doi 10.1134/s1070363217080357
22. Majumdar S., Sloan K.B. // Int. J. Pharm. 2007. Vol. 337. N. 1–2. P. 48. doi 10.1016/j.ijpharm.2006.12.026
23. Horner L., Steppan H. // Ann. 1957. Vol. 606. P. 24.
24. Itoh N., Sakamoto T., Miyazawa E., Kikugawa Y. // J. Org. Chem. 2002. Vol. 67. N 21. P. 7424. doi 10.1021/jo0260847
25. Vickers S., Trigg D.J., Garrison D.R. // J. Chem. Soc. (C). 1968. P. 632. doi 10.1039/J39680000632

First Examples of Phosphoric Anhydride Mediated O- and N-Acylation

Yu. M. Shafran^{a,*} and T. A. Pospelova^a

^a Chemical-Technological Institute, Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: yu.m.shafran@urfu.ru

Received September 22, 2023; revised November 4, 2023; accepted November 5, 2023

It was shown that phosphoric anhydride can be used for the synthesis of esters and amides of carboxylic acids when they react with compounds containing hydroxyl and primary amino groups. A new method was proposed for obtaining paracetamol. An example of the reverse reactivity of these nucleophilic centers located in *para*-aminophenol molecule was revealed.

Keywords: acylation, carboxylic acid anhydrides, tetraphosphorus decaoxide, daidzein, equol, paracetamol

СИНТЕЗ АНИЛИДОВ 3,5-ДИХЛОРСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ, СОДЕРЖАЩИХ КАРБОКСИМЕТОКСИГРУППУ В АНИЛИНОВОМ ФРАГМЕНТЕ

© 2023 г. В. Г. Дударев^{1,*}, М. И. Васендин¹, А. В. Москвин¹,
Д. С. Лисовский¹, Н. В. Колотилова¹, Б. Ю. Лалаев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, ул. Профессора Попова 14,
Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 6 июля 2023 г.

После доработки 17 ноября 2023 г.

Принято к печати 18 ноября 2023 г.

Реакцией (аминодихлорфенокси)уксусных кислот с хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты в ацетонитриле получены салициланилиды, содержащие в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу. Выход целевых соединений зависит от строения ацилируемого амина и последовательности прибавления амина, хлорангидрида и акцептора протонов. Усовершенствован синтез некоторых промежуточных соединений, необходимых для синтеза, в частности метилового эфира 2,6-дихлор-4-нитрофеноксиуксусной кислоты.

Ключевые слова: салициланилиды, нитрование, восстановление нитрогруппы, алкилирование нитрофенолов, межфазный катализ, ацилирование

DOI: 10.31857/S0044460X23120028, **EDN:** OAFJKD

Несмотря на то, что галогенированные салициланилиды используются в медицине и ветеринарии как антигельминтные средства более полувека, интерес к этой группе соединений не ослабевает благодаря наличию различных видов биологической активности. Современные исследования показывают способность салициланилидов блокировать ферменты, ответственные за развитие опухолей [1, 2] и воспалительных процессов [3], а также эффективность в отношении микобактерий туберкулеза [4], бактерий ботулизма, различных вирусов, в том числе коронавирусов, вирусов иммунодефицита человека и гепатита [5–8].

Антигельминтные средства разных химических групп, используемые в настоящий момент, могут иметь один или несколько недостатков: высокую токсичность, возникновение резистентно-

сти, узкий спектр действия, серьезные побочные эффекты [9]. С целью расширения арсенала антигельминтных средств ранее были проведены исследования зависимости активности от строения некоторых галогенированных салициланилидов. Они показали перспективность нескольких алкил- и алкоксипроизводных, в частности 2,4-дихлор-6-[(3-хлор-4-метилфенил)карбамоил]фенилацетата и трех гомологов ряда 3,5-дихлор-N-(3-хлор-4-алкоксифенил)-2-гидроксибензамидов, где OAlk = OC_2H_5 , OC_3H_7 , OC_4H_9 [10–12] (схема 1).

Установлено, что для проявления антигельминтной активности необходимо наличие в молекуле 3 или 4 атомов галогена, а этерификация фенольного гидроксила остатком уксусной кислоты приводит к снижению токсичности [13]. Однако одно из отобранных соединений, в частности

Схема 1.

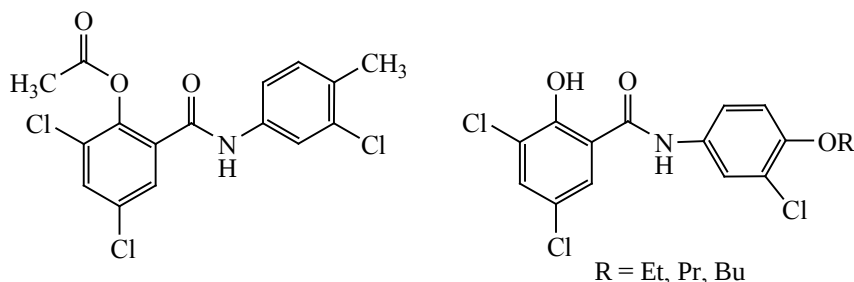
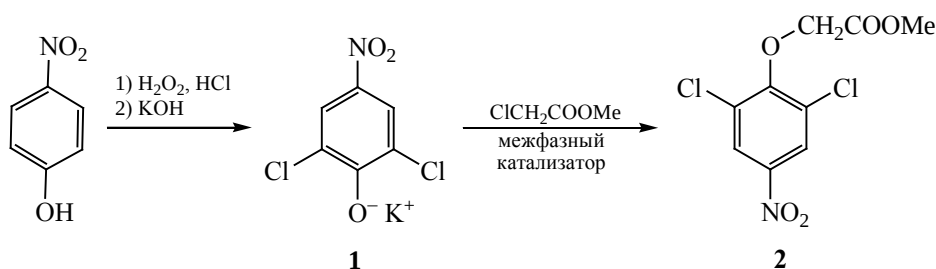


Схема 2.



2,4-дихлор-6-[(3-хлор-4-метилфенил)карбамоил]-фенилацетат, в исследованиях *in vivo* показало недостаточно широкий спектр активности при некоторых внекишечных гельминтозах [14], что можно объяснить очень малой растворимостью в воде и малой биодоступностью при пероральном приеме. Известно, что эффективность некоторых применяемых антигельминтных средств может быть повышена путем создания супрамолекулярных водорастворимых комплексов [9]. В связи с этим перспективными являются исследования по синтезу и изучению биологической активности галогензамещенных салициланилидов, которые имеют гидрофильную группу, повышающую растворимость в воде. Целью данной работы является получение двух изомерных анилидов 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащих в анилиновом фрагменте карбоксиметоксигруппу и два атома хлора. Прототипом таких соединений является [4-(2-гидроксibenзамидо)-2,6-дихлорфенокси]-уксусная кислота, описанная в патентах [15, 16], которую предлагается использовать для лечения аутоиммунных заболеваний.

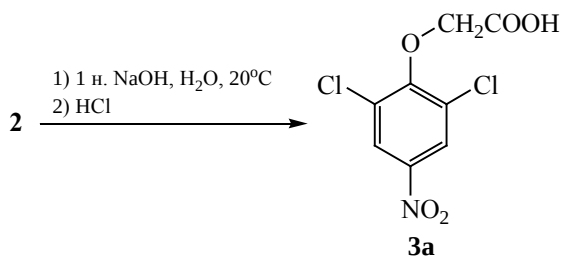
В качестве промежуточных соединений в синтезе целевых салициланилидов использованы изо-

мерные нитродихлорфеноксиуксусные кислоты **3a**, **б**, которые восстанавливали до аминокислот **4a**, **б** и ацилировали хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты.

Согласно литературным данным, для синтеза нитрокислоты **3a** вначале получают ее сложные эфиры путем алкилирования соответствующего нитродихлорфенола сложными эфирами хлоруксусной кислоты. В данной работе в качестве промежуточного соединения использовали метиловый эфир **2**, поскольку он должен гидролизироваться легче других алкиловых эфиров, а также удобен тем, что представляет собой твердое вещество при комнатной температуре. Ранее метиловый эфир **2** был получен алкилированием 4-нитро-2,6-дихлорфенола метилхлорацетатом в метаноле в присутствии метилата натрия и иодида натрия, однако даже после 8 сут кипячения его выход составил только 26% [17]. Плохие результаты данной реакции можно объяснить как невысокой температурой кипения метанола, так и сольватацией фенолят-аниона протонным растворителем.

В данной работе 4-нитро-2,6-дихлорнитрофенол получали окислительным хлорированием 4-нитрофенола смесью пероксида водорода и со-

Схема 3.



ляной кислоты. Для перевода в анионную форму и одновременной очистки нами было предложено обрабатывать продукт раствором КОН и получать нитродихлорфенолят калия **1** в виде осадка. Далее его алкилировали избытком метилхлорацетата (не менее 5 молей на 1 моль фенолята, для обеспечения хорошего перемешивания), который одновременно выступал в качестве апротонного растворителя (схема 2).

Установлено, что при температуре кипения реакционной массы (128–130°C) реакция с дихлорнитрофенолятом **1** завершается за 12 ч. Добавка 2 мол% бромида тетрабутиламмония сокращает время алкилирования в 10 раз, причем увеличение количества данного межфазного катализатора до 5 мол% существенно не влияет на результаты реакции. Метилловый эфир **2** образуется с выходом 92–94%, после очистки он представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, мало растворимое в петролейном эфире и хорошо – в толуоле.

Поскольку в работе [17] отсутствуют спектральные данные метилового эфира **2**, его состав и строение подтверждено методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектре ЯМР ^1H метилового эфира **2** имеются характерные синглетные сигналы протонов метоксильной и метиленовой групп при 3.74 и 4.90 м. д. соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **2** присутствуют сигналы атомов углерода метоксигруппы при 52.6 м. д., метиленовой группы при 69.8 м. д. и сложноэфирного карбонила при 168.1 м. д. В ИК спектре кристаллического образца соединения **2** присутствует полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы при 1757 см^{-1} и полосы валентных колебаний нитрогруппы при 1540 см^{-1} (ν_{as}) и 1339 см^{-1} (ν_{s}).

Дальнейшим этапом работы был гидролиз метилового эфира **2** (схема 3), но в литературе представлено мало сведений об условиях и результатах этой реакции. Известно, что щелочной гидролиз соединения **2** проводили раствором гидроксида натрия в 80 % водном метаноле [17] в течение 5 мин при комнатной температуре с выходом 62 %. При более длительной выдержке в течение 2.5 ч авторы наблюдали побочную реакцию декарбоксилирования, и основным продуктом был 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензол.

Мониторинг реакции методом спектроскопии ЯМР ^1H и ТСХ позволил установить, что результаты гидролиза нитроэфира **2** щелочью существенно зависят от температуры. При комнатной температуре реакция проходит достаточно легко (за 30 мин) под действием 1 н. водного раствора NaOH (мольное отношение 1:2). В таких условиях декарбоксилирование полученного 4-нитро-2,6-дихлорфеноксиацетата натрия протекает в небольшой степени, и образуется не более 2% 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензола, который был идентифицирован с помощью спектроскопии ЯМР ^1H по синглету протонов CH_3O при 3.92 м. д. Побочный продукт легко отделяется фильтрованием, и после подкисления фильтрата до pH 1 выход нитрокислоты **3a**, выпавшей в осадок, составляет 92–94%.

В спектре ЯМР ^1H нитрокислоты **3a** присутствует уширенный сигнал протона карбоксильной группы при 13.29 м. д. и сохраняется сигнал протонов метиленовой группы при 4.80 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C нитрокислоты **3a** присутствуют сигналы углерода карбоксильной группы и CH_2 группы при 168.0 и 69.6 м. д. соответственно. В ИК спектре кристаллического образца соединения **3a** присутствует полоса валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ карбоксильной группы при 1728 см^{-1} .

Оказалось, что повышение температуры реакции щелочного гидролиза нитроэфира **2** выше 40°C приводит не только к побочной реакции декарбоксилирования, но и к реакции нуклеофильного замещения алкоксигруппы на гидроксигруппу, что можно объяснить электроноакцепторным влиянием нитрогруппы в *para*-положении (схема 4).

В образцах реакционной массы с помощью ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H был идентифицирован 4-нитро-2,6-дихлорфенол по синглету ароматического протона при 8.1 м. д.

Схема 4.

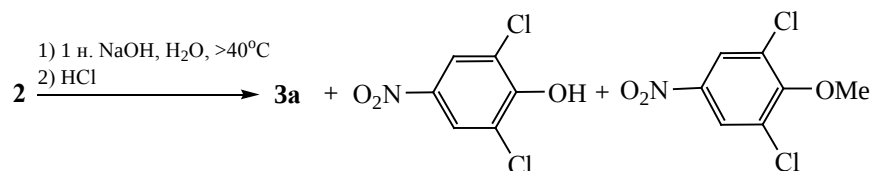
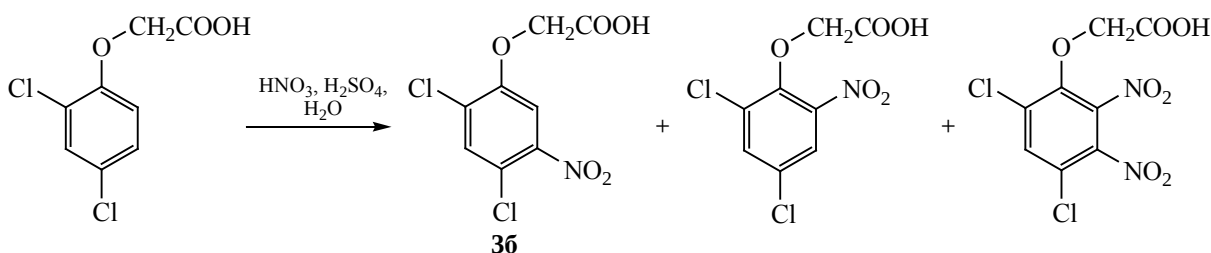


Схема 5.



тических протонов при 8.25 м. д. (8.22 м. д. [18]). Методом спектроскопии ЯМР установлено, что в результате щелочного гидролиза метилового эфира **2** при 100°C образуется только 53% нитрокислоты **3a**, 16% 2-метокси-5-нитро-1,3-дихлорбензола и 31% 4-нитро-2,6-дихлорфенола.

Кислоту **36** получают, согласно литературным данным, действием на 2,4-феноксиуксусную кислоту нитрующей смеси (70%-ная азотная и 94%-ная серная кислоты) [19] либо дымящей 98%-ной азотной кислотой [20] (схема 5).

С помощью метода спектроскопии ЯМР ^1H установлено, что эти методы нитрования при температуре 3–5°C недостаточно селективны, поскольку образуется значительное количество 2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты (табл. 1), доля которой в реакционной массе возрастает с увеличением концентрации и избытка нитрующего реагента. Как оказалось, целевой продукт затруднительно очистить от динитросоединения методом перекристаллизации из толуола, водного этанола, водного ацетона. Было установлено, что использование менее концентрированной нитрующей смеси позволяет почти избежать образования 2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусной кислоты (табл. 1). Выход нитрокислоты **36** составляет 73% после очистки из водного ацетона.

Строение кислоты **36** доказано присутствием в спектре ЯМР ^1H синглета протонов метиленовой группы при 4.98 м. д., двух синглетов ароматических протонов при 7.91 и 8.01 м. д. и уширенного сигнала протона карбоксильной группы при 13.20 м. д. В ИК спектре кристаллического образца соединения **36** присутствует полоса валентных колебаний C=O карбоксильной группы при 1717 cm^{-1} .

Ранее было описано восстановление нитрокислоты **36** сульфатом железа(II) в растворе аммиака [19, 20]. Нами предложен в качестве восстановителя гидразингидрат с использованием скелетного никелевого катализатора (никеля Ренея) (схема 6). Данный метод удобен тем, что субстрат и восстановитель находятся в водном растворе без добавления органических растворителей, для проведения реакции требуется не более 30 мин и образуется сравнительно мало отходов. К суспензии нитрокислоты **3a**, **б** и катализатора в воде постепенно прибавляли гидразингидрат (мольное отношение 1:3) при температуре 35–40°C, а для разложения избытка гидразина смесь нагревали при 80°C. Полученные аминокислоты **4a**, **б** легко выделяются из реакционной массы в виде осадка в изoeлектрической точке при pH 2.5–3.0.

Выход соединений **4a**, **б** составляет 88–93%, они представляют собой кристаллические веще-

Таблица 1. Результаты нитрования 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты^a

Состав нитрующего реагента, мас%	Мольная доля (по данным ЯМР ¹ H), %		
	3б	6-нитро-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота	2,3-динитро-4,6-дихлорфеноксиуксусная кислота
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (4:76:20)	87	12	1
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (4:84:12)	88	6	6
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –H ₂ O (5:87:8) [17]	77	6	17
HNO ₃ –H ₂ SO ₄ –SO ₃ (5:77:18)	57	1	42
98%-ная HNO ₃ ^б [18]	17	1	78

^a 3–5°C, «прямой» слив, мольное отношение HNO₃:субстрат = 1.5:1.^б Мольное отношение HNO₃:субстрат = 19:1.

ства белого или бежевого цвета, умеренно растворимые в ацетоне и этилацетате, нерастворимые в воде и толуоле.

В спектрах ЯМР ¹H кислот **4а**, **б** присутствует уширенный сигнал протонов аминогруппы при 5.50 м. д., также сохраняются сигнал метиленовых протонов в области 4.35–4.65 м. д. и сигнал протона карбоксильной группы в области 12.90–13.20 м. д. В ИК спектре кристаллических образцов соединений **4а**, **б** присутствуют полосы валентных коле-

баний C=O карбоксильной группы при 1717 см^{–1} и деформационных колебаний аминогруппы при 1635 см^{–1}, однако эти полосы более выражены в спектре кислоты **4б**. В то же время полоса валентных колебаний карбоксилат-аниона при 1571 см^{–1} имеет большую интенсивность в спектре кислоты **4а**.

Далее проводили ацилирование соединений **4а**, **б** хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты (мольное отношение 1:1) в среде ацетонитрила при комнатной температуре (схема 7). Как правило, взаимодействие хлорангидридов с аминокислотами проводят в присутствии акцептора протонов, чтобы получить аминогруппу в форме основания и связать выделяющийся HCl [21]. Однако установлено, что реакция с кислотами **4а**, **б** протекает даже в отсутствие дополнительного основания с выходом до 49% (табл. 2). Вероятно, из-за сравнительно небольшой основности аминогрупп в кислотах **4а**, **б** не образуются устойчивые внутренние соли, которые препятствовали бы аци-

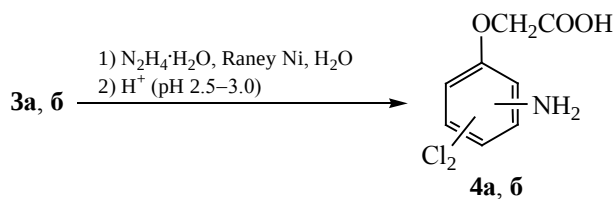
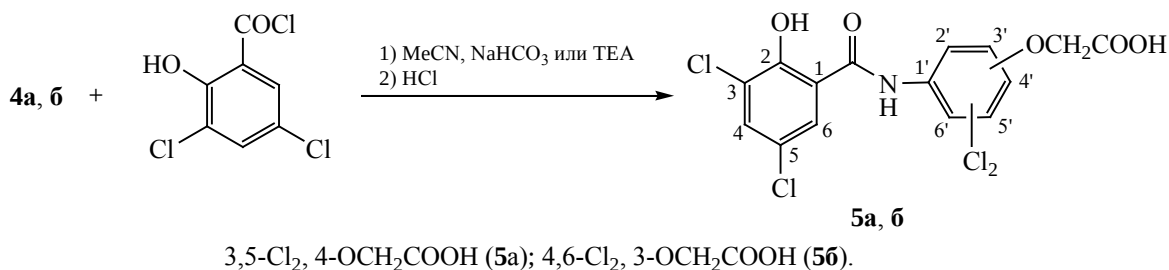
Схема 6.2,6-Cl₂, 4-NH₂ (**4а**); 2,4-Cl₂, 5-NH₂ (**4б**).

Схема 7.



лированию. Далее выделяющийся в результате реакции HCl блокирует аминогруппу в виде устойчивой соли, и не дает пройти реакции полностью. В дальнейшем в качестве акцепторов протонов были использованы гидрокарбонат натрия или триэтиламин. Использование гидрокарбоната натрия приводит к образованию трудно перемешиваемой реакционной массы, в которой мало растворим как сам гидрокарбонат натрия, так и образующиеся натриевые соли аминокислот **4a, б**. Ацилирование с использованием органического основания проходит почти гомогенно. В связи с этим необходимо упомянуть, что полученные нами результаты не соответствуют данным работы [21], в которой утверждается, что ацилирование хлорангидридами фуранкарбоновых кислот некоторых ароматических аминокислот (в частности, 4- и 3-аминобензойной, 4-аминофенилуксусной) не проходит в среде безводного ацетонитрила или ацетона в

присутствии триэтиламина. Авторы работы [21] считают более результативным проведение данной реакции в водном ацетоне при pH 8–9 и температуре 0°C. Однако в нашем случае использование водного растворителя, напротив, привело к снижению выхода в силу легко протекающего гидролиза хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты.

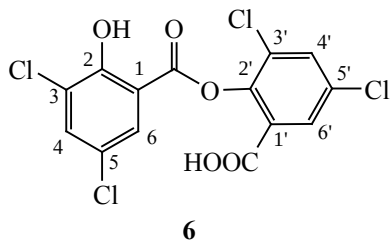
Важно отметить, что выход целевых салициланилидов зависит от порядка смешивания реагентов и строения аминокислоты. Так, если акцептор протонов предварительно смешивать с аминокислотами **4a, б**, а затем прибавлять хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, то выход целевого салициланилида **5a** оказывается достаточно хорошим, а салициланилида **5b** – невысоким (табл. 2). При этом в реакционной массе с помощью ТСХ были обнаружены четыре побочных соединения.

Таблица 2. Результаты реакции хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты с аминокислотами **4a, б** в ацетонитриле при 20°C

Аминокислота	Основание	Порядок добавления реагентов ^а	Выход амидов 5a, б , %
4a	–	А	49
	NaHCO ₃	Б	75
	NaHCO ₃	В	78
	Триэтиламин	Б	69
	Триэтиламин	В	81
	–	А	47
4б	NaHCO ₃	Б	35
	NaHCO ₃	В	60
	Триэтиламин	Б	37
	Триэтиламин	В	66

^а А, хлорангидрид прибавляли к аминокислоте **4a, б** (мольное отношение 1:1); Б, хлорангидрид прибавляли к смеси аминокислоты **4a, б** и акцептора протонов (мольное отношение 1:1:1); В, к аминокислоте **4a, б** сначала прибавляли хлорангидрид, затем акцептор протонов (мольное отношение 1:1:1).

Схема 8.



Для выяснения природы побочных продуктов синтеза салициланилидов **5a**, **6** были проведены контрольные опыты, в которых хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты либо смешивали с триэтиламином, либо нагревали его при 65°C в течение 5 ч без добавления аминокислоты **4a**, **6**. В последнем случае после обработки реакционной массы водным ацетоном удалось выделить 2-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзоилокси)-3,5-дихлорбензойную кислоту **6** с выходом 77% (схема 8). В спектре ЯМР ^1H данного соединения присутствуют уширенные синглетные сигналы карбоксильной группы при 13.84 м. д. и фенольной группы при 10.55 м. д., а также сигналы 4 ароматических протонов в области 8.15–7.97 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют пики атомов углерода карбоксильной и сложноэфирной групп (164.0 и 163.7 м. д.), а также 12 атомов углерода бензольных колец в области 154.9–115.7 м. д. В масс-спектре (ESI⁻) присутствует сигнал аниона с m/z 394.9.

По-видимому, ацилирование аминокислоты **4b** происходит труднее, чем аминокислоты **4a** из-за меньшей нуклеофильности и пространственной доступности аминогруппы, и преобладающим процессом становится самоацилирование хлорангидрида под действием основания.

Минимальное количество побочных продуктов образуется, если к аминокислоте **4a**, **6** прибавлять сначала хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, затем через некоторое время акцептор протонов (триэтиламин, гидрокарбонат натрия). При данном порядке смешивания реагентов выход амидов **5a**, **6** достигает 81% (табл. 2). Для очистки от побочных продуктов самоацилирования продукты реакции обрабатывали 2 н. раствором КОН при комнатной температуре для гидролиза сложноэфирных групп, затем амиды **5a**, **6** осаждали со-

ляной кислотой, доводя значение pH среды до 1.

Салициланилиды **5a**, **6** в кислотной форме представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ацетоне, малорастворимые в толуоле, нерастворимые в воде. Структуру полученных соединений подтверждали методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H амидов **5a**, **6** имеется характерный сигнал протона амидной группы в области 10.70–11.03 м. д., протоны гидроксильной и карбоксильной групп образуют единый уширенный сигнал при 11.20 м. д. В спектрах ЯМР ^{13}C амидов **5a**, **6** присутствует сигнал атома углерода амидной группы в области 165.6–166.8 м. д. и сигнал атома углерода карбоксильной группы в области 169.3–169.8 м. д. В ИК спектрах кристаллических образцов салициланилидов **5a**, **6** присутствуют полосы валентных колебаний NH при 2273 cm^{-1} , C=O карбоксильной группы при 1718 cm^{-1} и валентных колебаний C=O амидной группы при 1638 cm^{-1} . В масс-спектре (ESI⁻) амидов **5a**, **6** имеется сигнал аниона с m/z 423.9.

Таким образом, синтезированы два изомерных салициланилида 3,5-дихлорсалициловой кислоты, содержащие карбоксиметоксильную группу в анилиновом фрагменте с выходом 66–81%. Установлено, что оптимальным является смешивание реагентов в следующем порядке: амин, хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты, триэтиламин. Полученные салициланилиды представляют интерес для дальнейшего получения водорастворимых солей и испытаний на антигельминтную и другие виды биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400 (400 и 100 МГц соответственно). В качестве растворителя использовался ДМСО- d_6 , сигналы которого использовали как внутренний стандарт. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI) записывали на приборе Bruker MicroTOF. ИК спектры регистрировали в таблетках KBr на приборе PerkinElmer Spectrum 3 FT-IR. Индивидуальность синтезированных соединений и полноту прохождения реакций устанавливали с помо-

щью тонкослойной хроматографии на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюенты – дихлорметан–уксусная кислота (50:1), этилацетат–муравьиная кислота (100:1), проявление в УФ свете. Пятна первичных ароматических аминов проявляли с помощью опрыскивания пластин реактивом Эрлиха, пятна фенольных соединений – 1%-ным раствором FeCl_3 в метаноле. Температуры плавления определяли на приборе EZ-Melt MPA-120.

В работе использовали 4-нитрофенол квалификации ЧДА (Ленреактив). Метилхлорацетат очищали перегонкой над безводным Na_2CO_3 . Хлорангидрид 3,5-дихлорсалициловой кислоты получали действием избытка хлористого тионила на соответствующую кислоту при 45–50°C [22] и использовали свежеприготовленным. 2,4-Дихлорфеноксиуксусную кислоту получали алкилированием 2,4-дихлорфенола хлоруксусной кислотой [23]. Скелетный никелевый катализатор получали выщелачиванием никель-алюминиевого сплава 20%-ным раствором NaOH при 50°C [24].

4-Нитро-2,6-дихлорфенолят калия (1). К смеси 13.8 г (0.1 моль) 4-нитрофенола, 20 мл уксусной кислоты и 43 мл (0.5 моль) концентрированной соляной кислоты добавляли по каплям при перемешивании 26 мл (0.25 моль) 30%-ного раствора пероксида водорода, поддерживая температуру 30–35°C. Через 2 ч выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, кипятили 5 мин с 77 мл 10%-ного раствора KOH (0.15 моль) и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом и сушили при 100°C. Выход 18.4 г (75%), оранжевые кристаллы, т. пл. > 350°C (вода), после перевода в кислотную форму т. пл. 126–127°C (разл.) {т. пл. 127°C (разл.) [18]}.

Метил-(4-нитро-2,6-дихлорфенокси)ацетат (2). Смесь 12.3 г (50 ммоль) 4-нитро-2,6-дихлорфенолята калия **1**, 22 мл (0.25 моль) метилхлорацетата и 0.32 г (1 ммоль) бромид тетрабутиламмония кипятили при перемешивании в течение 1.5 ч (контроль ТСХ). Избыток метилхлорацетата отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с раствором 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 50 мл 30%-ного водного метанола, осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 13.0 г (93%), т. пл. 94–95°C (метанол) {т. пл. 85–88°C (бензол) [17]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1757 с ($\text{C}=\text{O}$), 1540 с, 1339 cm^{-1} (NO_2). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.74 с (3H, CH_3), 4.90 с (2H, CH_2), 8.37 с (2H, H^3_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 52.6 (CH_3), 69.8 (CH_2), 125.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2C_{Ar}), 144.2 (C_{Ar}), 155.7 (C_{Ar}), 168.1 ($\text{CO}_{\text{эфир}}$).

4-Нитро-2,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (3а). 12.9 г (46 ммоль) мелкоизмельченного метилового эфира **2** интенсивно перемешивали с 92 мл 1 н. раствора (92 ммоль) NaOH при 20°C в течение 25–30 мин. Реакционную массу разбавляли 100 мл воды, фильтровали и подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 11.4 г (93%), белый кристаллический порошок, т. пл. 184–185°C (толуол) (т. пл. 185–186°C [25]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1728 с ($\text{C}=\text{O}$), 1538 с, 1344 cm^{-1} (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.80 с (2H, CH_2), 8.37 с (2H, H^3_{Ar} , H^5_{Ar}), 13.29 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 69.6 (CH_2), 125.1 (2C_{Ar}), 129.2 (2C_{Ar}), 144.0 (CH_{Ar}), 155.8 (CH_{Ar}), 168.0 (COOH).

5-Нитро-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (3б). К охлажденной до 3–5°C смеси 100 мл 94%-ной серной кислоты и 20 мл воды при активном перемешивании прибавляли 22.1 г (0.1 моль) мелко измельченной 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и затем 9.5 мл (0.15 моль) 70%-ной азотной кислоты, поддерживая температуру 3–5°C. Через 3 ч реакционную массу выливали на лед, осадок отфильтровывали, промывали водой, кристаллизовали из 50%-ного водного ацетона и сушили на воздухе. Выход 18.9 г (71%), т. пл. 159–160°C {т. пл. 158.5–159.0°C (бензол–петролейный эфир) [19]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1717 с ($\text{C}=\text{O}$), 1524 с, 1344 cm^{-1} (NO_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.98 с (2H, CH_2), 7.91 с (1H, H_{Ar}), 8.01 с (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 66.2 (CH_2), 111.0 (C_{Ar}), 117.4 (C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 147.0 (C_{Ar}), 153.2 (C_{Ar}), 169.5 (COOH).

Восстановление нитродихлорфеноксиуксусных кислот 3а, б гидразингидратом (общая методика). К суспензии 14 г (50 ммоль) нитрокислоты **3а, б** и 3.0 г свежеприготовленного скелетного никелевого катализатора в 120 мл воды прибавляли постепенно при активном перемешивании 7.5 мл (0.15 моль) гидразингидрата, поддерживая температуру 40–45°C. Реакцию проводили до прекращения газовыделения, затем нагревали смесь до полного разложения гидразингидрата при 80°C,

катализатор отфильтровывали. После отделения катализатора фильтрат упаривали в вакууме до 1/3 первоначального объема, подкисляли до pH 2.5–3.0, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

4-Амино-2,6-дихлорфеноксиуксусная кислота (4a). Выход 11.8 г (88%), т. пл. 168°C (разл.) (водный 2-пропанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1717 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кислота}}$), 1571 ($\text{C}=\text{O}_{\text{карбоксилат}}$), 1635 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.35 с (2H, CH_2), 5.50 уш. с. (2H, NH_2), 6.59 с (2H, H^3_{Ar} , H^5_{Ar}), 12.90 уш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 69.9 (CH_2), 113.7 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 169.6 (COOH).

5-Амино-2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (4b). Выход 10.9 г (93%). т. пл. 172–173°C (водный 2-пропанол) (т. пл. 173.5–174.5°C [20]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1717 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кислота}}$), 1635 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.65 с (2H, CH_2), 5.50 с (2H, NH_2), 6.42 с (1H, H^6_{Ar}), 7.24 с (1H, H^3_{Ar}), 13.20 уш. с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 65.8 (CH_2), 100.4 (C_{Ar}), 108.1 (C_{Ar}), 109.2 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 153.3 (C_{Ar}), 170.2 (COOH).

Ацилирование аминодихлорфеноксиуксусных кислот 4a, б хлорангидридом 3,5-дихлорсалициловой кислоты в среде ацетонитрила (общая методика). При комнатной температуре перемешивали 9.4 г (40 ммоль) аминодихлорфеноксиуксусной кислоты **4a, б** с 70 мл ацетонитрила, затем прибавляли 9.0 г (40 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида 3,5-дихлорсалициловой кислоты. Через 20 мин медленно прибавляли смесь 5.6 мл (40 ммоль) триэтиламина и 20 мл ацетонитрила, поддерживая комнатную температуру. По окончании реакции отгоняли в вакууме 2/3 растворителя, прибавляли 40 мл воды, подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Далее выпавший осадок отфильтровывали, перемешивали с 125 мл 2 н. раствора КОН при комнатной температуре в течение 12 ч, подкисляли до pH 1 соляной кислотой. Осадок кристаллизовали из водного ацетона и сушили в вакууме.

[2,6-Дихлор-4-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзамидо)фенокси]уксусная кислота (5a). Выход 13.8 г (81%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 223–225°C (водный ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} :

3273 ($\text{NH}_{\text{амид}}$), 1718 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кислота}}$), 1638 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$), 1580 с ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.57 с (2H, CH_2), 7.80 д (1H, H^4_{Ar} , 4J 2.3 Гц), 7.83 с (2H, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}_{\text{Ar}}$), 8.00 д (1H, H^6_{Ar} , 4J 2.3 Гц), 10.70 с (1H, CONH), 12.20 уш. с (1H, $\text{HO}_{\text{фенол}}$ + 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 69.6 (CH_2), 119.4, 121.9, 123.0, 123.2, 126.9, 128.4, 133.6, 135.5, 146.9, 154.8 (C_{Ar}), 166.8 (CONH), 169.3 (COOH). Масс-спектр, m/z : 421.9131 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_5$: 421.9162).

[2,4-Дихлор-5-(3,5-дихлор-2-гидроксibenзамидо)фенокси]уксусная кислота (5b). Выход 11.2 г (66%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 214–216°C (водный ацетон). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3330 ($\text{NH}_{\text{амид}}$), 1718 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кислота}}$), 1638 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$), 1580 с ($\text{NH}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.84 с (2H, CH_2), 7.73 с и 7.75 с (2H, $\text{H}^{5'}_{\text{Ar}}$, $\text{H}^{2'}_{\text{Ar}}$), 7.85 д (1H, H^4_{Ar} , 4J 2.3 Гц), 8.07 д (1H, H^6_{Ar} , 4J 2.3 Гц), 11.03 с (1H, CONH), 12.20 уш. с (1H, $\text{HO}_{\text{фенол}}$ + 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 65.7 (CH_2), 111.4, 119.5, 119.5, 119.7, 123.4, 123.7, 127.9, 130.3, 133.9, 134.2, 152.8, 154.4 (C_{Ar}), 165.6 (CONH), 169.8 (COOH). Масс-спектр, m/z 421.9132 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_5$: 421.9162).

2-(3,5-Дихлор-2-гидроксibenзоилокси)-3,5-дихлорбензойная кислота (6). 0.52 г (2.5 ммоль) 3,5-дихлорсалициловой кислоты перемешивали с 0.7 мл (10 ммоль) тионилхлорида при температуре 60–65°C в течение 5 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли в вакууме, остаток перемешивали с 50 мл 40%-ного водного ацетона при комнатной температуре в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили в вакууме и кристаллизовали из толуола. Выход 3.8 г (77%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 168–170°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.97 д, 8.01 д. д и 8.15 д (4H, H^4_{Ar} , H^6_{Ar} , $\text{H}^{4'}_{\text{Ar}}$, $\text{H}^{6'}_{\text{Ar}}$), 10.55 уш. с (1H, OH), 13.80 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 65.7 (CH_2), 115.7, 123.7, 124.2, 127.8, 129.4, 129.7, 130.5, 132.0, 134.0, 136.0, 145.0, 154.9 (C_{Ar}), 163.7 ($\text{COO}_{\text{эфир}}$), 164.0 (COOH). Масс-спектр, m/z : 394.8861 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{Cl}_4\text{O}_5$: 395.0064).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Москвин Андрей Вадимович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9385>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23120028 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deng W., Guo Z., Guo Y., Feng Z., Jiang Y., Chu F. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. N 2. P. 469. doi 10.1016/j.bmcl.2005.06.088
2. Gargantilla M., Persoons L., Kaueroová T., del Río N., Daelemans D., Priego E.-M., Kollar P., Pérez-Pérez M.-J. // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. N 7. Art. no. 835. doi 10.3390/ph15070835
3. Brown M.E., Fitzner J.N., Stevens T., Chin W., Wright C.D., Boyce J.P. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. N 18. P. 8760. doi 10.1016/j.bmc.2008.07.024
4. Imramovský A., Pauk K., Pejchal V., Hanusek J. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2011. Vol. 8. N 2. P. 211. doi 10.2174/157019311795177808
5. Patel E.N., Lin L., Sneller M.M., Eubanks L.M., Tepp W.H., Pellett S., Janda K.D. // *ACS Infect. Dis.* 2022. Vol. 8. N 8. P. 1637. doi 10.1021/acsinfecdis.2c00230
6. Blake S., Shaabani N., Eubanks L.M., Maruyama J., Manning J.T., Beutler N., Paessler S., Ji H., Teijaro J.R., Janda K.D. // *ACS Infect. Dis.* 2021. Vol. 7. N 8. P. 2229. doi 10.1021/acsinfecdis.1c00253
7. Krátký M., Vinšová J. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2011. Vol. 11. N 11. P. 956. doi 10.2174/138955711797068382
8. Xu, J., Xue Y., Bolinger A.A., Li J., Zhou M., Chen H., Li H., Zhou J. // *Med. Res. Rev.* 2023. Vol. 43. N 4. P. 897. doi 10.1002/med.21940
9. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y., Katokhin A.V., Khvostov M.V., Varlamova A.I., Glamazdin I.I., Khalikov S.S., Polyakov N.E., Arkhipov I.A., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A., Dushkin A.V., Lyakhov N.Z. // *Current Drug Delivery*. 2015. Vol. 12. N 5. P. 477. doi 10.2174/1567201812666150518094739
10. Севбо Д.П., Малахова А.Ю., Куклин В.Н. // *Бутлеровск. сообщ.* 2017. Т. 51. № 9. С. 115. doi 10.37952/ROI-jbc-01/17-51-9-115
11. Гицу Г.А., Сафарова А.Я., Михайлицын Ф.С., Дударев В.Г., Трусов С.Н. // *Мед. паразитол. и паразит. бол.* 2015. № 1. С. 42.
12. Пат. 2476424 (2011). РФ.
13. Пат. 2615760 (2015). РФ.
14. Августинович Д.Ф., Вишинецкая Г.Б., Пирожкова Д.С., Цыганов М.А., Вавилин В.А., Пахарукова М.Ю., Шилов А.Г., Дударев В.Г., Мордвинов В.А. // *Сиб. науч. мед. ж.* 2017. Т. 37. № 3. С. 17.
15. Pat. 51146432 A (1976). Japan.
16. Pat. 52110835 A (1977). Japan.
17. Backer B.R., Ashton W.T. // *J. Med. Chem.* 1969. Vol. 12. N 5. P. 894. doi 10.1021/jm00305a042
18. Mahajan T, Kumar L., Dwivedi K., Agarwal D.D. // *Synth. Commun.* 2012. Vol. 42. N 24. P. 3655. doi 10.1080/00397911.2011.589560
19. Cavill G.W.K., Ford D.L. // *J. Chem. Soc.* 1954. P. 565. doi 10.1039/JR9540000565
20. Wolfe W.C., Wood J.W., Klipp L.W., Fontaine T.D., Mitchell J.W. // *J. Org. Chem.* 1949. Vol. 14. N 5. P. 900. doi 10.1021/jo01157a026
21. Лапина И.М., Певзнер Л.М. // *ЖОХ*. 2001. Т. 71. № 9. С. 1561; Lapina I.M., Pevzner L.M. *Russ. J. Gen. Chem.* 2001. Vol. 71. N 9. P. 1479. doi 10.1023/A:1013926624228
22. Pat. 2005/0143384 A1 (2005). US.
23. Bialek A., Moszczyński W. // *Pol. J. Chem. Tech.* 2009. Vol. 11. N 2. P. 21. doi 10.2478/v10026-009-0019-9
24. Zhang J. // *J. Mater. Sci.* 2019. Vol. 54. N 22. P. 14197. doi 10.1007/s10853-019-03864-3
25. Faulkner J.K., Woodcock D. // *J. Chem. Soc.* 1965. P. 1187. doi 10.1039/JR9650001187

Synthesis of 3,5-Dichlorosalicylic Acid Anilides Bearing A Carboxymethoxyl Group in Aniline Fragment

V. G. Dudarev^{a,*}, M. I. Vasendin^a, A. V. Moskvina^a, D. S. Lisovsky^a,
N. V. Kolotilova^a, and B. Y. Lalaev^a

^a St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197376 Russia

*e-mail: vladimir.dudarev@pharminnotech.com

Received July 6, 2023; revised November 17, 2023; accepted November 18, 2023

Reaction of (aminodichlorophenoxy)acetic acids with 3,5-dichlorosalicylic acid chloride in acetonitrile produced salicylanilides containing carboxymethoxyl group in aniline fragment. The yield of the target compounds depends on the structure of the acylated amine and the order of addition of amine, acid chloride and proton acceptor. Also, the synthesis procedure of some intermediates necessary for the synthesis, in particular 2,6-dichloro-4-nitrophenoxyacetic acid methyl ester, was improved.

Keywords: salicylanilides, nitration, reduction of nitro group, alkylation of nitrophenols, phase transfer catalysis, acylation

ОКИСЛЕНИЕ 4,6-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ ГЕКСАЦИАНОФЕРАТОМ(III) КАЛИЯ: СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ БИС(ПИРИД-2-ИЛ)ДИСУЛЬФИДОВ

© 2023 г. П. Г. Дахно¹, В. К. Киндоп¹, К. В. Гордеев², И. А. Циммер², В. В. Доценко^{1,3,*}, А. З. Темердашев¹, В. К. Василин⁴, Н. А. Аксенов³, И. В. Аксенова³

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

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063 Россия

³ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

⁴ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Поступило в редакцию 22 октября 2023 г.

После доработки 1 ноября 2023 г.

Принято к печати 3 ноября 2023 г.

Взаимодействие 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов с $K_3[Fe(CN)_6]$ в щелочной среде приводит к образованию смеси продуктов окисления: бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов и 3-циано-4,6-диметилпиридин-2-сульфонатов калия. Строение соединений подтверждается данными ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. По результатам молекулярного докинга, 2,2'-дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрил обнаруживает сродство к цинк-пальцевому сайту связывания нуклеокапсидного белка р7 ВИЧ-1.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы, бис(пирид-2-ил)-дисульфиды, окисление тиоамидов, молекулярный докинг, антиретровирусная терапия

DOI: 10.31857/S0044460X2312003X, **EDN:** OANOFЕ

Дисульфиды представляют собой доступный и практически важный класс соединений (обзорные работы по химии дисульфидов [1–5]). Актуальность исследований в этом направлении связана, в первую очередь, с биологической активностью соединений с дисульфидным мостиком и важностью структурного звена S–S в архитектуре пептидов [6–11]. В последнее время дисульфиды также активно изучаются как перспективные системы доставки лекарств [12, 13], хемосенсоры [14, 15], материалы для перезаряжаемых литиевых батарей [16].

Стоит отметить, что бис(пирид-2-ил)дисульфиды, легко доступные мягким окислением 2-мер-

каптопиридинов, в целом изучены в меньшей степени. В то же время, такие соединения представляют заметный практический интерес. Простейший 2,2'-дипиридилдисульфид (PyS-SPy) индуцирует образование внутримолекулярных S–S связей в линейных пептидах, содержащих два восстановленных остатка цистеина [17]. С использованием системы PyS-SPy–PPh₃ был осуществлен синтез новых нуклеотидов [18]. На основе PyS-SPy созданы новые электролиты и электроды для литий-ионных батарей [19,20]. Бис(пирид-2-ил)дисульфиды используются в синтезе гликопротеинов [21] и обнаруживают антиВИЧ-активность [22], являются ингибиторами кислотной коррозии для

Схема 1.

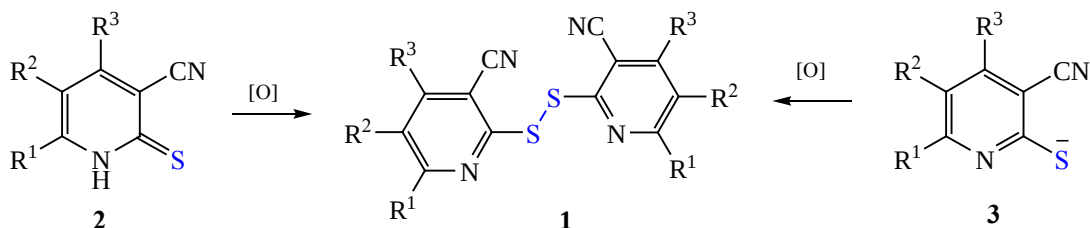
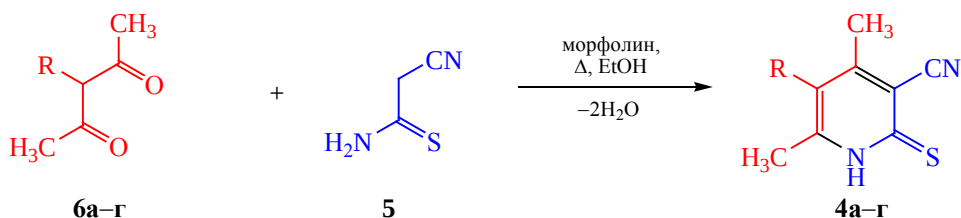


Схема 2.



R = H (**a**), Et (**b**), $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ (**в**), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ (**г**).

низкоуглеродистой стали [23], представляют интерес как реагенты для построения гетероциклических систем [24–28]. Благодаря наличию четырех донорных атомов (N,S), 2,2'-дипиридилдисульфиды могут быть использованы в качестве лигандов для получения комплексных соединений. Так, в литературе описаны координационные соединения бис(пирид-2-ил)дисульфидов с ионами ртути [29], кадмия [30], цинка [29, 30], ванадия [31], рутения [32], меди(II) [33–37], кобальта [37], лантаноидов [38, 39] и меди(I) [40].

Одним из препаративно наиболее доступных методов получения замещенных бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1** является окисление доступных 2-тиоксо/2-меркаптоникотинитрилов **2** либо соответствующих 2-тиолатов **3**. Представленный в литературе набор окислителей для данной реакции достаточно ограничен. Чаще всего для этой цели используется иод в присутствии оснований [41–46]. Также применялись системы $\text{NaNO}_2\text{--CH}_3\text{COOH}$ [23], DMCO--HCl [47], $\text{DMCO--CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [48, 49], $\text{H}_2\text{O}_2\text{--KOH}$ [24] (схема 1).

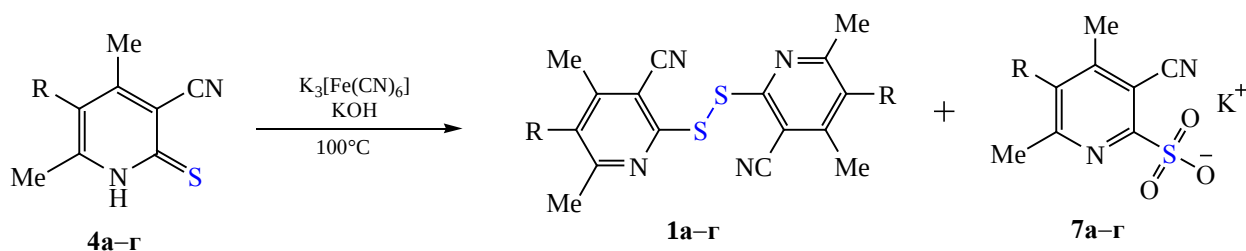
В развитие наших исследований реакций окисления производных цианотиоацетамида [50–56] мы решили изучить возможность получения производных бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1** из до-

ступных 5-алкил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинитрилов **4** с использованием окислительной системы $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]\text{--KOH}$. Известно довольно много примеров использования красной кровяной соли $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в органическом синтезе, в основном в качестве дешевого и препаративно доступного окислителя [57, 58]. Применение гексацианоферрата(III) калия для окисления тиоамидов преимущественно рассматривается в контексте синтеза бензотиазолов из N-арилтиоамидов по Якобсону [59–65]. При этом отмечается, что результат окисления тиоамидов $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ зависит от строения субстрата, и реакция может протекать неоднозначно [60].

Исходные 5-алкил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинитрилы **4a-g** были получены реакцией цианотиоацетамида **5** [66–68] с 3-(не)замещенными пентан-2,4-дионами **6a-g** по Гуарески–Торпу (схема 2).

Здесь следует отметить, что строение одного из исходных соединений, 5-бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинитрила **4г**, было впервые изучено методом РСА (рис. 1). Данные РСА для **4г** и спектральные данные для соединений **4** приведены в Дополнительных материалах.

Схема 3.



R = H (**a**), Et (**b**), $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ (**в**), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ (**г**).

Обнаружено, что при обработке 2-тиоксопиридинов **4a–в** избытком $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в присутствии 10%-ного водного раствора KOH в кипящем водном этаноле образуются смеси продуктов окисления: бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1a–г** и 3-циано-4,6-диметилпиридин-2-сульфонатов калия **7a–г** в соотношении от ~1:1 до ~2:1 (схема 3). Соотношения установлены на основании интегральных интенсивностей сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H .

Продукты окисления представляют собой бледно-желтые мелкокристаллические порошки, практически нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые при нагревании в EtOAc, ДМФА, Me_2CO , HCOOH, AcOH, ДМСО. Смеси не удалось разделить перекристаллизацией.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии (включая данные экспериментов ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC), а также данными масс-спек-

трометрии высокого разрешения (HRMS). Так, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C продуктов реакции окисления обнаруживают двойной набор сигналов от соединений близкого строения. Анализ описанных в литературе спектров продуктов окисления 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **4a** позволил идентифицировать основной компонент как 2,2'-дитиобис(4,6-диметилникотинитрил) **1a** [69], и по несоответствию спектральной картины исключить ряд других возможных продуктов окисления – например, 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил. В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов окисления отсутствуют сигналы карбонильной группы, а в ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H и C=O групп (см. Дополнительные материалы). Также в ИК спектрах обнаруживаются две характерные полосы поглощения сопряженных цианогрупп в области $2216\text{--}2222\text{ см}^{-1}$ для дисульфидов **1** и в интервале $2168\text{--}2177\text{ см}^{-1}$ для сульфонов **7**. Предположительно, сдвиг полосы поглощения $\text{C}\equiv\text{N}$ в область более низких частот связан со специфическим влиянием соседнего сульфонатного фрагмента. Согласно литературным данным [70], практически все ароматические сульфонаты обнаруживают сходную картину в ИК спектрах в интервале $1250\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ с выделением двух основных сильных полос $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3^-)$ в интервале $1220\text{--}1180\text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3^-)$ в области $1090\text{--}1030\text{ см}^{-1}$. В ИК спектрах продуктов окисления наблюдаются полосы поглощения $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_3^-)$ и $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_3^-)$ при $1205\text{--}1219$ и $1029\text{--}1057\text{ см}^{-1}$ соответственно, которые отсутствуют в спектрах дипиридилдисульфидов **1**, синтезированных независимым способом [47, 69].

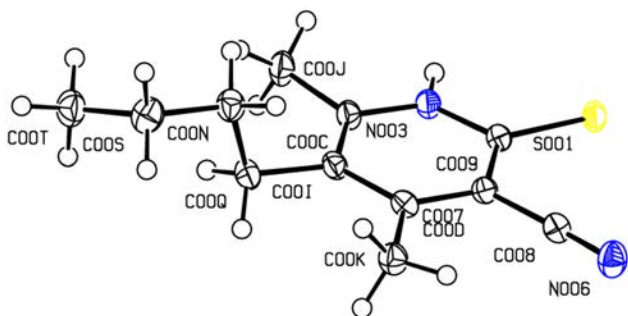
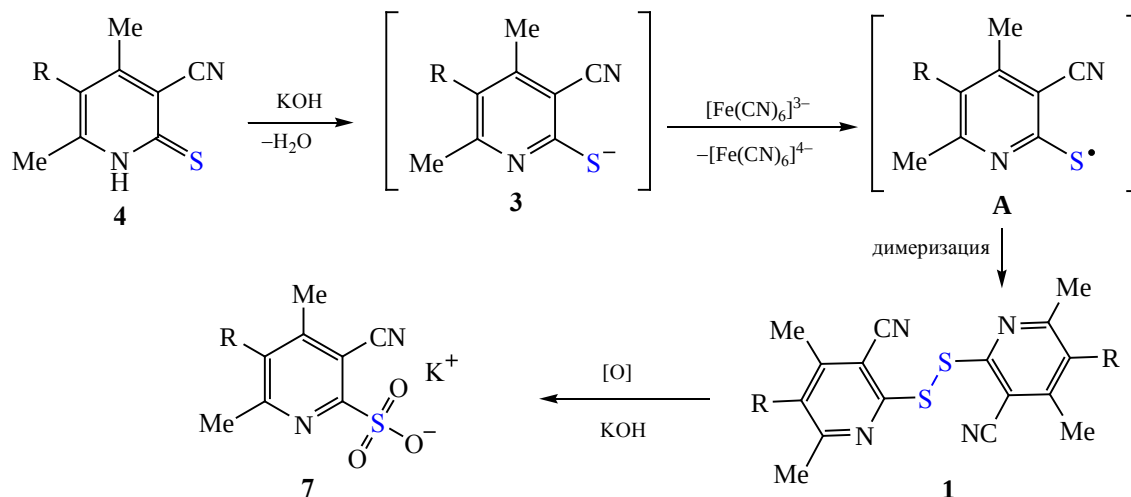


Рис. 1. Общий вид молекулы 5-бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **4г** в кристалле.

Схема 4.



В двумерных корреляционных спектрах ЯМР наблюдается перекрывание кросс-пиков основного и минорного продуктов, что подтверждает структурное сходство никотинонитрильного фрагмента обоих продуктов. Данные HRMS обнаруживают характерные пики $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$, $[M + K]^+$ бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1a–g** (см. Дополнительные материалы). В то же время, нам не удалось детектировать сигналы, которые сколь-либо соответствовали бы второму продукту окисления. Предположительно, это связано с относительной неустойчивостью и склонностью к сольволизу 3-цианопиридин-2-сульфокислот и их аналогов, что подтверждается литературными данными [69, 71, 72].

Следует особо отметить, что, несмотря на доступность и многообразие исходных 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов [42–46], продукты их окисления – 3-цианопиридин-2-сульфокислоты – представлены в литературе незначительно. Также примечателен факт окисления тиолатов до сульфонов при использовании относительно слабого окислителя – гексацианоферрата(III) калия. Обычно окисление тиолов до соответствующих сульфокислот или сульфонов реализуется с использованием перекиси водорода [69, 73] или перманганата калия [74, 75], хотя известны и примеры глубокого окисления с использованием $K_3[Fe(CN)_6]$ [76]. В целом, реакции жесткого

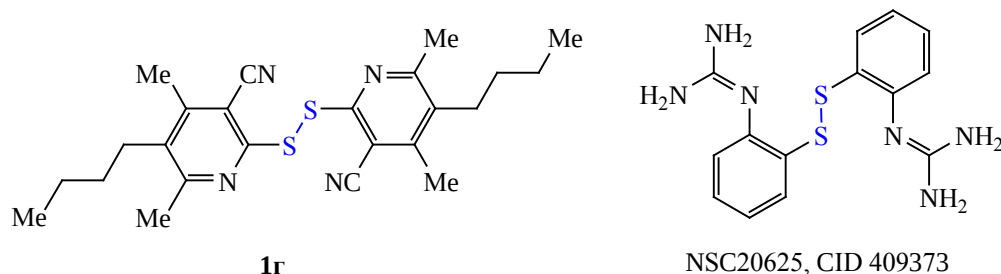
окисления 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов, как и синтетический потенциал образующихся сульфокислот/сульфонатов подлежат более детальному изучению.

Вероятный механизм превращений образования дисульфидов **1** показан на схеме 4. Известно, что феррицианид калия действует как комплексный одноэлектронный окислитель [57, 77]. В результате окисления образующегося в щелочной среде пиридин-2-тиолата **3** образуется радикал **A**, который претерпевает димеризацию в целевой дисульфид.

Образование сульфонов **7** в условиях синтеза, вероятно, обусловлено дальнейшим расщеплением/окислением фрагмента S–S избытком окислителя в щелочной среде.

Молекулярный докинг. Изучение бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1** в качестве средств антитровирусной терапии представляет определенный практический интерес. Известно, что энкапсидация вирионов критически зависит от наличия NCp15, C-концевой части gag-полипептида. В вирионах NCp15 подвергается гидролизу вирусными протеазами с высвобождением нуклеокапсидных белков p7 (NCp7) и p6. Белок NCp7 проявляет активность в виде связывания и отжига вирусных нуклеиновых кислот *in vitro*, и чрезвычайно необходим для синтеза провирусной ДНК и образования вирионов *in vivo*. Белок NCp7 состоит всего из

Схема 5.



55 аминокислотных остатков, и содержит два координационных центра, сформированных меркаптогруппами цистеина и нуклеофильными атомами азота имидазольного цикла гистидина по типу Cys-Хаа₂-Cys-Хаа₄-His-Хаа₄-Cys (ССНС); при этом два гистидиновых и два цистеиновых остатка координационно связаны ионом Zn^{2+} («цинковые пальцы») [78, 79].

Сайт связывания ССНС устойчив к мутациям и критически важен для ретровирусной репликации. По этой причине цинк-пальцевый фрагмент нуклеокапсидного белка р7 ВИЧ-1 является одним из главных кандидатов на роль биомишени в молекулярном дизайне новых лекарственных средств для антиретровирусной терапии [80].

Известен ряд низкомолекулярных соединений – ингибиторов цинковых пальцев, или эжекторов цинка [81]. Механизм действия эжекторов цинка обычно основан на электрофильной атаке цинковых пальцев, или, реже – на хелатировании ионов Zn^{2+} . Среди наиболее эффективных ингибиторов следует выделить 2,2'-дитиобисбензамиды [81]. Хорошим антиретровирусным потенциалом обладают также иные дисульфиды, включая прямые структурные аналоги бис(пирид-2-ил)-дисульфидов **1** [22]. Соединение соединения **1g** (схема 5), графтированное липофильными *n*-бутильными группами и имеющее подходящие параметры ADMEТ, было выбрано для молекулярного докинга в качестве потенциального ингибитора цинк-пальцевого фрагмента нуклеокапсидного белка р7 ВИЧ-1.

Для осуществления молекулярного докинга было использовано программное обеспечение Molegro Virtual Docker 6.0. В качестве мишени

была выбрана структура нуклеокапсидного белка вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 NSp7 (PDB ID: 1MFS). Подготовка структуры мишени осуществлялась автоматически с использованием стандартных процедур пакета Molegro Virtual Docker. Структуры лигандов были построены и оптимизированы методами молекулярной динамики в силовом поле MMFF94 с помощью программы Avogadro версии 1.2.0. В качестве скоринг-функции была выбрана MolDock Score, в качестве референсного лиганда служила структура с экспериментально подтвержденной ингибирующей активностью в отношении р7 (CID 409373, схема 5) [82].

Для синтезированного соединения **1g** был проведен молекулярный докинг в 40 итерациях. Координаты центра области докинга в трехмерной системе: 16.83 по оси *x*, 2.59 по оси *y* и –31.58 по оси *z*. В качестве алгоритма для докинга был выбран MolDock SE с последующими минимизацией энергии и оптимизацией водородных связей. Аналогично производился докинг референсного лиганда CID 409373. В результате докинга были отобраны позиции с наименьшим значением скоринг-функции MolDockScore: –117.6 и –72.1 для исследуемого соединения и референса соответственно. Для дисульфида **1g** нитрильная группа лиганда взаимодействовала посредством водородной связи с остатком Lys38 (рис. 2). Стерические взаимодействия наблюдались с Trp37, Lys38 и Gly40, что соответствовало области, выявленной в ходе ранних исследований референсного лиганда и молекулярного докинга последнего. CID 409373 образует водородную связь с Cys39 и Gly40 посредством аминогруппы в составе гуанидинового

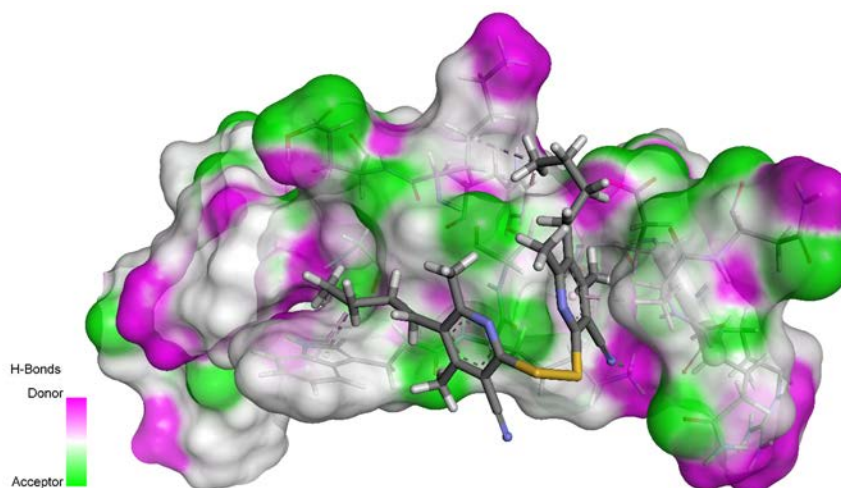


Рис. 2. Положение 2,2'-дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрила) **1g** в сайте связывания 1MFS (визуализация в BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0).

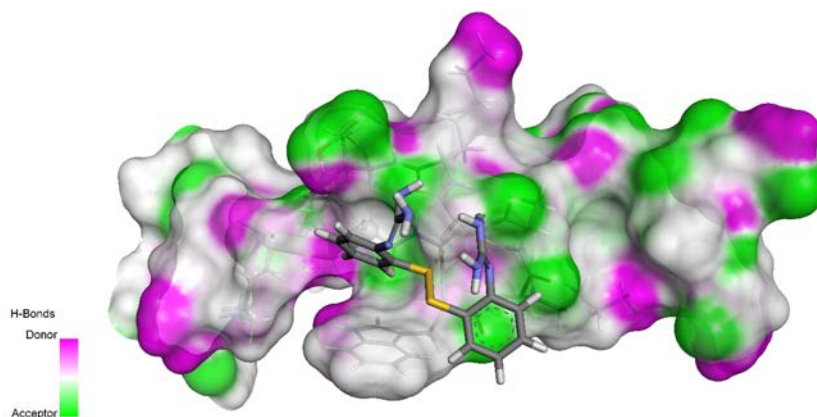


Рис. 3. Положение референсного дисульфида CID 409373 в сайте связывания 1MFS (визуализация в BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0).

фрагмента. Стерические взаимодействия приходились на Gly35, Cys36, Trp37, Gly40 (рис. 3). Таким образом, проведенное компьютерное моделирование позволяет предположить вероятное ингибиторное действие рассматриваемого лиганда в отношении нуклеокапсида ВИЧ-1.

Резюмируя, можно отметить, что окисление 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов системой $K_3[Fe(CN)_6]$ –KOH в кипящем водном этаноле протекает неселективно, и приводит к смесям продуктов окисления, бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов и 3-цианопиридин-2-сульфонатов калия с преобладанием первых. Таким образом, ме-

тод не может рассматриваться как препаративный, и уступает известному способу синтеза бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов с помощью иода в щелочной среде. В то же время, перспективность исследований в данном направлении подтверждается результатами молекулярного докинга для 2,2'-дитиобис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрила), который обнаруживает сродство к цинк-пальцевому сайту связывания нуклеокапсидного белка p7 ВИЧ-1. Таким образом, бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфиды могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для скрининга с целью поиска средств антиретровирусной терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц соответственно) и Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в растворе $\text{DMSO-}d_6$ или CDCl_3 . В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры спектры регистрировали с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Bruker MaXis Impact, оснащенного источником электрораспылительной ионизации в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на источнике ионизации – 3.5 кВ, скорость потока газа-осушителя – 8 л/мин, давление газа-распылителя – 2 бара, температура источника ионизации – 250°C , диапазон сканирования масс (m/z) – 50–1000 Да, скорость сканирования – 3 Гц. Обработку данных производили с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.1. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), этилацетат–гексан (1:1) или ацетон–хлороформ (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Красная кровяная соль $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ является коммерчески доступным реагентом. 4,6-Диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4а** получен с выходом ~99% реакцией цианотиацетамида [66] с ацетилацетоном по известной методике [83]. 4,6-Диметил-2-тиоксо-5-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4б** [84] получен аналогичным образом, исходя из 3-этилпентан-2,4-диона.

5-Аллил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (4в) получен по модифицированной процедуре [85]. Смесь цианотиацетамида (2.00 г, 0.02 моль), 3-аллилпентан-2,4-диона [86] (3.0 г, 0.021 моль) и морфолина (0.2 мл, 2.3 ммоль) в 15 мл этанола кипятили до полной конверсии исходных реагентов (2–3 ч). Смесь охлаждали до 0°C , через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом.

Выход 3.06 г (75%), желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2220 с ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.46 с (3H, C^4CH_3), 2.48 с (3H, C^6CH_3), 3.26–3.27 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 4.85 д (1H, *транс*- $\text{CH}_2=\text{}$, 3J 17.5 Гц), 5.11 д (1H, *цис*- $\text{CH}_2=\text{}$, 3J 10.3 Гц), 5.76–5.86 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 13.49 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 17.1 (C^6CH_3), 18.9 (C^4CH_3), 31.1 (CH_2), 115.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.5 ($=\text{CH}_2$), 122.9 (C^5), 132.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 150.3 (C^6), 156.6 (C^4), 174.2 ($\text{C}=\text{S}$). Найдено, %: С 64.60; Н 5.99; N 13.68. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.67; Н 5.92; N 13.71. М 204.29.

5-Бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (4г) получен по модифицированной процедуре [87]. Смесь цианотиацетамида (2.00 г, 0.02 моль), 3-бутилпентан-2,4-диона [88] (3.2 г, 0.021 моль) и морфолина (0.2 мл, 2.3 ммоль) в 15 мл этанола кипятили до полной конверсии исходных реагентов (3–4 ч). Смесь охлаждали до 0°C , подкисляли 0.2 мл AcOH . Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 2.95 г (67%), желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2220 с ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH_3 , 3J 6.5 Гц), 1.30–1.35 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 2.37–2.42 м (7H, наложение сигналов CH_3 , CH_2), 13.72 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 13.6 (CH_3), 17.0 (CH_2), 18.7 (C^6CH_3), 22.2 (C^4CH_3), 26.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 114.4 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.57 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.9 (C^5), 150.7 (C^6), 155.5 (C^4), 174.7 ($\text{C}=\text{S}$). Найдено, %: С 65.40; Н 7.41; N 12.67. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ (М 220.3). Вычислено, %: С 65.41; Н 7.32; N 12.71. Кристаллы соединения **4г** ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$) получены медленным упариванием из насыщенного спиртового раствора и исследованы на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 100.00(11) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [89] и ShelXD [90], и уточнена с помощью пакета SHELXL [91]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки: размер $0.548 \times 0.295 \times 0.208 \text{ мм}$, триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, М 220.33, параметры ячейки: a 8.3030(2) Å, b 8.6858(3) Å, c 17.0030(4) Å, α 103.163(2)°, β 91.596(2)°, γ

92.066(2)°, V 1192.41(6) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.227 г/см³, $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 2.149 мм⁻¹, λ 1.54184, $F(000)$ 472.0, область углов съемки θ 5.342–152.912°; интервалы индексов отражений: $-10 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 10$, $-20 \leq l \leq 21$; число измеренных отражений 25034 ($5.342^\circ \leq 2\theta \leq 152.912^\circ$), число независимых отражений 4985 (R_{int} 0.0398, R_{sigma} 0.0246), число уточняемых параметров 285, R -фактор [$I > 2\sigma(I)$]: R_1 0.0406 (wR_2 0.1122), R -фактор по всем отражениям: R_1 0.0431 (wR_2 0.1145), GOOF по F^2 1.076, $\Delta\rho_{\text{max}}$ и $\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.63 и -0.42 e/Å³. Результаты PCA соединения **4г** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2301373).

Общая методика получения бис(пирид-2-ил)-дисульфидов 1а–г и 3-цианопиридин-2-сульфонатов калия 7а–г. К суспензии соответствующего 2-тиоксопиридин-3-карбонитрила **4а–г** (1.5–3 ммоль) в 5–10 мл этилового спирта при интенсивном перемешивании по каплям прибавляли 1–2 мл (2–4 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН (d 1.09 г/мл). К полученному раствору добавляли раствор 1.32–2.64 г (4–8 ммоль) $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ в 10–20 мл воды. При этом происходило моментальное окрашивание реакционной массы в желто-зеленый цвет. Реакционную массу перемешивали при нагревании (100°C) 1 ч. При этом наблюдалось изменение окраски от желто-зеленой к темно-зеленой. Полученный после охлаждения осадок отфильтровывали, многократно промывая водой. Полученный продукт подвергали очистке методом перекристаллизации из ацетона или смеси ацетон–этилацетат.

2,2'-Дитио-бис(4,6-диметилникотинонитрил) (1а) и 4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7а). Исходя из 430 мг (2.6 ммоль) исходного тиона **4а**, получено 290 мг продукта, который, по данным ЯМР ¹H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1а** и сульфоната **7а** в мольном соотношении ~5:4, что соответствует ~180 мг (43%) дисульфида **1а** и ~110 мг (17%) сульфоната **7а**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2222 с (C≡N, **1а**), 2168 с (C≡N, **7а**), 1585 с (C=C, C=N), 1219 см [ν_{as}(SO₃⁻), **7а**], 1032 с, ш [ν_s(SO₃⁻), **7а**]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: **1а**, 2.47 с (6H, CH₃), 2.55 с (6H, CH₃), 7.47 с (2H, H⁵); **7а**, 2.40 с (3H, CH₃), 2.44 с (3H, CH₃), 7.25 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: **1а**, 19.9 (2CH₃), 24.2 (2CH₃), 107.4 (2C³), 114.1 (2C≡N), 124.6 (2C⁵H), 150.5

(2C-Py), 154.0 (2C-Py), 163.3 (2C-Py); **7а**, 19.6 (CH₃), 24.2 (CH₃), 107.7 (C³), 114.7 (C≡N), 123.0 (C⁵H), 152.8 (C-Py), 157.6 (C-Py), 162.3 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 327.0766 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₅N₄S₂: 327.0738), 349.0587 [$M + \text{Na}$]⁺, 365.0326 [$M + \text{K}$]⁺.

2,2'-Дитио-бис(4,6-диметил-5-этилникотинонитрил) (1б) и 4,6-диметил-3-циано-5-этилпиридин-2-сульфонат калия (7б). Исходя из 290 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4б**, получено 250 мг продукта, который, по данным ЯМР ¹H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1б** и сульфоната **7б** в мольном соотношении ~1:1, что соответствует ~147 мг (51%) дисульфида **1б** и ~103 мг (25%) сульфоната **7б**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2220 с (C≡N, **1б**), 2168 сл (C≡N, **7б**), 1205 см [ν_{as}(SO₃⁻), **7б**], 1057 с [ν_s(SO₃⁻), **7б**]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.99–1.08 м (9H, наложение сигналов 2CH₃CH₂, **1б** и CH₃CH₂, **7б**), 2.39–2.48 м (8H, наложение сигналов CH₃CH₂, **7б**, CH₃, **1б** и CH₃, **7б** с сигналом ДМСО), 2.53 с (3H, Me, **7б**), 2.57 с (6H, CH₃, **1б**), 2.68 к (4H, CH₃CH₂, **1б**, ³J_{HH} 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: **1б**, 12.2 (2CH₃CH₂), 17.6 (2CH₃CH₂), 21.6 (2CH₃), 22.7 (2CH₃), 108.0 (2C³), 114.5 (2C≡N), 137.1 (2C⁵), 146.9 (2C-Py), 151.5 (2C-Py), 161.7 (2C-Py); **7б**, 12.4 (CH₃CH₂), 17.3 (CH₃CH₂), 21.4 (Me), 22.6 (Me), 108.8 (C³), 115.2 (C≡N), 135.2 (C⁵), 150.1 (C-Py), 154.4 (C-Py), 160.7 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z : 383.1378 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₃N₄S₂: 383.1364), 405.1199 [$M + \text{Na}$]⁺, 421.0937 [$M + \text{K}$]⁺.

2,2'-Дитио-бис(5-аллил-4,6-диметилникотинонитрил) (1в) и 5-аллил-4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7в). Исходя из 300 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4в**, получено 200 мг продукта, который, по данным ЯМР ¹H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1в** и сульфоната **7в** в мольном соотношении ~2:1, что соответствует ~147 мг (24%) дисульфида **1в** и ~53 мг (12%) сульфоната **7в**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2214 с (C≡N, **1в**), 2172 сл (C≡N, **7в**), 1637 см (C=C), 1551 с, 1535 с (C=C, C=N), 1029 сл [ν_s(SO₃⁻), **7в**]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: **1в**, 2.42 уш. с (12H, CH₃), 3.40–3.41 м (2H, CH₂CH=CH₂), 4.81 д (1H, *транс*-CH₂CH=CH₂, ³J_{HH} 17.3 Гц), 5.02 д (1H, *цис*-CH₂CH=CH₂, ³J_{HH} 10.3 Гц), 5.81–5.89 м (1H, CH₂CH=CH₂); **7в**, 2.46 с (3H, Me), 2.56 с (3H, Me), 3.47–3.48 м (2H, CH₂CH=CH₂), 4.84–4.89

м (1H, *транс*-CH₂CH=CH₂), 5.04–5.08 м (1H, *цис*-CH₂CH=CH₂), 5.81–5.89 м (1H, CH₂CH=CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: **1в**, 17.6 (2CH₃), 22.8 (2CH₃), 32.0 (2CH₂CH=CH₂), 107.0 (2C³), 115.2 (2C≡N), 116.1 (2CH₂CH=CH₂), 130.8 (2C⁵), 133.5 (2CH₂CH=CH₂), 151.0 (2C⁴Py), 155.1 (2C²Py), 161.3 (2C⁶Py); **7в**, 18.0 (CH₃), 22.9 (CH₃), 32.1 (CH₂CH=CH₂), 116.4 (CH₂CH=CH₂), 133.1 (CH₂CH=CH₂), 155.3 (C²Py). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 407.1391 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₂₃N₄S₂: 407.1364), 429.1211 [M + Na]⁺, 835.2508 [2M + Na]⁺.

2,2'-Дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинитрил) (1г) и 5-бутил-4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7г). Исходя из 330 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4г**, получено 221 мг продукта, который, по данным ЯМР ¹H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1г** и сульфоната **7г** в мольном соотношении ~3:2, что соответствует ~151 мг (46%) дисульфида **1г** и ~70 мг (15%) сульфоната **7г**. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2216 с (C≡N, **1г**), 2177 сл (C≡N, **7г**), 1637 ср (C=C), 1553 с, 1539 с (C=C, C=N), 1205 ср [ν_{as}(SO₃⁻), **7г**], 1051 сл [ν_s(SO₃⁻), **7г**]. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 0.88–0.92 м [9H, наложение сигналов 2CH₃(CH₂)₃, **1г** и CH₃(CH₂)₃, **7г**], 1.36–1.39 м (12H, наложение сигналов 4CH₂, **1г** и 2CH₂, **7г**), 2.42 уш. с (12H, CH₃, **1г**), 2.55–2.66 м (10H, наложение сигналов 2CH₂, **1г**, 2CH₃, **7г**, 2CH₂, **7г**). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: **1г**, 12.9 (2CH₃), 16.9 (2CH₃), 21.7 (2CH₃), 22.1 (2CH₂), 27.4 (2CH₂), 29.6 (2CH₂), 106.9 (2C³), 114.5 (2C≡N), 133.5 (2C⁵), 146.0 (2C-Py), 149.6 (2C-Py), 160.2 (2C-Py); **7г**, 12.9 (CH₃), 17.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 22.2 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 113.8 (C≡N), 135.6 (C⁵), 151.1 (C-Py), 154.1 (C-Py), 161.4 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 439.2014 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₄H₃₁N₄S₂: 439.1990), 899.3757 [2M + Na]⁺.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Киндоп Вячеслав Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-9668>

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

Гордеев Кирилл Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4040-4803>

Циммер Илья Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7189-3952>

Темердашев Азамат Зауалевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8048-4740>

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект FSRN-2023-0005) и Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов» в рамках программы стратегического академического лидерства «ПРИОРИТЕТ-2030»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X2312003X для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang M., Jiang X. In: Sulfur Chemistry. Topics in Current Chemistry Collections / Ed. X. Jiang. Cham: Springer, 2019. Vol. 376. Ch. 9. P. 285. doi 10.1007/978-3-030-25598-5_9
2. Witt D. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 16. P. 2491. doi 10.1055/s-2008-1067188
3. Musiejuk M., Witt D. // Org. Prep. Proced. Int. 2015. Vol. 47. N 2. P. 95. doi 10.1080/00304948.2015.1005981
4. Mandal B., Basu B. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 27. P. 13854. doi 10.1039/C3RA45997G

5. Коваль И.В. // Усп. хим. 1994. Т. 63. № 9. С. 776; Koval I.V. // Russ. Chem. Rev. 1994. Vol. 63. N 9. P. 735. doi 10.1070/RC1994v063n09ABEH000115
6. Gongora-Benitez M., Tulla-Puche J., Albericio F. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 2. P. 901. doi 10.1021/cr400031z
7. Chiu J., Hogg P.J. // J. Biol. Chem. 2019. Vol. 294. N 8. P. 2949. doi 10.1074/jbc.REV118.005604
8. Ito K., Inaba K. // Curr. Opin. Struct. Biol. 2008. Vol. 18. N 4. P. 450. doi 10.1016/j.sbi.2008.02.002
9. Wedemeyer W.J., Welker E., Narayan M., Scheraga H.A. // Biochemistry. 2000. Vol. 39. N 15. P. 4207. doi 10.1021/bi992922o
10. Mitra S., Das R., Emran T.B., Labib R.K., Noor-E-Tabassum Islam F., Sharma R., Ahmad I., Nainu F., Chidambaram K., Alhumaydhi F.A., Chandran D., Capasso R., Wilairatana P. // Front. Pharmacol. 2022. Vol. 13. Paper 943967. doi 10.3389/fphar.2022.943967
11. Tyler T.J., Durek T., Craik D.J. // Molecules. 2023. Vol. 28. N 7. P. 3189. doi 10.3390/molecules28073189
12. Zhang R., Nie T., Fang Y., Huang H., Wu J. // Biomacromolecules. 2021. Vol. 23. N 1. P. 1. doi 10.1021/acs.biomac.1c01210
13. Ding C., Wu H., Yin Z.Z., Gao J., Wu D., Qin Y., Kong Y. // Mater. Sci. Eng. (C). 2020. Vol. 107. Paper 110366. doi 10.1016/j.msec.2019.110366
14. Lee M.H., Yang Z., Lim C.W., Lee Y.H., Dongbang S., Kang C., Kim J.S. // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. N 7. P. 5071. doi 10.1021/cr300358b
15. Moghadam F.N., Amirnasr M., Eskandari K., Meghdadi S. // New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 34. P. 13536. doi 10.1039/C9NJ03049B
16. Shadike Z., Tan S., Wang Q.C., Lin R., Hu E., Qu D., Yang X.Q. // Mater. Horiz. 2021. Vol. 8. N 2. P. 471. doi 10.1039/D0MH01364A
17. Maruyama K., Nagasawa H., Suzuki A. // Peptides. 1999. Vol. 20. N 7. P. 881. doi 10.1016/s0196-9781(99)00076-5
18. Mukaiyama T., Hashimoto M. // J. Am. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. N 24. P. 8528. doi 10.1021/ja00779a039
19. Song J., Si Y., Guo W., Wang D., Fu Y. // Angew. Chem. 2021. Vol. 133. N 18. P. 9969. doi 10.1002/anie.202016875
20. Wang D.Y., Si Y., Li J., Fu Y. // J. Mater. Chem. (A). 2019. Vol. 7. N 13. P. 7423. doi 10.1039/C9TA01273G
21. Katayama H., Nagata K. // J. Pept. Sci. 2021. Vol. 27. N 2. Paper e3290. doi 10.1002/psc.3290
22. Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Jr, Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G. // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm960375o
23. Morad M.S., El-Dean Kamal A.M. // Corros. Sci. 2006. Vol. 48. N 11. P. 3398. doi 10.1016/j.corsci.2005.12.006
24. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 8. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
25. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Mendeleev Commun. 2004. Vol. 14. N 1. P. 30. doi 10.1070/MC2004v014n01ABEH001882
26. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2012. № 4. С. 721; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 672. doi 10.1007/s10593-012-1042-y
27. Dotsenko V.V., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Chigorina E.A., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2017. Vol. 192. N 1. P. 47. doi 10.1080/10426507.2016.1224877
28. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н. // ХГС. 2007. № 5. С. 716; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43. N 5. P. 599. doi 10.1007/s10593-007-0094-x
29. Cano M., Ballester L., Santos A. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1981. Vol. 43. N 1. P. 200. doi 10.1016/0022-1902(81)80470-8
30. Pickardt J., von Chrzanowski L., Steudel R., Borowski M., Beck S. // Z. Naturforsch. 2005. Vol. 60B. N 4. P. 373. doi 10.1515/znB-2005-0402
31. Quirk J., Wilkinson G. // Polyhedron. 1982. Vol. 1. N 2. P. 209. doi 10.1016/S0277-5387(00)80989-4
32. Constable E.C., Housecroft C.E., Neuburger M., Price J.R., Schaffner S. // Dalton Trans. 2008. N 29. P. 3795. doi 10.1039/B809242G
33. Delgado S., Barrilero A., Molina-Ontoria A., Medina M.E., Pastor C.J., Jiménez-Aparicio R., Priego J.L. // Eur. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 2006. N 14. P. 2746. doi 10.1002/ejic.200500960
34. Delgado S., Molina-Ontoria A., Medina M.E., Pastor C.J., Jiménez-Aparicio R., Priego J.L. // Polyhedron. 2007. Vol. 26. N 12. P. 2817. doi 10.1016/j.poly.2007.01.021
35. Kinoshita I., Wright L.J., Kubo S., Kimura K., Sakata A., Yano T., Miyamoto R., Nishioka T., Isobe K. // Dalton Trans. 2003. N 10. P. 1993. doi 10.1039/B210420M
36. Kubo S., Nishioka T., Ishikawa K., Kinoshita I., Isobe K. // Chem. Lett. 1998. Vol. 27. N 10. P. 1067. doi 10.1246/cl.1998.1067
37. Gökce H., Bahçeli S. // Spectrochim. Acta (A). 2013. Vol. 114. P. 61. doi 10.1016/j.saa.2013.04.112
38. Mashima K., Shibahara T., Nakayama Y., Nakamura A. // J. Organomet. Chem. 1995. Vol. 501. N 1–2. P. 263. doi 10.1016/0022-328X(95)05670-K

39. Moosun S., Laulloo S.J., Bhowon M.G. // J. Sulfur Chem. 2012. Vol. 33. N 6. P. 661. doi 10.1080/17415993.2012.719897
40. Niu Y., Zhang N., Hou H., Zhu Y., Tang M., Ng S. // J. Mol. Struct. 2007. Vol. 827. N 1–3. P. 195. doi 10.1016/j.molstruc.2006.05.029
41. Краузе А.А., Бомика З.А., Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я., Шаранин Ю.А., Промоненков В.К. // ХГС. 1981. № 3. С. 377; Krauze A.A., Bomika Z.A., Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Pelcher Yu.É., Dubur G.Ya., Sharanin Yu.A., Promonenkov V.K. // Chem. Heterocycl. Compd. 1981. Vol. 17. N 3. P. 279. doi 10.1007/BF00505994
42. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
43. Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
44. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
45. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
46. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH00361
47. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
48. Encinas M.J.R., Seoane C., Soto J.L. // Lieb. Ann. 1984. N 2. P. 213. doi 10.1002/jlac.198419840203
49. Paniagua E., Rubio M.J., Seoane C., Soto J.L. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1987. Vol. 106. N 11. P. 554. doi 10.1002/recl.19871061102
50. Krivokolysko B.S., Dotsenko V.V., Pakholka N.A., Dakhno P.G., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G. // J. Iran. Chem. Soc. 2023. Vol. 20. N 3. P. 609. doi 10.1007/s13738-022-02688-4
51. Осъминин В.И., Мироненко А.А., Дахно П.Г., Назаренко М.А., Офлиди А.И., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 11. С. 1692; Osmenin V.I., Mironenko A.A., Dakhno P.G., Nazarenko M.A., Ofliidi A.I., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 11. P. 2235. doi 10.1134/S1070363222110068
52. Dakhno P.G., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Vasilin V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 12. P. 2822. doi 10.1134/S1070363222120337
53. Дахно П.Г., Жияев Д.М., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Лиховид Н.Г. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1421; Dakhno P.G., Zhilyaev D.M., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Krapivin G.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Likhovid N.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1667. doi 10.1134/S1070363222090080
54. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Русанов Э.Б., Гутков А.В., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 7. С. 1417; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B., Gutov A.V., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 7. P. 1470. doi 10.1007/s11172-007-0225-7
55. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
56. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
57. Thyagarajan B.S. // Chem. Rev. 1958. Vol. 58. N 3. P. 439. doi 10.1021/cr50021a001
58. Leal J.M., Garcia B., Domingo P.L. // Coord. Chem. Rev. 1998. Vol. 173. N 1. P. 79. doi 10.1016/S0010-8545(97)00068-4
59. Hurd R.N., DeLaMater G. // Chem. Rev. 1961. Vol. 61. N 1. P. 45. doi 10.1021/cr60209a003
60. Петров К.А., Андреев Л.Н. // Усп. хим. 1971. Т. 40. № 6. С. 1014; Petrov K.A., Andreev L.N. // Russ. Chem. Rev. 1971. Vol. 40. N 6. P. 505. doi 10.1070/RC1971v040n06ABEH001934
61. Weekes A.A., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/092986709788682137
62. Keri R.S., Patil M.R., Patil S.A., Budagumpi S. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 89. P. 207. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.059
63. Gao X., Liu J., Zuo X., Feng X., Gao Y. // Molecules. 2020. Vol. 25. Paper 1675. doi 10.3390/molecules25071675
64. Facchinetti V., da R. Reis R., Gomes C.R.B., Vasconcelos T.R.A. // Mini-Rev. Org. Chem. 2012. Vol. 9. N 1. P. 44. doi 10.2174/157019312799079929
65. Gill R.K., Rawal R.K., Bariwal J. // Arch. Pharm. 2015. Vol. 348. N 3. P. 155. doi 10.1002/ardp.201400340
66. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvi-

- nov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
67. Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
68. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
69. Schmidt U., Giesselmann G. // Chem. Ber. 1960. Vol. 93. N 7. P. 1590. doi 10.1002/cber.19600930721
70. Shishlov N.M., Khursan S.L. // J. Mol. Struct. 2016. Vol. 1123. P. 360. doi 10.1016/j.molstruc.2016.06.030
71. Дмитриева И.Г., Дядюченко Л.В., Стрелков В.Д., Кайгородова Е.А. // ХГС. 2009. № 9. С. 1311; Dmitrieva I.G., Dyadyuchenko L.V., Strelkov V.D., Kaigorodova E.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 9. P. 1047. doi 10.1007/s10593-009-0386-4
72. Bakke J.M., Sletvold I. // Org. Biomol. Chem. 2003. Vol. 1. N 15. P. 2710. doi 10.1039/B305620A
73. Lobana T.S., Kinoshita I., Kimura K., Nishioka T., Shiomi D., Isobe K. // Eur. J. Inorg. Chem. 2004. N 2. P. 356. doi 10.1002/ejic.200300251
74. Rumler A., Hagen V., Hagen A. // Pharmazie. 1990. Vol. 45. N 9. P. 657.
75. Краузе А.А., Румлер А., Хаген Ф., Еньш Х.-И., Штурм И.Г., Дубур Г.Я. // ХГС. 1992. № 1. С. 75; Krause A.A., Rumler A., Hagen F., Jansch H.J., Shturm I.G., Dubur G.Y. // Chem. Heterocycl. Compd. 1992. Vol. 28. N 1. P. 67. doi 10.1007/BF00529482
76. Little C., O'Brien P.J. // Arch. Biochem. Biophys. 1967. Vol. 122. N 2. P. 406. doi 10.1016/0003-9861(67)90212-3
77. Wiberg K.B., Maltz H., Okano M. // Inorg. Chem. 1968. Vol. 7. N 4. P. 830. doi 10.1021/ic50062a045
78. Musah R.A. // Curr. Top. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 15. P. 1605. doi 10.2174/1568026043387331
79. Mori M., Kovalenko L., Lonnais S., Antaki D., Torbett B.E., Botta M., Mirambeau G., Mély Y. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2015. Vol. 389. P. 53. doi 10.1007/82_2015_433
80. Topol I.A., Nemukhin A.V., Dobrogorskaya Y.I., Burt S.K. // J. Phys. Chem. (B). 2001. Vol. 105. N 45. P. 11341. doi 10.1021/jp011734g.
81. Dick A., Cocklin S. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 7. P. 1687. doi 10.3390/molecules25071687.
82. García C.C., Topisirovic I., Djavani M., Borden K.L., Damonte E.B., Salvato M.S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 393. N 4. P. 625. doi 10.1016/j.bbrc.2010.02.040
83. Нарушывичус Э.В., Гаралене В.Н., Краузе А.А., Дубур Г.Я. // Хим.-фарм. ж. 1989. Т. 23. № 12. С. 1459; Narushyavichus É.V., Garalene V.N., Krauze A.A., Dubur G.Ya. // Pharm. Chem. J. 1989. Vol. 23. N 12. P. 983. doi 10.1007/BF00764710
84. Elgemeie G.E.H., Ali H.A., Eid M.M. // J. Chem. Res. Synop. 1993. N 7. P. 256.
85. Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 11. С. 2719; Frolova N.G., Zav'yalova V.K., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1996. Vol. 45. N 11. P. 2578. doi 10.1007/BF01431119
86. Allgrove R.C., Cort L.A., Elvidge J.A., Eisner U. // J. Chem. Soc. (C). 1971. P. 434. doi 10.1039/J39710000434
87. Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 8. С. 1182. doi 10.1134/S0044460X19080067; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 8. P. 1575. doi 10.1134/S1070363219080061
88. Preininger O., Charamzová I., Vinklárík J., Císařová I., Honzíček J. // Inorg. Chim. Acta. 2017. Vol. 462. P. 16. doi 10.1016/j.ica.2017.03.008
89. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
90. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
91. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Oxidation of 4,6-Dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles with Potassium Hexacyanoferrate(III): Synthesis and Molecular Docking of Bis(pyrid-2-yl)disulfides

P. G. Dakhno^a, V. K. Kindop^a, K. V. Gordeev^b, I. A. Zimmer^b, V. V. Dotsenko^{a,c,*},
A. Z. Temerdashev^a, V. K. Vasilin^d, N. A. Aksenov^c, and I. V. Aksenova^c

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

^b *Kuban State Medical University, Krasnodar, 350063 Russia*

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

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

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received October 22, 2023; revised November 1, 2023; accepted November 3, 2023

The reaction of 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitriles with $K_3[Fe(CN)_6]$ in an alkaline medium led to the formation of a mixture of oxidation products: bis(3-cyanopyridin-2-yl)disulfides and potassium 3-cyano-4,6-dimethylpyridine-2-sulfonates. Structure of the compounds was confirmed by NMR, IR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry data. According to the results of molecular docking, 2,2'-dithiobis(5-butyl-4,6-dimethylnicotinonitrile) exhibits affinity for the zinc finger binding site of the HIV-1 p7 nucleocapsid protein.

Keywords: cyanothioacetamide, 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles, bis(pyrid-2-yl)disulfides, oxidation of thioamides, molecular docking, antiretroviral therapy

СИНТЕЗ АЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ДИТИАЗОЛ-5-ИМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2023 г. Г. В. Цаплин^{1,*}, Е. И. Башкалова¹, А. Л. Алексеенко^{1,2}, С. В. Попков^{1,3}

¹ Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Миусская пл. 9, Москва, 125047 Россия

² Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

³ Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Большие Вяземы, 143050 Россия

*e-mail: tsaplin.g.v@muctr.ru

Поступило в редакцию 4 октября 2023 г.

После доработки 15 ноября 2023 г.

Принято к печати 18 ноября 2023 г.

Разработан трехстадийный метод синтеза новых 4-[4-(2-азолилэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов: взаимодействием соли Аппеля с анилинами получены 1,2,3-дитиазол-5-имины, которые после раскрытия DABCO превращались в 4-[(4-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины, алкилирующие азолы на заключительной стадии. Выявлена высокая фунгицидная активность целевых соединений и промежуточных 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов при испытаниях *in vitro* по отношению к шести видам фитопатогенных грибов.

Ключевые слова: 1,2,3-дитиазол, 1,2,4-триазол, фунгицидная активность, 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины

DOI: 10.31857/S0044460X23120041, **EDN:** OASKOL

Грибковые заболевания сельскохозяйственных культур представляют серьезную угрозу для получения высоких урожаев и качества продукции, что приводит к значительным экономическим потерям. Потребление продуктов и кормов, пораженных грибами и загрязненных микотоксинами, оказывает пагубное влияние на здоровье человека, животных и даже может привести к развитию лейкемии и образованию злокачественных опухолей [1]. Фунгицидные препараты позволяют снизить распространение грибковых болезней, повысить урожайность в сельском хозяйстве, применяются в медицине для лечения различных грибковых инфекций.

Широко применяемыми фунгицидами, обладающими системным действием, являются азолы. Механизм действия этих препаратов обусловлен нарушением биосинтеза эргостерина, основного

компонента клеточной мембраны грибов-фитопатогенов, что приводит к гибели из-за невозможности осмотического питания. Азольные препараты ингибируют стадию C14-деметилирования ланостерина ферментом CYP51 семейства цитохромов P450. 1,2,4-Триазольный или имидазольный фрагменты являются фармакофорной группой, которая связывается с мишенью – атомом железа порфиринового кольца гема [2, 3]. Продолжительное применение азольных препаратов приводит к возникновению резистентности [4]. Вследствие чего возникает необходимость в поиске и создании новых высокоактивных фунгицидов.

Одной из тенденций модификации азольных препаратов является включение в структуру двух и более гетероциклических фрагментов [3], что позволяет увеличить их активность, снизить токсичность и персистентность.

Схема 1.

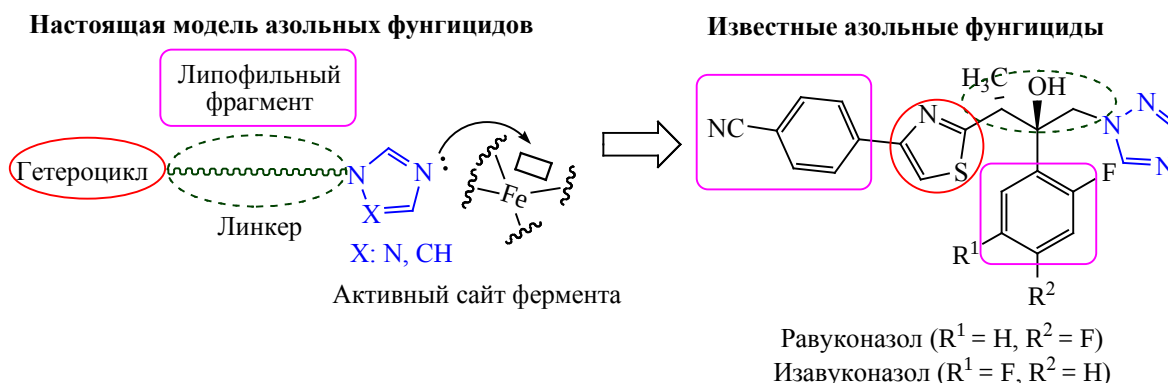
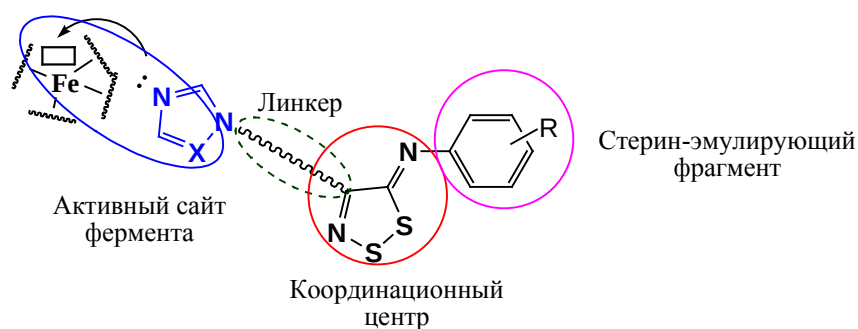


Схема 2.



В предложенной ранее нами модели [5] азол – фармакофорная группа, ответственная за связывание с активным сайтом фермента (схема 1). Второй гетероцикл также может связываться с атомом железа гема, что характерно для серосодержащих гетероциклов, например, тиазола, входящего в структуру равуконазола и изавуконазола [6]. Липофильный фрагмент, связанный с линкером, обеспечивает тесное взаимодействие молекулы с апоферментом.

Многие серосодержащие гетероциклические соединения, в числе которых производные 1,2,3-дитиазола [7–12], демонстрируют широкий спектр биологической активности. Наиболее полно изучены биологические свойства 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов, обладающих антибактериальной, гербицидной, противовирусной и противоопухолевой активностью [13–17]. Нами была предложена новая модель соединений, способных ингибировать фермент CYP51 [6] (схема 2). Структура соединений включает два гетероцикла, соединенных между собой линкером:

азол, 1,2,3-дитиазол-5-имин, а также липофильный стерин-эмулирующий фрагмент. Терминальная часть молекулы, представленная 1,2,4-триазольным или имидазольным циклами, отвечает за связывание с гемом в активном сайте цитохромов P450. Линкер, состоящий из пиперазинилэтильной группы, позволяет более точно связываться внутри C14-альфа-деметиلاзы, благодаря образованию новых водородных связей с аминокислотами фермента, и обеспечивает определенную лабильность молекулярного скелета целевых соединений. 1,2,3-Дитиазол-5-иминиевый фрагмент может обеспечивать дополнительное связывание в активном сайте, а также самостоятельно связываться с гемом путем взаимодействия электронной пары атома серы в положении 2 1,2,3-дитиазольного цикла.

Модель азолов, предложенная в настоящем исследовании, отличается линейностью структуры (система азол–линкер–гетероцикл–липофильная группа) от классической модели азольных препаратов, где происходит разветвление строения, в

Таблица 1. Условия реакции и выход соединений 1–4

Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, %
1а	4-Cl	8	47
1б	4-Br		81
1в	4-MeO		90
1г	2,6-Cl		66
1д	2,4,6-Cl		26
2а	4-Cl	5	48
2б	4-Br	5	22
2в	4-MeO	7	37
2г	2,6-Cl	5	12
3а	4-Cl	8	86
3б	4-Br	8	65
3в	4-MeO	10	54
4а	4-Cl	8	30

частности к линкеру присоединен и дополнительный гетероцикл и липофильная группа. Азольные препараты с относительно протяженным пиперазиновым линкером и дополнительными гетероциклами, например, итраконазол и позаконазол, с 90-х годов применяются в медицине в качестве системных лекарственных препаратов антимикотического действия [18].

Для получения целевых соединений была разработана трехстадийная схема синтеза из соли Ап-

пеля (хлорид 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ия) [19] (схема 3, табл. 1).

Ряд 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов **1** получен реакцией соли Апделя с различными замещенными анилинами. В случае *n*-фенилзамещенных иминов выход продуктов реакции составил 47–90%, для стерически более затрудненных ди- и трихлорфенилпроизводных выход продуктов реакции значительно снижался (26–66%) (табл. 1).

Схема 3.

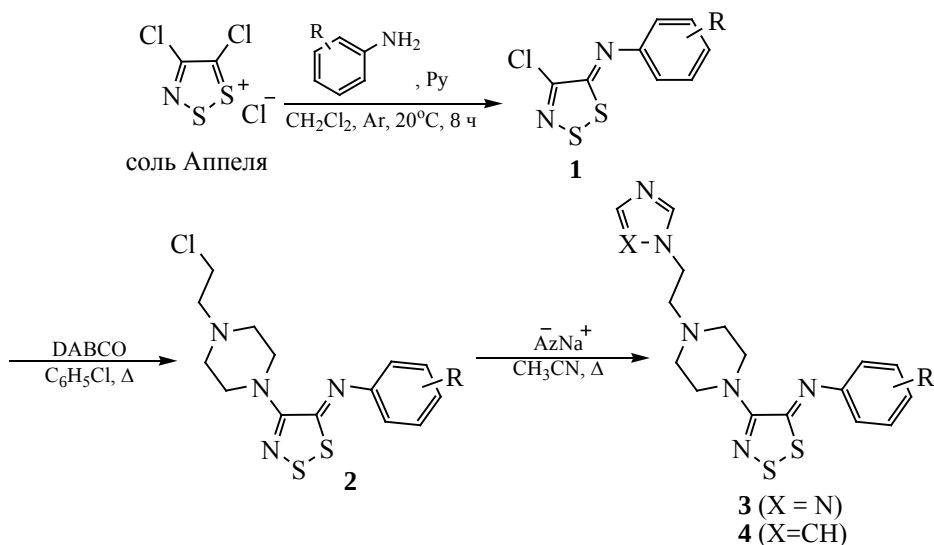
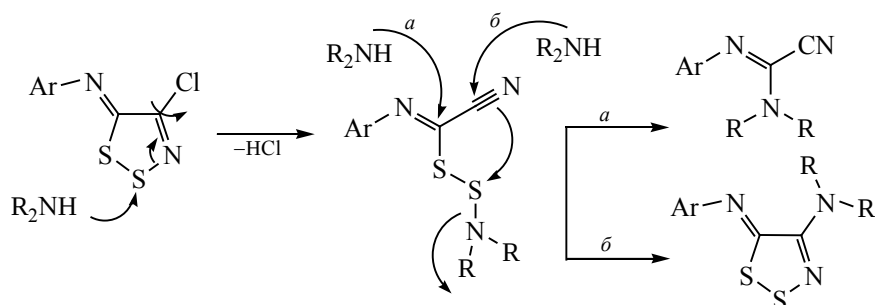


Схема 4.



Далее имины **1** вводили во взаимодействие с 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (DABCO) аналогично способам, описанным в литературе [20–23]. Предположительно, нуклеофильная атака по 4-хлор-1,2,3-дитиазол-5-иминам происходит неселективно, данная реакция протекает по механизму ANRORC, что объясняет образование множества побочных продуктов. Как предполагают авторы исследований [20, 24], взаимодействие 4-хлор-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов с различными аминами протекает по положению S^3 дитиазольного кольца с раскрытием цикла и элиминированием хлора. Далее в зависимости от структуры амина повторная нуклеофильная атака может происходить либо по атому углерода иминогруппы (путь a), либо по атому углерода цианогруппы (путь b) с последующим закрытием 1,2,3-дитиазольного кольца (схема 4).

Промежуточный продукт **2a** получен с наиболее высоким выходом 48%, что несколько уступает выходу при синтезе аналогичного соединения при взаимодействии с незамещенным анилином [20]. Выявлено, что реакции такого типа приводят к образованию побочного дитиазол-5-тиона (по результатам масс-спектрометрии высокого разрешения), продуктам деградации дитиазольного цикла и осмолению, что сопровождается значительным снижением выхода до 12%.

Полученные 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины **2a–г** обрабатывали 1,2,4-триазолом или имидазолом натрия с получением целевых соединений **3a–в** и **4a**. Взаимодействие с натриевой солью 1,2,4-триазола протекает легко, соединения **3a–в** получены с выходом 54–86% (табл. 1). Взаимодействие с имидазолом натрия протекает с более низким выходом

 Таблица 2. Фунгицидная активность соединений **1**, **3**, **4**

№	R	Подавление развития фитопатогенов ^a , % (с 30 мг/л)					
		<i>V. i.</i>	<i>R. s.</i>	<i>F. o.</i>	<i>F. m.</i>	<i>B. s.</i>	<i>S. s.</i>
1a	4-Cl	78	100	64	79	88	100
1б	4-Br	80	100	59	69	83	72
1в	4-OMe	54	100	24	70	66	100
1г	2,6-Cl	38	65	35	35	50	17
1д	2,4,6-Cl	37	59	34	47	55	24
3a	4-Cl	44	31	32	55	46	15
3б	4-Br	50	50	30	31	54	9
3в	4-OMe	48	86	30	45	31	14
4a	4-Cl	53	17	32	57	50	19
Триадимефон		41	43	77	87	44	61

^a *V. i.* – *Venturia inaequalis*, *R. s.* – *Rhizoctonia solani*, *F. o.* – *Fusarium oxysporum*, *F. m.* – *Fusarium moniliforme*, *B. s.* – *Bipolaris sorokiniana*, *S. s.* – *Sclerotinia sclerotiorum*.

(30%) и сопровождается образованием побочных продуктов. Вероятно, это может быть связано с более высокой основностью имидазола по сравнению с 1,2,4-триазолом и, следовательно, возможностью раскрытия 1,2,3-дитиазольного фрагмента путем взаимодействия имидазола с электрофильным атомом серы кольца.

Полученные соединения **1a–д**, **3a–в** и **4a** исследованы *in vitro* на фунгицидную активность по отношению к 6 видам фитопатогенных грибов. Испытания проводили по известной методике [25]: изучали действие соединений на радиальный рост фитопатогенов при концентрации 30 мг/л на картофелесахарозном агаре, в качестве эталона для сравнения использовали фунгицид триадимефон (табл. 2).

По результатам испытаний, некоторые соединения проявляют высокую фунгицидную активность по отношению ряду грибов-фитопатогенов. Стоит отметить, что наиболее активными являются промежуточные 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины **1a–г**. Высокую активность данных соединений мы связываем с возможным образованием активных метаболитов – цианотиоанилидов, образованием которых обусловлена противовирусная активность похожих соединений [15]. Известно, что цианотиоанилиды активны в отношении *Phytophthora infestans* [26].

Таким образом, получен ряд 4-[4-(2-азолил-этил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов. Исследована фунгицидная активность как этих соединений, так и промежуточных 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов *in vitro* по отношению к 6 видам фитопатогенных грибов. Наибольшую активность проявили 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-имины, которые опережают по фунгитоксичности эталон триадимефон в отношении 4 видов фитопатогенов, а 4-хлор-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин и 4-хлор-N-(4-метоксифенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин полностью подавляют рост мицелия *Rhizoctonia solani* и *Sclerotinia sclerotiorum*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на импульсном широкополосном спектрометре магнитного резонанса Bruker 300 МГц в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, вну-

тренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получены на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-спектрометром высокого разрешения QExactive ThermoScientific в режиме электро-распылительной ионизации при атмосферном давлении при регистрации положительных ионов в диапазоне 80–750 Да с разрешением 35 000 (колонок HYPERSILGoldaQ длиной 150 мм и внутренним диаметром 2.1 мм, подвижная фаза – ацетонитрил–вода–муравьиная кислота, напряжение на капилляре – 4000 В).

Соль Аппеля (4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ия хлорид) синтезирована аналогично методу, описанному в работе [18].

Общая методика получения 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов 1a–д. К смеси 1.44 ммоль 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-ийхлорида (соли Аппеля) и 1.44 ммоль соответствующего анилина в 3 мл безводного хлористого метилена добавляли 2.88 ммоль пиридина в 1 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 8 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток разделяли методом флеш-хроматографии (петролейный эфир–этилацетат, 2:1).

4-Хлор-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1a). Выход 47%, т. пл. 105–107°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.18 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.6 Гц), 7.42 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.6 Гц).

4-Хлор-N-(4-бромфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1б). Выход 81%, т. пл. 118–120°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.09 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.56 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц).

4-Хлор-N-(4-метоксифенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1в). Выход 90%, т. пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.84 с (3H, OCH_3), 6.98 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.27 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.9 Гц).

4-Хлор-N-(2,6-дихлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1г). Выход 66%, т. пл. 150–152°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 7.26 т (1H, CH_{Ar} , 3J 7.9 Гц), 7.60 м (2H, CH_{Ar}).

4-Хлор-N-(2,4,6-трихлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (1д). Выход 26%, т. пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 7.84 с (2H, CH_{Ar}).

Общая методика получения 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов 2а–г. Смесь 0.2 ммоль 4-хлор-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-имина и 0.4 ммоль DABCO в 8 мл хлорбензола кипятили в течение 5–8 ч. Реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли в вакууме, остаток разделяли методом колоночной хроматографии.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-хлорфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2а). Выход 48% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.68 т (4H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 2.80 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.63 м (2H, CH_2), 3.78 м (4H, CH_2), 7.08 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.40 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.54, 49.06, 53.48, 60.51, 121.66, 130.54, 131.44, 151.55, 158.96, 161.87.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-бромфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2б). Выход 22% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 5:2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.65 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.78 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.60 м (2H, CH_2), 3.76 м (4H, CH_2), 7.00 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.56, 49.10, 53.51, 60.52, 121.93, 132.54, 133.73, 149.61, 158.99, 161.85.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(4-метоксифенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2в). Выход 37% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.69 т (4H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 2.81 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.64 т (2H, CH_2 , 3J 4.2 Гц), 3.80 м (4H, CH_2), 3.85 с (3H, CH_3), 7.13 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.49, 48.97, 53.47, 55.63, 60.36, 115.44, 121.70, 151.55, 158.92, 159.52, 161.87.

4-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-N-(2,6-дихлорфенил)-1,2,3-дитиазол-5-имин (2г). Выход 12% (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.71 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.92 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.49 м (2H, CH_2), 3.84 м (4H, CH_2), 7.33 м (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 41.53, 49.06, 53.51, 60.54, 123.75, 128.69, 131.58, 151.53, 158.92, 161.83.

Общая методика получения 4-[4-(2-азолилэтил)пиперазин-1-ил]-N-арил-5H-1,2,3-дитиазол-5-иминов 3а–в и 4а. К раствору

0.038 ммоль соответствующего 4-[4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил]N-арил-1,2,3-дитиазол-5-имина в 3 мл безводного ацетонитрила добавляли 0.038 ммоль 1,2,4-триазолата натрия или 0.038 ммоль имидазолата натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 8–10 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии.

4-{4-[2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (3а). Выход 86% (элюент – хлористый метилен–метанол, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.56 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.80 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.66 м (2H, CH_2), 4.25 м (4H, CH_2), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.32 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.5 Гц), 7.88 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.14 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 408.0832 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_7\text{S}_2^+$: 408.0826).

4-{4-[2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-бромфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (3б). Выход 65% (элюент – хлористый метилен–метанол, 2:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.63 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.85 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.71 м (2H, CH_2), 4.30 м (4H, CH_2), 6.99 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.4 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.4 Гц), 7.94 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.19 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 452.0321 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_7\text{S}_2^+$: 452.0327).

4-{4-[2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-метоксифенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (3в). Выход 54% (элюент – хлористый метилен–метанол, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.64 т (4H, CH_2 , 3J 4.4 Гц), 2.87 т (2H, CH_2 , 3J 4.4 Гц), 3.73 м (7H, CH_2 , OCH_3), 6.96 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.8 Гц), 7.15 д (2H, CH_{Ar} , 3J 8.7 Гц), 7.94 с ($\text{C}^3\text{H}_{\text{Ttz}}$), 8.21 с ($\text{C}^5\text{H}_{\text{Ttz}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 404.1322 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{OS}_2^+$: 404.1327).

4-{4-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]пиперазин-1-ил}-N-(4-хлорфенил)-5H-1,2,3-дитиазол-5-имин (4а). Выход 30% (элюент – хлористый метилен–метанол, 6:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.59 т (4H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 2.83 т (2H, CH_2 , 3J 4.3 Гц), 3.70 м (2H, CH_2), 4.28 м (4H, 2CH_2), 6.81 с ($\text{C}^4\text{H}_{\text{Im}}$), 7.02 уш. с (3H, CH_{Ar} , $\text{C}^5\text{H}_{\text{Im}}$), 7.31 уш. с (3H, CH_{Ar} , $\text{C}^2\text{H}_{\text{Im}}$). Масс-спектр (HRMS), m/z : 407.0874 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{S}_2^+$: 407.0879).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цаплин Григорий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9469-2682>

Алексеев Анна Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5949-7336>

Попков Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-9637>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета организации. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luo S., Du H., Kebede H., Liu Y., Xing F. // *Food Control*. 2021. Vol. 127. P. 108120. doi 10.1016/j.foodcont.2021.108120
2. Ghannoum M.A., Rice L.B. // *Clin. Microbiol. Rev.* 1999. Vol. 12. N 4. P. 501-517. doi 10.1128/cmr.12.4.501
3. Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 104. P. 104240. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104240
4. Chen L., Zhang L., Xie Y., Wang Y., Tian X., Fang W., Xue X., Wang L. // *Adv. Drug Deliver. Rev.* 2023. Vol. 200. P. 115007-11522. doi 10.1016/j.addr.2023.115007
5. Цаплин Г.В., Золотухина А.С., Алексеева Е.А., Алексеев А.Л., Попков С.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 9. С. 2125; Tsaplin G.V., Zolotukhina A.S., Alekseeva E.A., Alekseenko A.L., Popkov S.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72. N 9. P. 2125. doi 10.1007/s11172-023-4007-7
6. Emami S., Tavangar P., Keighobadi M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 135. P. 241. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.044
7. Baraldi P.G., Pavani M.G., Nunez M. del C., Brigidi P., Vitali B., Gambari R., Romagnoli R. // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. N 2. P. 449. doi 10.1016/S0968-0896(01)00294-2
8. Konstantinova L.S., Bol'shakov O.I., Obruchnikova N.V., Laborie H., Tanga A., Sopena V., Lanneluc I., Picot L., Sable S., Thierry V., Rakitin O.A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. N 1. P. 136. doi 10.1016/j.bmcl.2008.11.010
9. Charalambous A., Koyioni M., Antoniadis I., Pegeioti D., Eleftheriou I., Michaelidou S.S., Amelichev S.A., Konstantinova L.S., Rakitin O.A., Koutentis P.A., Skourides P.A. // *MedChemComm.* 2015. Vol. 6. N 5. P. 935. doi 10.1039/C5MD00052A
10. Laitinen T., Baranovsky I.V., Konstantinova L.S., Poso A., Rakitin O.A., Asquith C.R.M. // *Antibiotics*. 2020. Vol. 9. N 7. P. 369. doi 10.3390/antibiotics9070369
11. Asquith C.R.M., Konstantinova L.S., Laitinen T., Meli M.L., Poso A., Rakitin O.A., Hofmann-Lehmann R., Hilton S.T. // *ChemMedChem.* 2016. Vol. 11. N 19. P. 2119. doi 10.1002/cmdc.201600260
12. Asquith C.R.M., Meili T., Laitinen T., Baranovsky I.V., Konstantinova L.S., Poso A., Rakitin O.A., Hofmann-Lehmann R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. N 14. P. 1765. doi 10.1016/j.bmcl.2019.05.016
13. Cottenceau G., Besson T., Gautier V., Charles W.R., Pons A.-M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996. Vol. 6. N 5. P. 529. doi 10.1016/0960-894X(96)00062-5
14. Moore J.E. Pat. 4059590 (1977). US // *C. A.* 1978. Vol. 88. P. 50874.
15. Laitinen T., Meili T., Koyioni M., Koutentis P.A., Poso A., Hofmann-Lehmann R., Asquith C.R.M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2022. Vol. 68. P. 116834. doi 10.1016/j.bmc.2022.116834
16. Oppedisano F., Catto M., Koutentis P.A., Nicolotti O., Pochini L., Koyioni M., Introcaso A., Michaelidou S.S., Carotti A. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. Vol. 265. N 1. P. 93. doi 10.1016/j.taap.2012.09.011
17. Maffuid K.A., Koyioni M., Torrice C.D., Murphy W.A., Mewada H.K., Koutentis P.A., Crona D.J., Asquith C.R.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 43. P. 128078. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128078
18. Teixeira M. M., Carvalho D. T., Sousa E., Pinto E. // *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15. N 11. P. 1427. doi 10.3390/ph15111427
19. Appel R., Janssen H., Siray M., Knoch F. // *Ber.* 1985. Vol. 118. N 4. P. 1632. doi 10.1002/cber.19851180430
20. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P.A. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 2. P. 615. doi 10.1021/acs.joc.5b02497

21. Kalogirou A.S., Oh H.J., Asquith C.R.M. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 7. P. 3193. doi 10.3390/molecules28073193
22. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P.A. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 20. P. 9717. doi 10.1021/jo501881y
23. Koyioni M., Manoli M., Manolis M.J., Koutentis P.A. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 9. P. 4025. doi 10.1021/jo500509e
24. Lee H., Kim K., Whang D., Kim K. // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. N 21. P. 6179. doi 10.1021/jo00100a018
25. Gazieva G.A., Anikina L.V., Nechaeva T.V., Pukhov S.A., Karpova T.B., Popkov S.V., Nelyubina Y.V., Kolotyri-na N.G., Kravchenko A. N. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 141-154. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.009
26. Schiewald E., Martin H. D., Nadolski K., Fieseler C., Mueller W., Kochmann W., Steinke W. Pat. 252749 (1987). Germany // *C. A.* 1988. Vol. 109. P. 88178.

Synthesis of Azole Derivatives of 1,2,3-Dithiazole-5-imines and Study of Their Fungicidal

G. V. Tsaplin^{a,*}, E. I. Bashkalova^a, A. L. Alekseenko^{a,b}, and S. V. Popkov^{a,c}

^a D. I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, 125047 Russia

^b N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^c All-Russian Research Institute of Phytopathology, Bolshye Vyazemy, 143050 Russia

*e-mail: tsaplin.g.v@muctr.ru

Received October 4, 2023; revised November 15, 2023; accepted November 18, 2023

A three-stage method was proposed for the synthesis of new 4-[4-(2-azolyethyl)piperazine-1-yl]-*N*-aryl-5*H*-1,2,3-dithiazole-5-imines. This approach includes the reaction of Appel salt with anilines to produce 1,2,3-dithiazole-5-imines, which were converted into 4-[(4-chloroethyl)piperazine-1-yl]-5*H*-1,2,3-dithiazole-5-imines, alkylating azoles at the final stage. The high fungicidal activity of target compounds and intermediate 4-chloro-*N*-aryl-1,2,3-dithiazole-5-imines was shown *in vitro* tests versus six species of phytopathogenic fungi.

Keywords: 4-chloro-*N*-aryl-1,2,3-dithiazol-5-imine, 1,2,3-dithiazole, fungicidal activity, 1,2,4-triazole

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ (+)-КЕТОПИНОВОЙ И (–)-КАМФАНОВОЙ КИСЛОТ, ВКЛЮЧАЮЩИХ АЗОТСОДЕРЖАЩИЙ ГЕТЕРОЦИКЛ

© 2023 г. А. С. Соколова^{1,*}, О. И. Яровая¹, Л. В. Кузьминых¹, М. Г. Ильина²,
С. С. Борисевич², Я. Л. Есаулкова³, В. В. Зарубаев³, Н. Ф. Салахутдинов¹

¹ Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, пр. Академика Лаврентьева 9, Новосибирск, 630090 Россия

² Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 12 ноября 2023 г.

После доработки 12 ноября 2023 г.

Принято к печати 15 ноября 2023 г.

Предложена трехстадийная схема синтеза эфиров (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты и (+)-кетопиновой, (–)-камфановой кислот, включающих насыщенный азотсодержащий гетероцикл. Обнаружено, что эфиры (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты в реакциях замещения с участием азотсодержащих гетероциклов претерпевают деструкцию с отщеплением сульфокислотной группы. Сложные эфиры (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот образуются в ходе предложенного синтетического пути, но претерпевают перезэтерификацию в условиях проведения колоночной хроматографии. Квантово-химическими расчетами показано, что разрушение сложноэфирной связи в случае (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот требует меньших энергетических затрат, чем для разрыва аналогичной связи в сложных эфирах (–)-борнеола. Выявлено, что индекс внутренней прочности связи IBSI для алкильной связи С–О в сложных эфирах (–)-борнеола выше, чем в сложных эфирах (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот. Для производных (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот изучены противовирусные свойства в отношении вируса гриппа H1N1.

Ключевые слова: (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислота, (+)-кетопиновая кислота, (–)-камфановая кислота, противовирусная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23120053, **EDN:** OBABNA

Бициклические монотерпеноиды являются источником органических соединений с уникальной структурой, которая обеспечивает им различные биологические эффекты. В частности, *гем*-диметилловый фрагмент, который представлен во всех бициклических монотерпеноидах, способствует образованию ван-дер-ваальсовых взаимодействий с сайтом связывания белка [1]. Поэтому синтез соединений, включающих природный

фрагмент, служит эффективной стратегией в разработке лекарственных препаратов. Ранее наша исследовательская группа уделила значительное внимание синтезу и исследованию противовирусных свойств азотсодержащих производных бициклических монотерпеноидов. Исследование сложных эфиров (–)-борнеола, имеющих общую структуру **I** (рис. 1) выявило производные с широким спектром противовирусной активности. Обна-

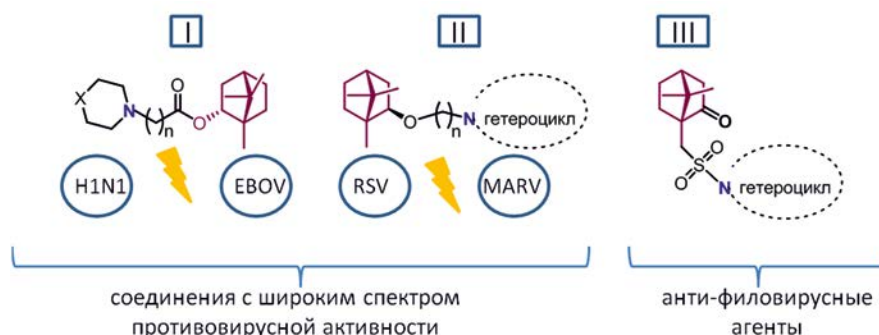


Рис. 1. Общие структуры исследованных ранее бициклических монотерпеноидов с противовирусной активностью. H1N1 – вирус гриппа, EBOV – вирус Эбола, RSV – респираторно-синцитиальный вирус, MARV – вирус Марбург.

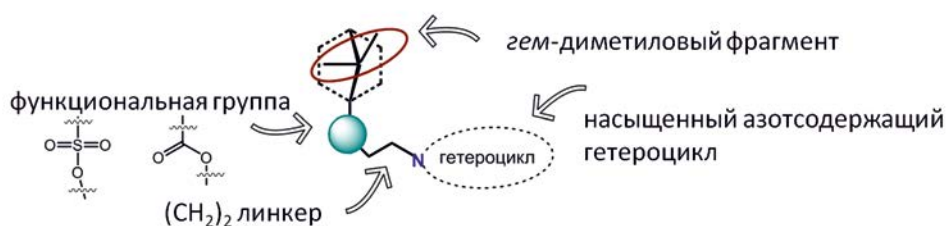


Рис. 2. Стратегия синтеза производных монотерпеноидов, исследуемых в данной работе.

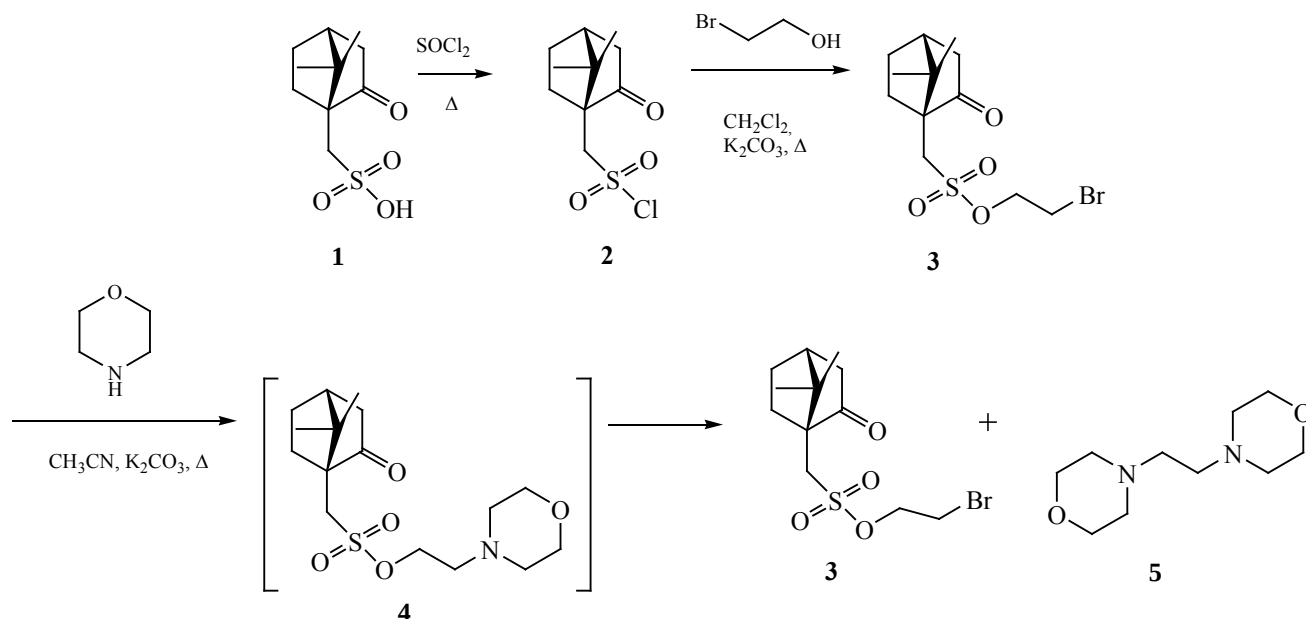
ружены вещества, ингибирующие вирус гриппа А [2], вирус Эбола (штамм Zaïre) и Марбург (штамм Popr) [3], респираторно-синцитиальный вирус [4] и вирус SARS-CoV-2 [5]. Простые эфиры II (рис. 1), синтезированные из камфена кислотнo-катализируемой перегруппировкой Вагнера-Мервена в присутствии глины K10, также демонстрировали значительный вирусингибирующий эффект в отношении вируса гриппа А (H1N1), вируса Эбола и вируса Хантаан [6]. Также, на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты синтезирован ряд новых сульфонамидов III, содержащих различные заместители у атома азота и исследованы их противовирусные свойства в отношении вируса Эбола и Марбург [7, 8].

В продолжение данных исследований по синтезу потенциальных противовирусных агентов, в настоящей работе рассмотрены возможности синтеза соединений на основе (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты, (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот, имеющих структурный тип, схематично

изображенный на рис. 2. Перечисленные производные сохраняют в своей структуре гем-диметилловую группировку и бициклическое строение природного остова. В качестве линкера выбран этильный фрагмент, поскольку, согласно ранее полученным результатам, соединения с двумя метиленовыми звеньями чаще характеризуются более низкой токсичностью. В качестве азотсодержащего компонента выбраны морфолин, пиперидин и N-замещенные пиперазины.

(1S)-(+)-Камфора-10-сульфокислота **1** не обладает высокой химической реакционной способностью, в том числе из-за низкой растворимости в органических растворителях. Поэтому на первой стадии сульфoкислoта **1** была превращена в сульфoнилхлорид **2**. Для последующего введения гетероциклического фрагмента осуществлено взаимодействие с 2-бромэтанолом в результате получен сульфoэфир **3**. На заключительной стадии планировалось осуществить нуклеофильное замещение атома брома вторичными аминами. Так, сульфo-

Схема 1.



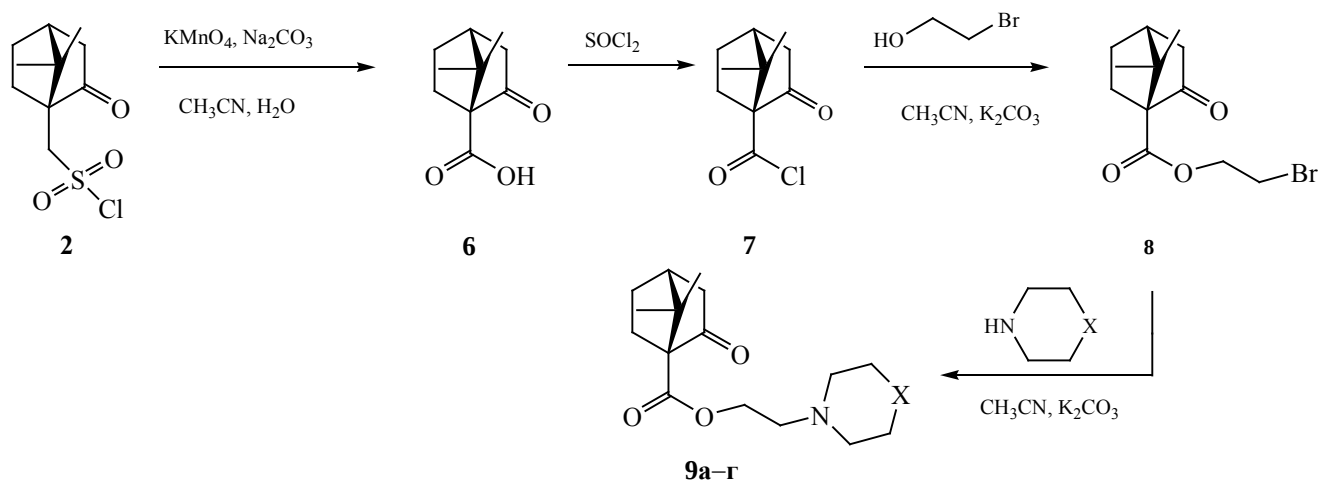
эфир **3** был введен в реакцию с морфолином в присутствии основания. В результате реакции вместо ожидаемого продукта **4** обнаружены продукт **5** и исходный бромид **3** (схема 1). Образование продукта **5** можно объяснить нуклеофильным замещением по атому углерода в этильном линкере, где роль хорошей уходящей группы играет камфора-10-сульфокислота **1**. Таким образом, в соединении **3** не удалось провести замещение атома брома на морфолин, поскольку сульфогруппа оказалась крайне склонна к отщеплению под действием N-нуклеофила.

Другим направлением модификации камфора-10-сульфохлорида **2** является окисление до кетопиновой кислоты **6**. Для окисления выбрали методику с использованием перманганата калия и карбоната натрия [9], следуя которой кислота **6** получена с выходом 65%. Далее полученная карбоновая кислота превращена в хлорангидрид **7**, который был выделен в индивидуальном виде и использовался в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. На следующей стадии взаимодействие хлорангидрида **7** с бромэтанолом привело к продукту **8**, который был выделен и очищен колоночной хроматографией. На заключительной стадии взаимодействие бромиды **8** с морфолином,

пиперидином и 4-метилпиперазином привело к соответствующим сложным эфирам **9a–g**, включающим азотсодержащий гетероциклический фрагмент (схема 2). Данное превращение протекает с полной конверсией и выходы неочищенных продуктов реакции 85–90%. Спектры ЯМР и ХМС неочищенных продуктов **9a–g** подтверждают строение полученных веществ. Однако при проведении колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel), используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол (1%), наблюдается частичная деструкция эфиров **9a–g** с образованием метилового эфира кетопиновой кислоты. Выход целевых продуктов после проведения колоночной хроматографии составляет не более 15%. По-видимому, протекает побочный процесс переэтерификации под действием метанола, который используется как один из компонентов элюента. Известно, что силикагель имеет слабокислый характер, что облегчает процесс переэтерификации.

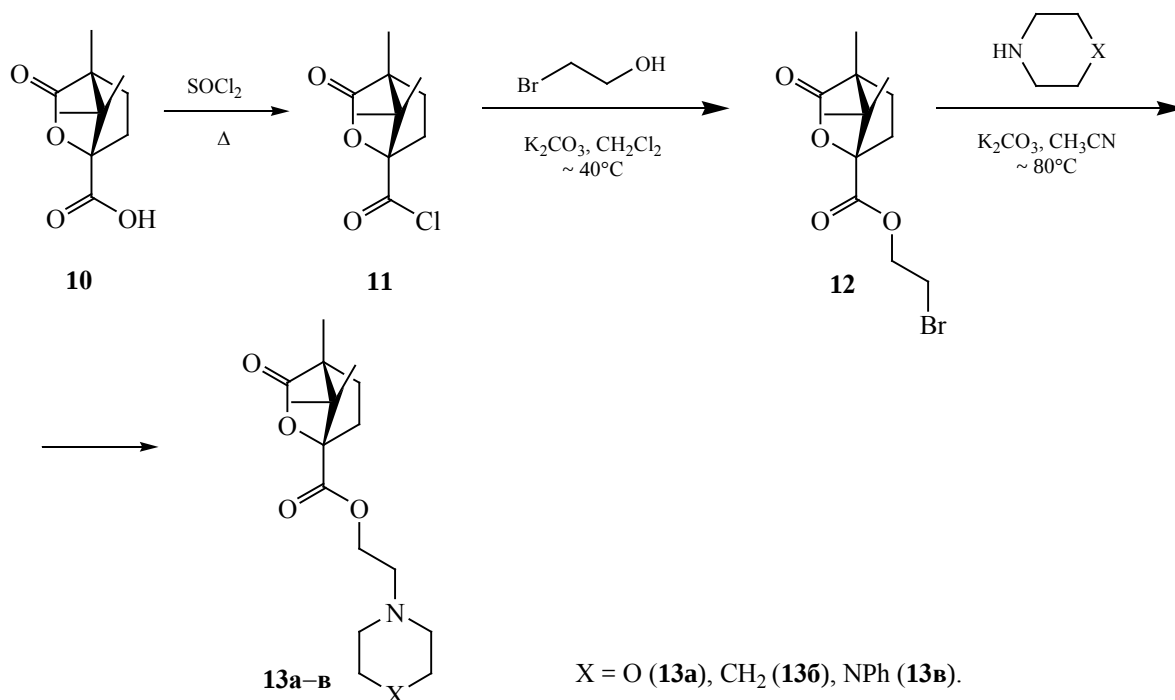
Похожая стратегия конструирования азотсодержащих гетероциклических производных использована для синтеза сложных эфиров (–)-камфановой кислоты (схема 3). Камфановая кислота активно используется в качестве хирального вспомога-

Схема 2.



X = O (9a), CH₂ (9б), NMe (9в), NEt (9г).

Схема 3.

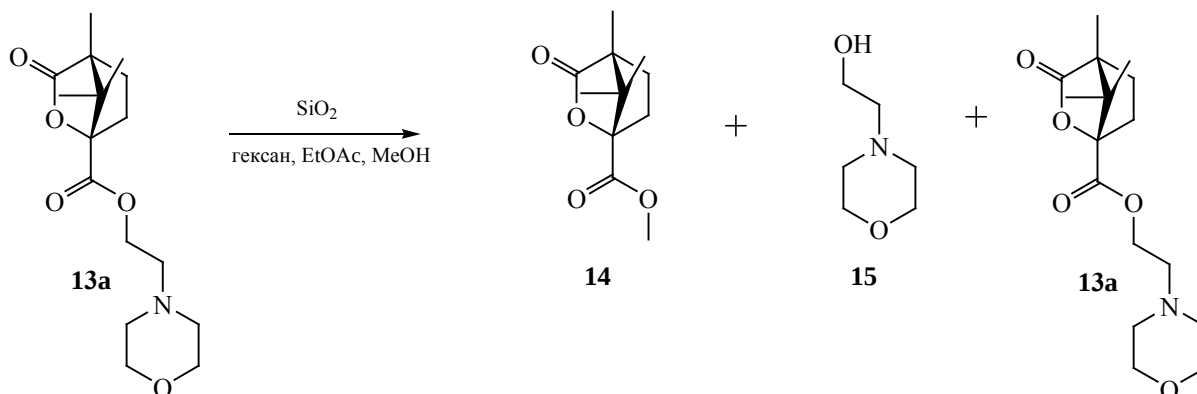


X = O (13a), CH₂ (13б), NPh (13в).

тельного вещества для разделения рацемических смесей, и ее синтез достаточно подробно описан в ряде публикаций исходя из камфорной кислоты [10]. В данной работе использовалась коммерческая (–)-камфановая кислота. На первой стадии

получен хлорангидрид **11**, который на следующем этапе превращен в эфир **12**, содержащий атом брома, способный к нуклеофильному замещению. На заключительной стадии взаимодействие эфира **12** с морфолином, пиперидином и N-фенилпипе-

Схема 4.



разином привело к соответствующим продуктам **13a–в**.

Сложные эфиры **13a–в** по аналогии с эфирами кетопиновой кислоты **9a–в** оказались нестабильны в условиях проведения колоночной хроматографии на силикагеле. Так, после проведения колоночной хроматографии соединения **13a** выделен метиловый эфир (–)-камфановой кислоты **14** и спирт **15** (схема 4). Выход целевого продукта **13a** по отношению к исходной массе неочищенного продукта составил 11%.

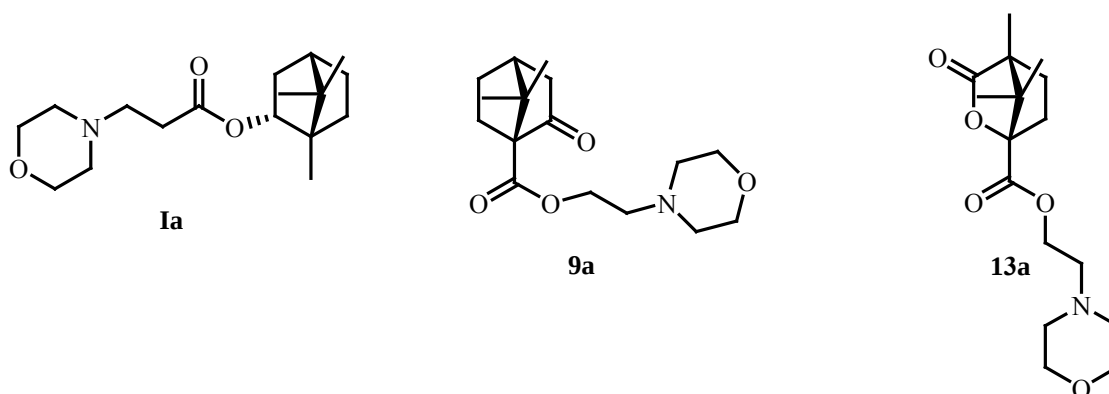
Таким образом, использование стратегии синтеза, включающей получение бромзамещенного эфира с последующим замещением на азотсодержащий гетероциклический фрагмент, приводит к целевым сложным эфирам (+)-кетопиновой кислоты и (–)-камфановой кислоты. Однако синтезированные продукты оказались не стабильны в условиях проведения колоночной хроматографии, ввиду побочного процесса переэтерификации.

Квантово-химические расчеты реакционной способности соединений **9a–г, **13a–в** и сложных эфиров (–)-борнеола.** Анализ экспериментальных данных по стабильности производных бициклических монотерпеноидов показал, что сложные эфиры (–)-борнеола, имеющие структуру **I** (рис. 1) стабильны в условиях проведения колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel) используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол. В то же время сложные эфиры (+)-кетопиновой кислоты **9a–г** и (–)-камфа-

новой кислоты **13a–в** подвергаются процессу переэтерификации под действием метанола, который используется как компонент элюента, с образованием соответствующих метиловых эфиров. Для выявления возможных факторов, определяющих стабильность сложных эфиров производных бициклических монотерпеноидов проведены квантово-химические расчеты. В качестве предмета исследования выбраны три соединения **Ia**, **9a** и **13a** из каждой группы производных (схема 5).

Механизм реакции переэтерификации можно рассматривать по аналогии с кислотно-катализируемым гидролизом сложных эфиров, который включает 4 типа: A_{AC1} , A_{AL1} , A_{AC2} и A_{AL2} . В механизме A_{AC1} сложный эфир протонируется по алкильному кислороду, что приводит к расщеплению ацил-кислородной связи и образованию ионов ацилия (интермедиат **A**, схема 6). Считается, что этот механизм встречается редко и характерен для сильноокислой среды. Однако, механизм A_{AC1} характерен для соединений, когда группа R^1 очень велика, что препятствует бимолекулярной атаке [11]. Поскольку в случае соединений **9a** и **13a** группа R^1 является стерически объемной, мы включили в рассмотрение механизм A_{AC1} как возможный путь переэтерификации. Традиционно, переэтерификация сложных эфиров в кислой среде должна идти по механизму A_{AC2} . В этом случае после протонирования карбонильной группы происходит нуклеофильная атака молекулой спирта, приводящая к тетраэдрическому интермедиату **Б** и

Схема 5.



его последующему распаду. Совокупность стадий возможного механизма переэтерификации показана на схеме 6 [12].

Для анализа реакционной способности исследуемых сложных эфиров мы рассчитали термодинамические параметры: стандартной энтальпии реакции ($\Delta_r H^\circ$) и стандартной свободной энергии Гиббса реакции ($\Delta_r G^\circ$) стадии образования карбокатионов **A** и **Б**, т. е. лимитирующих стадий механизмов, представленных на схеме 6. Для оценки внутренней прочности связи С–О использовали показатель IBSI (Intrinsic Bond Strength Index) [13], рассчитанный в программе MultiWFN [14].

Термодинамические параметры реакции образования карбокатионов **A** и **Б** для соединений **13a** и **9a** больше, чем для соединения **1a**. Полученный ряд изменения термодинамических параметров соответствует наблюдаемым экспериментальным данным, согласно которым, сложные эфиры (–)-борнеола обладают большей стабильностью в сравнении с эфирами (+)-кетопиновой кислоты и (–)-камфановой кислоты. Значения параметра IBSI также увеличиваются в ряду **13a**, **9a** и **1a**, это указывает на то, что связь С–О в соединении **1a** прочнее по сравнению с таковой в соединениях **9a** и **13a**.

Таким образом, большая стабильность сложных эфиров (–)-борнеола может быть обусловлена более прочной связью С–О и, кроме того, рассчитанные термодинамические показатели также свидетельствуют о меньшей склонности эфиров (–)-борнеола к переэтерификации в условиях про-

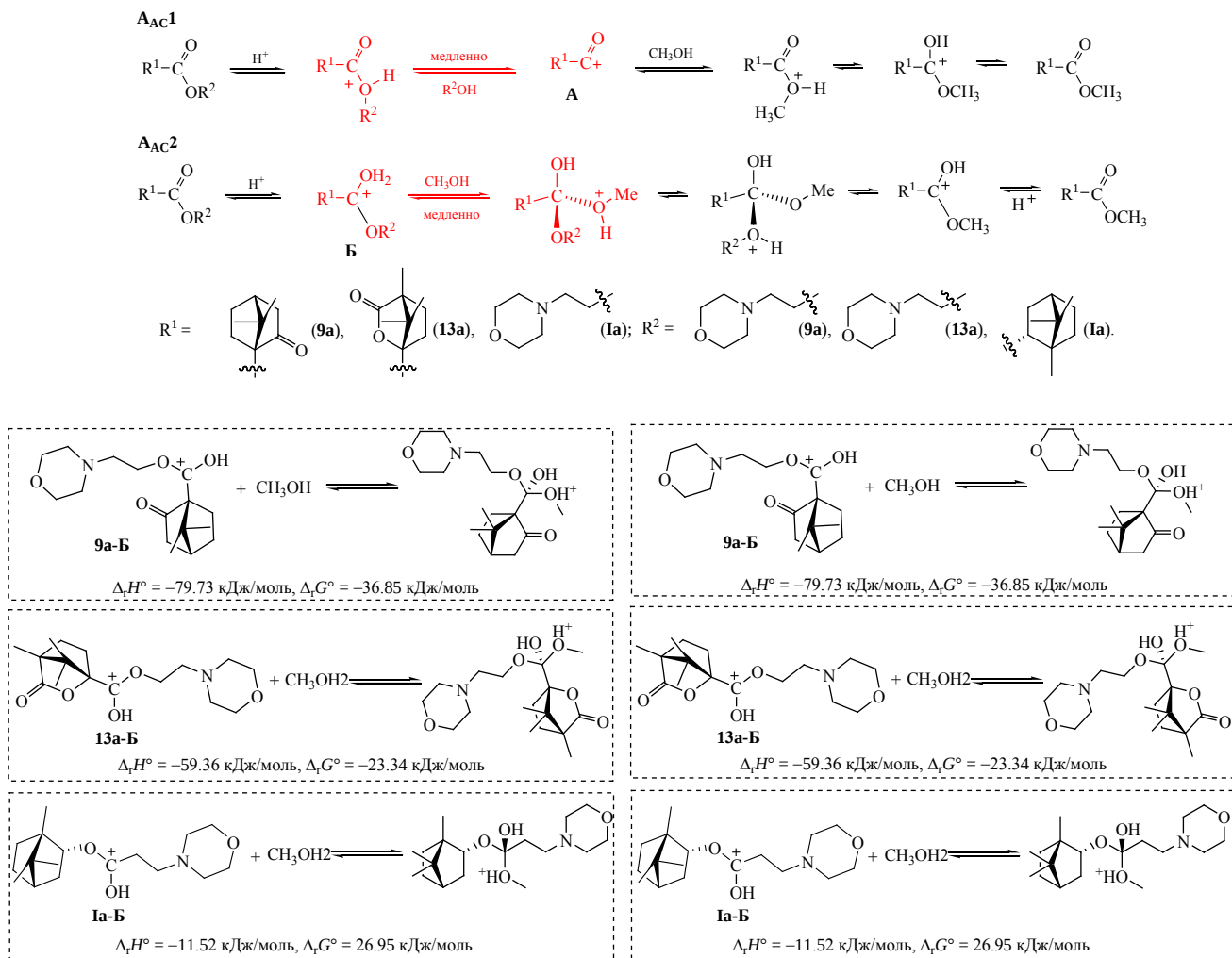
ведения колоночной хроматографии в сравнении с эфирами (+)-кетопиновой кислоты **9a** и (–)-камфановой кислоты **13a**.

Оценка противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса гриппа. Проведено определение цитотоксичности сложных эфиров (+)-кетопиновой кислоты **9a–г** и (–)-камфановой кислоты **13a–в** и их способности ингибировать репродукцию вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 *in vitro*. В качестве положительного контроля в исследовании использовали препарат рибавирин. Цитотоксические свойства определяли в отношении клеточной линии MDCK стандартным методом МТТ.

Как показано в табл. 1, среди исследованных производных только сложный эфир (+)-кетопиновой кислоты **9б**, включающий пиперидиновый цикл, показал умеренный вирусингибирующий эффект и низкую цитотоксичность на культуре клеток MDCK. Соединение **9г** также проявило умеренную противовирусную активность, при этом показало более высокую цитотоксичность. Среди производных камфановой кислоты **13a–в**, сложный эфир **13a** с морфолиновым фрагментом оказался нетоксичным и неактивным, сложные эфиры **13б**, **в** проявили заметно более выраженный токсический эффект и при этом не демонстрировали противовирусной активности.

Таким образом, синтезированы сложные эфиры (+)-кетопиновой и (–)-камфановой кислот, включающие цикл морфолина, пиперидина, N-метилпиперазина и N-фенилпиперазина. Показано, что данные сложные эфиры нестабильны в условиях

Схема 6.



проведения колоночной хроматографии. Исследование противовирусных свойств выявило, что сложный эфир (+)-кетопиновой кислоты с пиперидиновым фрагментом **9б** проявляет умеренный ингибирующий эффект в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34. Показано, что бромэтиловый эфир (+)-камфора-10-сульфонокислоты вступает в реакцию с N-центрированными нуклеофилами, образуя продукт дизамещения, с отщеплением камфора-10-сульфонокислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13

(1H), 75.47 МГц (^{13}C)], AV-400 [400.13 (1H) и 100.78 МГц (^{13}C)]. Химические сдвиги приведены относительно сигнала растворителя $CDCl_3$. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометрах DFS ThermoScientific и Agilent 7200 Accurate Mass Q-TOF в режиме полного сканирования в диапазоне m/z 0–500, ионизации электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Контроль за ходом реакции и чистотой соединений осуществляли хромато-масс-спектрометрией на газовом хроматографе Agilent 7890 А с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975С в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000×0.25 мм, газ-носитель – гелий. Элементный

Таблица 1. Противовирусная активность соединений **9a–г** и **13a–в** в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34^a

Соединение	CC ₅₀ , μM.	IC ₅₀ , μM.	SI
9a (AS-541)	>1016.9	128.8	8
9б (AS-531)	>1023.9	85.3	12
9в (AS-513)	811.7	308.4	3
9г (AS-514)	372.7	46.6	8
13a (Ik-53)	>964.6	>964.6	1
13б (Ik-52)	45.6	>35.6	1
13в (Ik-51)	10.4	>10.4	1
Рибавирин	>2000	24.6±3.7	(>81)

^a CC₅₀(MDCK) – концентрации, вызывающие 50% гибель клеточной линии MDCK; IC₅₀(H1N1) представляет собой концентрацию, приводящую к 50% ингибированию цитопатогенного действия вируса гриппа H1N1, SI — индекс селективности, отношение CC₅₀/IC₅₀. Представленные данные являются средними из трех независимых экспериментов.

анализ проводили на C,H,N,S-анализаторе Euro EA 3000. Для измерения температуры плавления использовали термосистему Mettler Toledo FP900. Разделение и выделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60–200 меш, Masherey-Nagel).

{(1S,4R)-7,7-Диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил}метансульфонилхлорид (2).

Смесь (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты **1** (5 г, 21 ммоль) и тионилхлорида (10 мл, 74 ммоль) кипятили в течение 3 ч. Далее избыток тионилхлорида удаляли перегонкой. Поскольку сульфонилхлорид **2** достаточно термолабильное вещество, нагрев реакционной смеси должен тщательно контролироваться. Выход 93%, светло-коричневое твердое вещество, т. пл. 65°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.90 с (3H, 8-Me), 1.11 с (3H, 9-Me), 1.42–1.49 м (1H, H⁵_{endo}), 1.71–1.79 м (1H, H⁶_{endo}), 1.96 д (1H, H³_{endo}, J 18.7 Гц), 2.02–2.11 м (1H, H⁵_{exo}), 2.13 уш. т (1H, H⁴, J 4.9 Гц), 2.37–2.47 м (2H, H³_{exo}, H⁶_{exo}), 3.70 д (1H, H¹⁰, J 14.5 Гц), 4.28 д (1H, H^{10'}, J 14.5 Гц).

2-Бромэтил-{(1S,4R)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил}метансульфонат (3).

К раствору (1S)-(+)-камфора-10-сульфонилхлорида **2** (0.7 г, 2.8 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли 2-бромэтанол (0.21 мл, 3 ммоль) и K₂CO₃ (7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при слабом нагревании (75°C) в течение 12 ч,

затем добавляли насыщенный раствор NaCl и дважды экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле [элюент – гексан–этилацетат (5–15%)–метанол (2%)]. Выход 53%, бледно-коричневое твердое вещество, т. пл. 54.2–57.4°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.85 с (3H, 8-Me), 1.08 с (3H, 9-Me), 1.38–1.46 м (1H, H⁵_{endo}), 1.64–1.72 м (1H, H⁶_{endo}), 1.94 д (1H, H³_{endo}, J 17.9 Гц), 1.98–2.08 м (1H, H⁵_{exo}), 2.1 уш. т (1H, H⁴, J 4.5 Гц), 2.31–2.48 м (2H, H³_{exo}, H⁶_{exo}), 3.03 д (1H, H¹⁰, J 13.2 Гц), 3.52–3.57 м (2H, H¹²), 3.60 д (1H, H^{10'}, J 13.2 Гц), 4.45–4.58 м (2H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 214.2 (C²), 68.4 (C¹¹), 57.7 (C¹), 47.2 (C¹⁰), 42.8 (C⁷), 42.6 (C⁴), 42.3 (C³), 27.6 (C¹²), 26.6 (C⁶), 24.7 (C⁵), 19.5 (8-Me, 9-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z: 338.0175 [M]⁺ (вычислено для C₁₂H₁₉O₄BrS₁: 338.0182 [M]⁺).

Синтез (+)-кетопиновой кислоты (6). Раствор хлорангидрида (1S)-(+)-камфора-10-сульфокислоты **2** (20.0 г, 80.0 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли к суспензии, состоящей из Na₂CO₃ (24.8 г), KMnO₄ (27.1 г, 171.5 ммоль), H₂O (200 мл) и MeCN (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем перемешивание продолжали в течение 2 ч при 70°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры к раствору добавляли смесь 3 М. H₂SO₄ (136.5 мл) и 2 М. Na₂SO₃ (320 мл) по каплям во избежание чрезмерного пенообразования. Дополнительно 3 М. H₂SO₄ добавляли до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Экстракцию проводили Et₂O (3×100 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 71%, белое твердое вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.10 с и 1.16 с (2×3H, 8-Me и 9-Me), 1.42 д. д. д (1H, H⁵_{endo}, ²J 12.5, J_{5endo,6endo} 9.1, J_{5endo,6exo} 3.7 Гц), 1.73–1.82 м (1H, H⁶_{endo}), 1.99 д (1H, H³_{endo}, J 19.6 Гц), 2.03–2.09 м (1H, H⁵_{exo}), 2.1–2.14 м (1H, H⁴), 2.33–2.42 м (1H, H⁶_{exo}), 2.56 д. т (1H, H³_{exo}, ²J 18.3, J_{3exo,4} 4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 213.9 (C²), 173.7 (C¹⁰), 66.4 (C¹), 49.7 (C³), 43.7 (C⁴), 43.3 (C⁷), 27.1 и 26.6 (C⁶, C⁵), 20.5 и 19.7 (C⁹ и C⁸).

Хлорангидрид кетопиновой кислоты (7) по-

лучали в соответствии с ранее описанной методикой [9]. Выход 75%, твердое желтое вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.13 с и 1.16 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.42–1.49 м (1H, H^5_{endo}), 1.95–2.15 м (4H, H^6_{endo} , H^3_{endo} , H^5_{exo} , H^4), 2.41–2.51 м (1H, H^6_{exo}), 2.51–2.60 м (1H, H^3_{exo}).

(1S,4R)-2-Бромэтил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (8). К раствору хлорангидрида (1S)-(+)-кетопиновой кислоты **7** (0.6 г, 3 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 2-бромэтанол (0.3 мл, 4 ммоль) и K_2CO_3 (0.8 г, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции к смеси добавляли раствор NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – гексан–этилацетат). Выход 45%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.07 с и 1.15 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.38 д. д. (1H, H^5_{endo} , 2J 12.9, $J_{5\text{endo},6\text{endo}}$ 8.8, $J_{5\text{endo},6\text{exo}}$ 4.1 Гц), 1.69–1.83 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.3 Гц), 1.96–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.08 уш. т (1H, H^4 , J 4.4 Гц), 2.30–2.40 м (1H, H^6_{exo}), 2.51 д. т (1H, H^3_{exo} , 2J 18.1, $J_{3\text{exo},4}$ 3.8 Гц), 3.49 т (2H, H^{12} , J 5.7 Гц), 4.36–4.50 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.5 (C^2), 169.2 (C^{10}), 67.8 (C^1), 63.8 (C^{11}), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.6 (C^7), 28.6 (C^{12}), 26.1 (C^6 , C^5), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 288.0351 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$: 288.0356 $[\text{M}]^+$).

Общая методика синтеза соединений 9а–г. К раствору бромида **8** (1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли соответствующий амин (1.3 экв.) и K_2CO_3 (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем растворитель упаривали при пониженном давлении, полученный остаток повторно растворяли в CH_2Cl_2 , промывали раствором NaCl и дважды экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенные продукты очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент – гексан–этилацетат).

(1S,4R)-2-Морфолиноэтил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9а). Выход 7%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 0.99 с и 1.05

с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.30–1.41 м (3H, H^5_{endo} , 2J 12.5, $J_{5\text{endo},6\text{endo}}$ 9.2, $J_{5\text{endo},6\text{exo}}$ 3.5 Гц), 1.53–1.65 м (1H, H^6_{endo}), 1.83–1.97 м (1H, H^5_{exo}), 1.92 д (1H, H^3_{endo} , J 18.6 Гц), 2.05 уш. т (1H, H^4 , J 4.4 Гц), 2.17–2.29 м (1H, H^6_{exo}), 2.32–2.39 м (4H, H^{13} , $\text{H}^{13'}$), 2.41–2.53 м (3H, H^3_{exo} , H^{12}), 3.50 т (2H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$, J 4.7 Гц), 4.04–4.28 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 210.5 (C^2), 169.2 (C^{10}), 67.6 (C^1), 66.1 (C^{14}), 61.1 (C^{11}), 56.5 (C^{12}), 53.2 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 48.9 (C^3), 43.7 (C^4), 43.3 (C^7), 25.9 и 25.6 (C^5 , C^6), 21.0 и 19.4 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 295.1782 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_1$: 295.1778 $[\text{M}]^+$).

(1S,4R)²-(Пиперидин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9б). Выход 15%, бледно-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.05 с и 1.13 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.32–1.43 м (3H, H^5_{endo} , H^{15}), 1.48–1.57 м (4H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 1.69–1.80 м (1H, H^6_{endo}), 1.91 д (1H, H^3_{endo} , J 18.6 Гц), 1.94–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.07 уш. т (1H, H^4 , J 4.6 Гц), 2.28–2.50 м (6H, H^6_{exo} , H^3_{exo} , H^{13} , $\text{H}^{13'}$), 2.60 т (2H, H^{12} , J 5.1 Гц), 4.17–4.35 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.9 (C^2), 169.5 (C^{10}), 67.7 (C^1), 61.9 (C^{11}), 57.1 (C^{12}), 54.5 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.7 (C^7), 26.2 и 26.1 (C^5 , C^6), 25.7 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 23.9 (C^{15}), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 293.1989 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_1$: 293.1986 $[\text{M}]^+$).

(1S,4R)²-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9в). Выход 10%, желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.02 с и 1.09 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Ме и 9-Ме), 1.32–1.40 м (1H, H^5_{endo}), 1.67–1.76 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.7 Гц), 1.98–2.03 м (1H, H^5_{exo}), 2.06 уш. т (1H, H^4 , J 5.5 Гц), 2.24–2.34 м (1H, H^6_{exo}), 2.46–2.55 м (4H, H^3_{exo} , 15-Ме), 2.66 уш. т (2H, H^{12} , J 5.5 Гц), 2.69–2.97 уш. м (8H, H^{13} , $\text{H}^{13'}$, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 4.16–4.32 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.8 (C^2), 169.4 (C^{10}), 67.7 (C^1), 61.3 (C^{11}), 55.6 (C^{12}), 53.0 и 50.3 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$, C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 49.1 (C^3), 44.1 (C^4), 43.6 (C^7), 43.3 (C^{15}), 26.1 (C^5 , C^6), 21.1 и 19.5 (C^9 и C^8). Масс-спектр (HRMS), m/z : 308.2097 $[\text{M}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$: 308.2094 $[\text{M}]^+$).

(1S,4R)²-(4-Этилпиперазин-1-ил)этил-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (9г). Выход 12%, бледно-желтое маслообраз-

ное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.03 т (3H, 16-Me, J 7.4 Гц), 1.05 с и 1.12 с ($2\times 3\text{H}$, 8-Me и 9-Me), 1.32–1.40 м (1H, H^5_{endo}), 1.69–1.78 м (1H, H^6_{endo}), 1.90 д (1H, H^3_{endo} , J 18.3 Гц), 1.94–2.05 м (1H, H^5_{exo}), 2.07 уш. т (1H, H^4 , J 4.8 Гц), 2.27–2.57 м (12H, H^6_{exo} , H^3_{exo} , H^{15} , H^{13} , $\text{H}^{13'}$, H^{14} , $\text{H}^{14'}$), 2.60 т (2H, H^{12} , J 6.0 Гц), 4.18–4.36 м (2H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 210.9 (C^2), 169.5 (C^{10}), 67.8 (C^1), 61.8 (C^{11}), 56.5 (C^{12}), 53.1 и 52.6 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$, C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 52.1 (C^{15}), 49.2 (C^3), 44.2 (C^4), 43.8 (C^7), 26.2 и 26.2 (C^5 , C^6), 21.2 и 19.6 (C^9 и C^8), 11.81 (C^{16}). Масс-спектр (HRMS), m/z : 320.2096 [$M - 2\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$: 320.2094 [$M - 2\text{H}$] $^+$).

(1S,4R)-4,7,7-Триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбонилхлорид (11). К 0.5 г (2.5 ммоль) (1S)-(–)-камфановой кислоты **10** добавляли 1.8 мл (25.2 ммоль) тионилхлорида и кипятили реакционную смесь в течение 3 ч. Избыток тионилхлорида удаляли отгонкой при пониженном давлении. Выход 81%, бледно-желтое кристаллическое вещество. Спектральные характеристики согласуются с представленными в литературе [10].

2-Бромэтил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (12). К раствору 1.80 г (8.3 ммоль) хлорангидрида **11** в 15 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 1.18 мл (16.6 ммоль) 2-бромэтан-1-ола и избыток K_2CO_3 . Смесь перемешивали при нагревании $\sim 40^\circ\text{C}$ в течение 12 ч, затем добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали CHCl_3 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол (1%). Выход 89%, бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 127.3°C . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.96 с (3H, 10-Me), 1.06 с (3H, 9-Me), 1.09 с (3H, 8-Me), 1.62–1.70 м (1H, H^6_{endo}), 1.87–1.94 м (1H, H^6_{exo}), 2.02 септет (1H, H^6_{exo} , J 4.6 Гц), 2.38–2.45 м (1H, H^5_{exo}), 3.54 т (2H, H^{13} , J 5.9 Гц), 4.48–4.56 м (2H, H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 177.6 (C^3), 166.8 (C^{11}), 90.8 (C^7), 64.5 (C^{12}), 54.6 (C^1), 54.1 (C^4), 30.5 (C^6), 28.7 (C^5), 27.9 (C^{13}), 16.6 (8-Me), 16.5 (9-Me), 9.5 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 304.0310 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Br}$: 304.0305 [M] $^+$).

Общая методика синтеза соединений 13а–в.

К раствору 1 экв. бромида **12** в 10 мл CH_3CN при перемешивании добавляли осторожно по каплям 1.2 экв. пиперидина или фенилпиперазина или морфолина и избыток K_2CO_3 . Смесь перемешивали при $20\text{--}25^\circ\text{C}$ в течение 16 ч при комнатной температуре. При проведении реакции с морфолином реакционную смесь нагревали (80°C) в течение 24 ч, затем добавляли насыщенный раствор NaCl и экстрагировали CHCl_3 . Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли. Полученный продукт **13а** очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя в качестве элюента смесь гексан–этилацетат–метанол. Соединения **13б** и **13в** использовали без дополнительной очистки.

2-Морфолиноэтил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (13а). Выход 11%, бледно-желтое кристаллическое вещество, т. пл. $70.6\text{--}74.3^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.96 с (3H, 10-Me), 1.04 с (3H, 9-Me), 1.08 с (3H, 8-Me), 1.66 септет (1H, H^6_{endo} , J 4.5 Гц), 1.85–2.05 м (2H, H^5_{endo} , H^6_{exo}), 2.36–2.50 м (5H, H^5_{exo} , 2H^{14} , 2H^{17}), 2.60 т. д (2H, H^{13} , 2J 5.7, J 2.7 Гц), 3.64 т (4H, 2H^{15} , 2H^{16} , J 4.7 Гц), 4.34 т (2H, H^{12} , J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.0 (C^3), 167.2 (C^{11}), 90.9 (C^7), 66.8 (C^{15} , C^{16}), 61.6 (C^{12}), 56.9 (C^{13}), 54.7 (C^1), 54.1 (C^4), 53.4 (C^{14} , C^{17}), 30.4 (C^6), 28.7 (C^5), 16.5 (8-Me), 16.5 (9-Me), 9.5 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 311.1724 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$: 311.1727 [M] $^+$).

2-(Пиперидин-1-ил)этил-(1S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (13б). Выход 21%, коричневое твердое вещество, т. пл. $45.9\text{--}48.5^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.97 с (3H, 10-Me), 1.05 с (3H, 8-Me), 1.09 с (3H, 9-Me), 1.34–1.44 м (2H, H^{16}), 1.49–1.55 м (4H, 2H^{15} , 2H^{17}), 1.62–1.70 м (1H, H^6_{endo}), 1.86–1.94 м (1H, H^5_{endo}), 2.00 септет (1H, H^6_{exo} , J 4.6 Гц), 2.37–2.46 м (5H, H^5_{exo} , 2H^{14} , 2H^{18}), 2.59 т. д (2H, H^{13} , 2J 6.0, J 2.3 Гц), 4.34 т (2H, H^{12} , J 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.1 (C^3), 167.2 (C^{11}), 91.1 (C^7), 62.3 (C^{12}), 56.9 (C^{13}), 54.7 (C^1), 54.5 (C^{14} , C^{18}), 54.1 (C^4), 30.5 (C^6), 28.8 (C^5), 25.6 (C^{15} , C^{17}), 23.9 (C^{16}), 16.6 (8-Me, 9-Me), 9.6 (10-Me). Масс-спектр (HRMS), m/z : 309.1932 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$: 309.1935 [M] $^+$).

2-(4-Фенилпиперазин-1-ил)этил-(1S,4R)-

4,7,7-триметил-3-оксо-2-оксабицикло[2.2.1]-гептан-1-карбоксилат (13в). Выход 17%, желтое кристаллическое вещество, т. пл. 65.0–72.0°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.97 с (3H, Me^{10}), 1.04 с (3H, 9-Me), 1.09 с (3H, 8-Me), 1.67 септет (1H, H^6_{endo} , J 4.5 Гц), 1.86–1.95 м (1H, H^5_{endo}), 1.97–2.06 м (1H, H^6_{exo}), 2.37–2.46 м (1H, H^5_{exo}), 2.58–2.71 м (6H, H^{13} , H^{14} , H^{17}), 3.10–3.21 м (4H, H^{15} , H^{16}), 4.40 т (2H, H^{12} , J 5.8 Гц), 6.81–6.94 м (3H, H^{19} , H^{23} , H^{21}), 7.21–7.28 м (2H, H^{20} , H^{22}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 178.1 (C^3), 167.6 (C^{11}), 151.0 (C^{18}), 129.3 (C^{20} , C^{22}), 119.7 (C^{21}), 116.1 (C^{19} , C^{23}), 91.1 (C^1), 62.0 (C^{12}), 56.5 (C^1), 53.1 (C^{15} , C^{16}), 49.1 (C^{13}), 49.0 (C^{14} , C^{17}), 44.9 (C^4), 30.52 (C^6), 28.72 (C^5), 16.8 (8-Me, 9-Me), 9.4 (Me^{10}). Масс-спектр (HRMS), m/z : 386.2232 [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: 386.2248 [M] $^+$).

Оценка цитопатического действия исследуемых веществ в культуре клеток. Изучение токсичности соединений проводили на основе оценки жизнеспособности клеток при помощи реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ [3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия бромид] клетками в культуре, интенсивность которой отражает степень жизнеспособности клеток в результате восстановления красителя митохондриальными и частично цитоплазматическими дегидрогеназами.

Исследуемые вещества в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл, растворенные в среде для культивирования клеток, вносили в лунки планшета в объеме 200 мкл и инкубировали в течение 48 ч при 37°C в атмосфере 5% CO_2 . По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и в лунки планшетов добавляли по 100 мкл раствора (0.5 мг/мл) 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида в среде для клеток. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO_2 в течение 2 ч и промывали в течение 5 мин физиологическим раствором. Осадок растворяли в 100 мкл ДМСО на лунку, после чего оптическую плотность измеряли с помощью планшетного анализатора Multiscan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), т. е. концентрацию соединения, снижающую оптическую плотность в лунках

вдвое по сравнению с контрольными клетками без препаратов.

Изучение противовирусной активности веществ. Исследуемые образцы в объеме 100 мкл вносили в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK. Планшеты с клетками инкубировали в атмосфере 5% CO_2 при 37°C в течение 1 ч. После этого в лунки вносили по 0.1 мл вируса (m.o.i. 0.01) в среде альфа-MEM и инкубировали в течение 48 ч в атмосфере 5% CO_2 при 37°C. По истечении срока инкубации клетки промывали средой MEM и проводили анализ жизнеспособности клеток, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали значение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) – той концентрации соединения, которая приводила к 50% снижению цитодеструктивного действия вируса, и индекс селективности (SI) – отношение CC_{50} к IC_{50} соединения считали активными, если значение SI составляло 10 и выше.

Методы квантово-химических расчетов. Все расчеты проводили на кластерном суперкомпьютере Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Использовали программное обеспечение GAUSSIAN C.16 [15]. Для оптимизации и решения колебательной задачи использовали метод B3LYP [16, 17] в сочетании с базисным набором 6-311+G(d, p) [18]. Расчеты для определения электронных параметров исследуемых соединений проводили в приближении газовой фазы. Метод теории функционала плотности B3LYP – это гибридный трехпараметровый функционал, сочетающий в себе быстроту расчета и приемлемую точность. В литературе описаны квантово-химические расчеты геометрических структур схожих с исследуемыми методами теории DFT, в частности с использованием функционала B3LYP [19, 20].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яровая Ольга Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-4893>

Борисевич София Станиславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8481-0470>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-3771>

Салахутдинов Нариман Фаридович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8512-4309>

Ильина Маргарита Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5552-9353>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений. Расчеты выполнены на кластерном суперкомпьютере Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Авторы благодарят теоретическую группу «Кванты и динамика» за помощь в проведении квантово-химических расчетов (www.monrel.ru).

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа по синтезу и исследованию противовирусных свойств выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-00168). Теоретические расчеты выполнены в рамках государственного задания по темам научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН: № 122031400255³.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23120053 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Talele T.T. // J. Med. Chem. 2018. Vol. 61. P. 2166. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00315
2. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Semenova M.D., Shtro A.A., Orshanskaya I.R., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. // MedChemComm. 2017. Vol. 8. P. 960. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
3. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Shcherbakova N.S., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 207. P. 112726. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112726
4. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shtro A.A., Klabukov A.M., Galochkina A.V., Nikolaeva V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Salakhutdinov N.F. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. N 11. P. 1390. doi 10.3390/ph15111390
5. Yarovaya O.I., Shcherbakov D.N., Borisevich S.S., Sokolova A.S., Gureev M.A., Khamitov E.M., Rudometova N.B., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Rogachev A.D., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Viruses. 2022. Vol. 14. N 6. P. 1295. doi 10.3390/v14061295
6. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 8. P. 2235. doi 10.3390/molecules26082235. 2019
7. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Зыбикина А.В., Мордвинова Е.Д., Зайковская А.В., Баев Д.С., Толстикова Т.Г., Щербakov Д.Н., Пьянков О.В., Максюттов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2536; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. P. 2536. doi 10.1007/s11172-023-4056-y
8. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбикина А.В., Щербakov Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68, N 5. С. 1041; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybikina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 1041. doi 10.1007/s11172-019-2517-0
9. Huynh U., McDonald S. L., Lim D., Uddin Md.N., Wengryniuk S.E., Dey S., Coltart D.M. // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. N 21. P. 12951. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
10. Gerlach H., Kappes D., Boeckman R.K., Jr., Maw G. // Org. Synth. Coll. 1998. Vol. 9. P.151. doi 10.15227/orgsyn.071.0048
11. Gomez-Bombarelli R., Calle E., Casado J. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78. P. 6880. doi 10.1021/jo4002596
12. Silva P.L., Silva C.M., Guimarães L., Pliego J.R., Jr. // Theor. Chem. Acc. 2015. Vol. 134. P. 1591. doi 10.1007/s00214-014-1591-5
13. Klein J., Khartabil H., Boisson J.C., Contreras-García J., Piquemal J.P., Hénon E. // J. Phys. Chem. (A). 2020. Vol. 124. N 9. P. 1850. doi 10.1021/acs.jpca.9b09845

14. Lu T., Chen F. // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. N 5. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
15. 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., Fox D.J. Gaussian 16 Rev. C.01. Wallingford, CT. 2016.
16. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
17. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
18. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 650. doi 10.1063/1.438955
19. Baronio C.M., Barth A. // J. Phys. Chem. (B). 2020. Vol. 124. N 9. P. 1703. doi 10.1021/acs.jpcc.9b11793
20. Cheng H., Yan D., Wu L., Liang P., Cai Y., Li L. // Acta Crystallogr. (C). 2022. Vol. 78. N 10. P. 531. doi 10.1107/S2053229622008592

Synthesis and Properties of (+)-Ketopinic and (–)-Camphanic Acids Esters Bearing A Nitrogen-Containing Heterocycle

A. S. Sokolova^{a,*}, O. I. Yarovaya^a, L. V. Kuzminykh^a, M. G. Ilyina^b, S. S. Borisevich^b,
Ya. L. Esaulkova^c, V. V. Zarubaev^c, and N. F. Salakhutdinov^a

^a N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^b Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^c Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Received November 12, 2023; revised November 12, 2023; accepted November 15, 2023

A three-stage method was proposed for the synthesis of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids esters containing a saturated nitrogen-containing heterocycle. It was found that (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid esters undergo destruction with elimination of the sulfonic acid group in substitution reactions involving nitrogen-containing heterocycles. Esters of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids were formed during the proposed synthetic route, but undergo transesterification under column chromatography conditions. Quantum chemical calculations showed that the destruction of the ester bond in the case of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids requires less energy than the breaking of a similar bond in (–)-borneol esters. It was revealed that the internal bond strength index (IBSI) for the alkyl C–O bond in (–)-borneol esters is higher than in (+)-ketopinic and (–)-camphanic acid esters. Antiviral properties against the H1N1 influenza virus were studied for derivatives of (+)-ketopinic and (–)-camphanic acids.

Keywords: (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid, (+)-ketopinic acid, (–)-camphanic acid, antiviral activity

4,7-БИС(ОКТИЛОКСИ)-3-(ХИНОЛИН-2-ИЛМЕТИЛЕН)-ИЗОИНДОЛИН-1-ОН И ЕГО БОРФТОРИДНЫЙ КОМПЛЕКС. СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА

© 2023 г. А. А. Набасов^{1,*}, Т. А. Румянцева¹, В. В. Александрийский¹, Н. Е. Галанин¹

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский 7, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: kolosaner@mail.ru

Поступило в редакцию 27 октября 2023 г.
После доработки 8 ноября 2023 г.
Принято к печати 12 ноября 2023 г.

Взаимодействием 3,6-бис(октилокси)фталонитрила с бутилатом лития в бутаноле с последующей обработкой соляной кислотой получен 4,7-бис(октилокси)изоиндолин-1,3-дион. Его конденсация с хинальдином в присутствии оксида цинка приводит к образованию (*E,Z*)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-она, обработкой которого $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии триэтиламина в толуоле получен новый несимметричный аналог BODIPY – (*Z*)-2-(дифторборил)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-он. Комплекс имеет стоксов сдвиг 25 нм и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.68). Для подтверждения экспериментальных данных выполнены квантово-химические расчеты.

Ключевые слова: аналоги BODIPY, комплексы бора, хинальдин, замещенный фталимид, спектрально-люминесцентные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X23120065, **EDN:** OBDCTW

В последние годы красители BODIPY стали ценной категорией люминофоров для применения в различных технологиях благодаря их уникальным физико-химическим свойствам, таким как высокий квантовый выход флуоресценции, интенсивное поглощение с высоким молярным коэффициентом экстинкции, отличная фотохимическая и термическая стабильность, легкая структурная модификация и хорошая растворимость в органических средах [1–5]. Эти свойства красителей BODIPY делают их важным классом хромофоров для применения в нелинейной оптике [6], сенситизированных красителями солнечных элементах [7], хемосенсорах [8], фотодинамической терапии [9] и других областях.

Не меньший интерес представляют несимметричные аналоги BODIPY. Понижение симметрии ядра флуорофора приводит к значительным изменениям свойств красителей, в том числе к уменьшению π – π -взаимодействий в твердом состоянии. Это обуславливает наличие интенсивной флуоресценции несимметричных комплексов бора как в растворах, так и в твердой фазе, а также приводит, в некоторых случаях, к увеличению стоксовых сдвигов [10–12] и увеличению времени жизни флуоресценции [13]. Свойства этих соединений позволяют использовать их в качестве сенсоров на цистеин [14] и фосген [15], фотосенсибилизаторов [16], флуорофоров для исследования биологических систем [17], в оптических технологиях [18] и в других областях.

Схема 1.

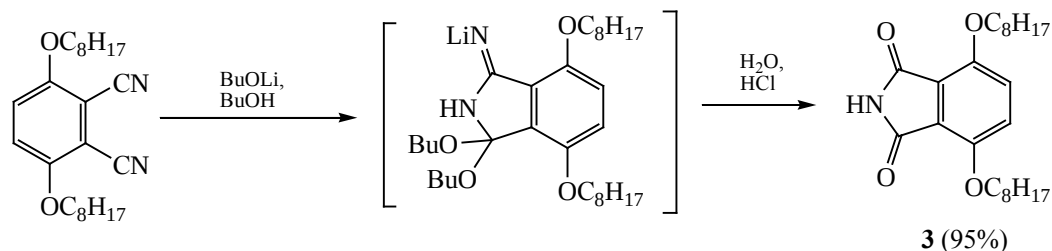
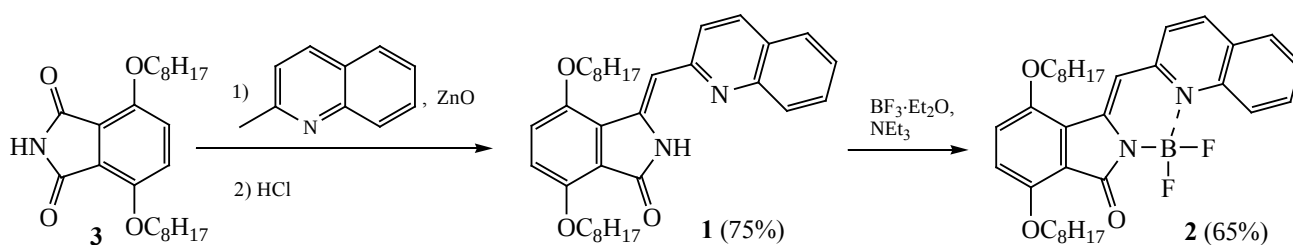


Схема 2.



К числу несимметричных аналогов BODIPY относятся комплексы бора на основе продуктов конденсации фталимидов с хиналидином, например, 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметил)изоиндолин-1-он [19, 20] и его феноксизамещенные [21], которые обладают интенсивной флуоресценцией и высокой фоточувствительностью в тонких пленках, что делает их перспективными материалами для устройств тонкопленочной электроники. Очевидно, что изменение характера заместителей и их положения приведет к изменению физико-химических свойств красителей, исследование которых представляется актуальной задачей. В этой связи, в настоящей работе осуществлен синтез (*E,Z*)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметил)-изоиндолин-1-она **1**, комплекса бора на его основе – (*Z*)-2-(дифторборил)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметил)изоиндолин-1-она **2** – и исследованы их физико-химические свойства.

В качестве исходного соединения для синтеза соединения **1** использовали 4,7-бис(октилокси)-изоиндолин-1,3-дион **3**. Он получен взаимодействием синтезированного по известной методике [22] 3,6-бис(октилокси)фталонитрила с бутилатом лития в бутаноле с последующим гидролизом в кислой среде в соответствии со схемой 1.

Выход имида **3** составил 95%, он представляет собой вещество светло-желтого цвета, растворимое в широком ряду органических растворителей. В его масс-спектре отмечен сигнал молекулярного иона при 403.58 Да. В спектре ЯМР ^1H , измеренном в CDCl_3 , присутствуют семь сигналов, характеризующих резонанс протона имидной группы, протонов бензольного кольца и алифатических заместителей. Спектр ЯМР ^{13}C содержит сигналы атомов углерода как фталимидного цикла в области 166–119 м. д., так и октильных групп (70–14 м. д.).

Нагревание смеси имида **3** и оксида цинка в избытке хиналидина при кипении в течение 2 ч с последующей обработкой соляной кислотой приводит к образованию соединения **1**, которое при кипячении с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в присутствии триэтиламина в толуоле образует комплекс **2** (схема 2).

Выход соединения **1** после выделения и хроматографической очистки составил 75%. Оно представляет собой вещество желтого цвета, хорошо растворимое в неполярных органических растворителях. Комплекс **2** также очищали хроматографированием, его выход достигает 65%. Он является веществом желто-оранжевого цвета, также растворимыми в различных органических раство-

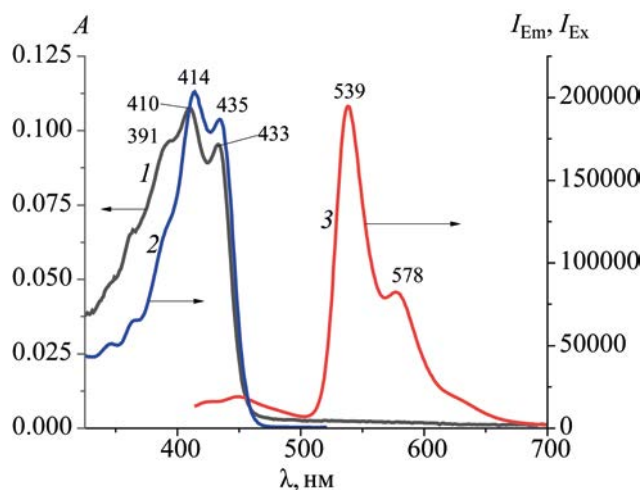


Рис. 1. Электронные спектры поглощения (1), возбуждения (2) и флуоресценции (λ_{ex} 415 нм) (3) соединения **1** в хлороформе.

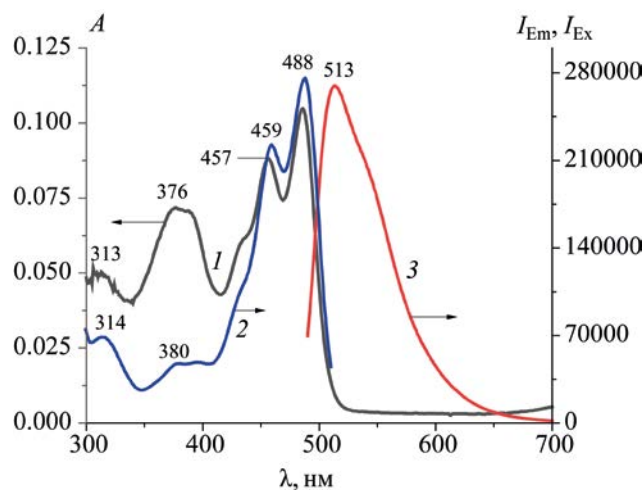


Рис. 2. Электронные спектры поглощения (1), возбуждения (2) и флуоресценции (λ_{ex} 490 нм) (3) соединения **2** в хлороформе.

рителях, обладающим сильной флуоресценцией в растворах.

Состав и строение соединений **1** и **2** подтверждали данными элементного анализа, масс-спектрометрии MALDI-TOF и спектроскопии ЯМР. В масс-спектре лиганда **1** основным является сигнал иона $[M + H]^+$, m/z 529.74, кроме него присутствует сигнал при 567.69, соответствующий аддукту $[M + K]^+$. В масс-спектре комплекса **2** обнаружены сигналы ионов $[M - F]^+$ и $[M + Na]^+$ с m/z 559.37 и 601.55 соответственно. В спектре ЯМР ^1H соединения **1** в наиболее слабом поле обнаруживается сигнал протона группы NH в виде синглета при 11.53 м. д., сигналы протона в *мезо*-положении в виде двух синглетов находятся при 6.93 и 6.91 м. д. В более сильном поле присутствует ряд мультиплетов, соответствующих резонансу протонов заместителей. В спектре ЯМР ^1H комплекса **2** сигнал протона группы NH отсутствует, а сигнал протона в *мезо*-положении сдвигается в сильное поле до 6.55 м. д. и имеет вид синглета. Расщепление сигнала протона в *мезо*-положении в спектре соединения **1**, как и расщепление на два дублета сигнала протона в положении 4 хинолинового цикла, может свидетельствовать о существовании **1** в виде *E*- и *Z*-изомеров, причем такая изомерия невозможна для комплекса **2**. В целом, положение сигналов в спектрах ЯМР при комплексообразовании изменяется незначительно. Спектр ЯМР ^{11}B

соединения **2** представляет собой слабо разрешенный триплет при 2.71 м. д. с КССВ 20 Гц. Спектры ЯМР ^{13}C также подтверждают строение соединений **1** и **2**.

Нормализованные электронные спектры поглощения, спектры возбуждения и спектры флуоресценции соединений **1** и **2** в хлороформе представлены на рис. 1 и 2.

Спектр поглощения соединения **1** (рис. 1, 1) характеризуется полосами с максимумами при 433, 414 и 391 нм. Его спектр возбуждения (рис. 1, 2) по характеру и положению полос близок к спектру поглощения незамещенного 3-(хинолин-2-илметилена)-изоиндолин-1-она [20] введение двух алкоксильных заместителей приводит к батохромному смещению максимумов полос поглощения в среднем на 32 нм. В спектре флуоресценции (λ_{ex} 415 нм) (рис. 1, 3) наблюдается весьма значительный стоксов сдвиг (129 нм), что связано с большим числом степеней свободы молекулы и значительными потерями энергии при внутренней конверсии.

Комплексообразование соединения **1** с бором приводит к существенному изменению его электронно-оптических свойств, заключающемуся в батохромном сдвиге полос в электронном спектре поглощения (рис. 2, 1) и в спектре возбуждения (рис. 2, 2) комплекса **2** на 45 – 53 нм. Спектр флу-

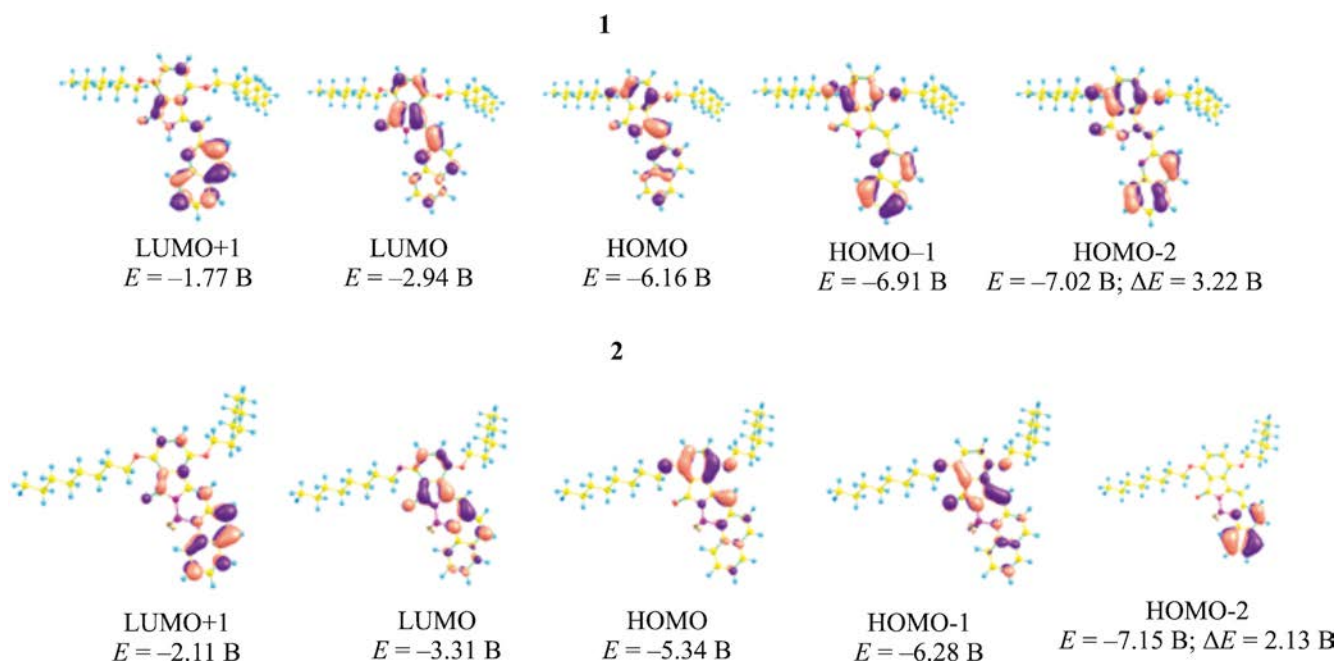


Рис. 3. Формы и энергии граничных орбиталей (эВ) соединений **1** и **2**. $\Delta E = E_{\text{ВЗМО}} - E_{\text{НВМО}}$

оресценции комплекса (рис. 2, 3) характеризуется полосой с максимумом при 513 нм. Поскольку при комплексообразовании число степеней свободы молекулы сокращается из-за невозможности *E-Z*-таутомерии, то стоков сдвиг уменьшается и составляет 25 нм. Относительные квантовые выходы флуоресценции в растворе хлороформа, рассчитанные по известному методу [23], с использованием сульфата хинина в качестве стандарта (Φ_F 0.60 в 0.05 М. H_2SO_4) [24], для соединений **1** и **2** составили 0.18 и 0.68 соответственно.

Для исследования влияния структурной модификаций на спектральные свойства соединений **1** и **2** выполнена оптимизация геометрии их основных состояний методом DFT с использованием функционала B3LYP [25] и базисного набора def2-TZVP [26] с полной оптимизацией геометрических параметров. Расчеты проводили при помощи программного комплекса Firefly 8.2.0 [27]. Построение начальных геометрий, обработка и представление результатов выполнены с использованием программного комплекса Chemcraft [28]. Значения энергий электронных переходов из основного в ближайшие возбужденные состояния и силы осцилляторов вычислены методом TD-DFT

(B3LYP/def2-TZVP) с учетом влияния растворителя (хлороформа) в модели поляризованного континуума (PCM).

Оптимизированные геометрии соединений **1** и **2** характеризуются плоским строением хромофоров. Вид их граничных молекулярных орбиталей и их энергии представлены на рис. 3.

В рассчитанных электронных спектрах поглощения соединений **1** и **2** (рис. 4, 5) присутствуют несколько основных полос, обусловленных $S_0 \rightarrow S_n$ электронными переходами. Наиболее длинноволновые полосы (переходы $S_0 \rightarrow S_1$) в обоих случаях относятся, в основном, к электронным переходам $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO}$, полосы $S_0 \rightarrow S_2$ и $S_0 \rightarrow S_3$ обусловлены переходами $\text{HOMO-1} \rightarrow \text{LUMO}$, $\text{HOMO-2} \rightarrow \text{LUMO}$ и $\text{HOMO} \rightarrow \text{LUMO+1}$.

Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными. Так, энергетический зазор между HOMO и LUMO в соединении **1** составляет 3.22 эВ, что на 1.09 эВ больше, чем в комплексе **2** (2.13 эВ). Это и определяет значительный bathochromный сдвиг полос поглощения в спектре комплекса **2** по сравнению с соединением **1**. Как показано ранее, энергетическая щель HOMO–

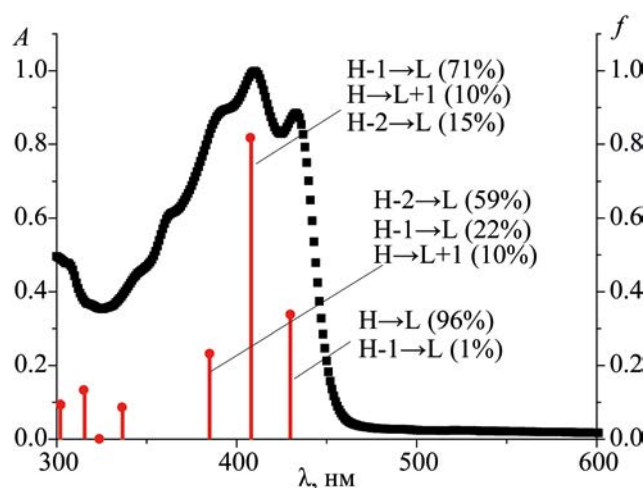


Рис. 4. Электронный спектр поглощения соединения **1** в хлороформе в сравнении с теоретическим. f – сила осциллятора, Н – НОМО, L – LUMO.

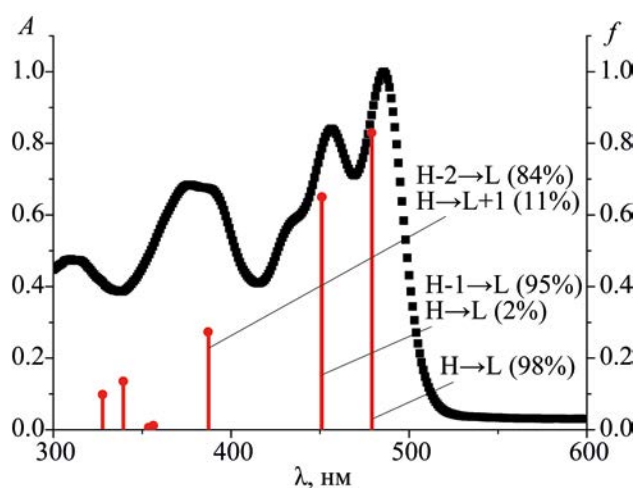


Рис. 5. Электронный спектр поглощения соединения **2** в хлороформе в сравнении с теоретическим. f – сила осциллятора, Н – НОМО, L – LUMO.

LUMO в незамещенном 2-дифторборил-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-оне составляет 2.50 эВ [19]. Это объясняет значительное (32 нм) гипсохромное смещение максимумов полос в его спектре поглощения по сравнению со спектром комплекса **2**.

Таким образом, синтезирован новый лиганд – (E,Z)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-он, на его основе получен несимметричный аналог BODIPY – (Z)-2-(дифторборил)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметилен)изоиндолин-1-он. Лиганд обладает низким квантовым выходом флуоресценции (0.18) и значительным стоксовым сдвигом (129 нм). Комплекс не способен к таутомерным превращениям, поэтому демонстрирует умеренный Стоксов сдвиг (25 нм) и высокий относительный квантовый выход флуоресценции (0.68), что может быть востребовано при создании сенсоров для исследования биологических систем и устройств тонкопленочной электроники.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS-O Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Масс-спектры (MALDI-TOF, матрица – 2,5-дигидроксibenзойная кислота) зарегистрированы на приборе Shimadzu Biotech

AXIMA Confidence (Shimadzu Corporation, Япония). ИК спектры сняты на спектрофотометре Avatar 360 FT-IR (Thermo Fisher Scientific, США) в области 400–4000 cm^{-1} в тонких пленках на стекле KRS-5. Спектры ЯМР ^1H (500.17 МГц), ^{13}C (125.77 МГц) и ^{11}B (160.47 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-500 (Bruker AXS Inc., США) в CDCl_3 . Для спектров ЯМР ^{11}B применяли $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ как внешний стандарт. Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Helios Zeta (Thermo Fisher Scientific, США). Спектры флуоресценции записаны на спектрофлуориметре Shimadzu RF-6000 (Shimadzu Corporation, Япония) в кварцевых прямоугольных кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм при 23°C. Для спектральных измерений использовали хлороформ квалификации ХЧ (Экос-1, Россия).

4,7-Бис(октилокси)изоиндолин-1,3-дион (3). К раствору 0.1 г (14 ммоль) лития в 30 мл бутан-1-ола добавляли 1.0 г (2.6 ммоль) 3,6-бис(октилокси)фталонитрила. Смесь перемешивали 3 ч при 90°C, после вносили в 100 мл 10%-ного раствора соляной кислоты, кипятили 1 ч и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали 250 мл воды и сушили. Выход 1.0 г (95%), светло-желтый порошок, растворим в хлороформе, бензоле, ДМФА, ДМСО. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.85 с (1H), 7.18 с (2H), 4.13 т (4H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.88–1.82 м (4H),

1.50–1.47 м (4Н), 1.33–1.27 м (16Н), 0.89 т (6Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 166.30, 150.40, 121.73, 119.24, 69.99, 31.80, 29.71, 29.20, 28.83, 25.80, 22.66, 14.11. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403.58 (100) $[M]^+$. Найдено, %: С 71.65; Н 9.31; N 3.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.43; Н 9.24; N 3.47. M 403.27.

(E,Z)-4,7-Бис(октилокси)-3-(хинолин-2-ил-метилени)изоиндолин-1-он (1). Смесь 0.8 г (2.0 ммоль) имида **3**, 5.0 мл (5.29 г, 37.0 ммоль) хинальдина и 0.25 г (3.1 ммоль) оксида цинка перемешивали при кипении 2 ч, охлаждали, выливали в 150 мл 10%-ного раствора соляной кислоты и выдерживали при перемешивании 1 ч. Осадок отфильтровывали и промывали водой до pH 7. Остаток растворяли в хлороформе и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя хлороформом. Собирали основную желтую зону. Вещество сушили на воздухе при 80°C в течение 6 ч. Выход 0.79 г (75%), желтый порошок, растворим в хлороформе, бензоле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 433 (4.41), 410 (4.52). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 11.53 с (1Н), 8.14 д (0.5Н, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.07 д (0.5Н, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 7.77–7.70 м (2Н), 7.50–7.47 м (1Н), 7.32–7.30 м (1Н), 7.16 с (2Н), 7.03–6.98 м (1Н), 6.92 д (1Н, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 4.13 т (4Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.95–1.84 м (4Н), 1.49–1.47 м (4Н), 1.33–1.29 м (16Н), 0.90 т (6Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 167.36, 166.22, 156.72, 150.96, 150.38, 149.36, 147.82, 138.63, 136.23, 129.92, 128.89, 127.43, 126.05, 123.36, 121.69, 119.23, 116.61, 115.57, 106.15, 69.97, 68.74, 31.81, 29.21, 28.84, 26.38, 25.81, 22.67, 14.13. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 567.69 (23) $[M + K]^+$, 529.74 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 77.66; Н 8.44; N 5.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.24; Н 8.39; N 5.30. M 528.34.

(Z)-2-(Дифторборил)-4,7-бис(октилокси)-3-(хинолин-2-илметилени)изоиндолин-1-он (2). Раствор 0.6 г (1.1 ммоль) соединения **1**, 1.0 мл (1.12 г, 8.0 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и 3.0 мл (30.0 ммоль) триэтиламина в 50 мл толуола кипятили 2 ч, затем охлаждали, добавляли 50 мл хлороформа и вносили в 250 мл воды. Органический слой отделяли, многократно промывали водой, растворитель отгоняли. Остаток растворяли в хлороформе и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), элюируя хлороформом.

Собирали основную (вторую) желто-оранжевую, сильно флуоресцирующую зону. Вещество сушили на воздухе при 80°C в течение 6 ч. Выход 0.43 г (65%), желто-оранжевый порошок, растворим в хлороформе, бензоле, ДМСО, ДМФА. Электронный спектр поглощения, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 487 (4.85), 457 (4.82), 376 (4.68). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.00–7.96 м (2Н), 7.78–7.63 м (2Н), 7.49 т (1Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 7.16 с (2Н), 6.95 т (1Н, $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 6.55 с (1Н), 4.10 т (4Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.87–1.81 м (4Н), 1.49–1.46 м (4Н), 1.33–1.28 м (16Н), 0.88 т (6Н, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 169.34, 166.35, 153.12, 151.06, 150.36, 149.70, 147.41, 141.17, 140.61, 136.50, 132.31, 128.49, 126.69, 122.81, 121.71, 119.20, 117.17, 106.18, 97.69, 69.95, 68.77, 31.80, 29.20, 28.81, 26.40, 25.79, 22.66, 14.12. Спектр ЯМР ^{11}B , δ_{B} , м. д.: 2.71 т (J 20.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 601.55 (15) $[M + \text{Na}]^+$, 559.37 (100) $[M - F]^+$. Найдено, %: С 70.95; Н 7.55; N 4.77. $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.83; Н 7.52; N 4.86. M 576.33.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Набасов Артем Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2775-9289>

Александровский Виктор Вениаминович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-6573>

Галанин Николай Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6117-167X>

Румянцева Таисия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-0572>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательской работы (тема № FZZW-2020-0010) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Ивановского государственного химико-технологического университета при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2021-671).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ziessel R., Ulrich G., Harriman A. // New J. Chem. 2007. Vol. 31. N 4. P. 496. doi 10.1039/B617972J
2. Loudet A., Burgess K. // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. N 11. P. 4891-4932. doi 10.1021/cr078381n
3. Schmitt A., Hinkeldey B., Wild M., Jung G. // J. Fluoresc. 2009. Vol. 19. N 4. P. 755-758. doi 10.1007/s10895-008-0446-7
4. Молчанов Е.Е., Марфин Ю.С., Ксенофонов А.А., Румянцев Е.В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2019. Т. 62. № 12. С. 13. doi 10.6060/ivkkt.20196212.6017.
5. Parhi A.K., Kung M.-P., Ploessl K., Kung H.F. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. N 21. P. 3395. doi 10.1016/j.tetlet.2008.03.130
6. Wang H.-Q., Ye J.-T., Zhang Y., Zhao Y.-Y., Qiu Y.-Q. // J. Mater. Chem. (C). 2019. Vol. 7. N 25. P. 7531. doi 10.1039/C9TC01750J
7. Squeo B.M., Ganzer L., Virgili T., Pasini M. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 1. Article no. 153. doi 10.3390/molecules26010153
8. Raveendran A.V., Sankeerthana P.A., Jayaraj A., Chinna Ayya Swamy P. // Res. Chem. 2022. Vol. 4. Article no. 100297. doi 10.1016/j.rechem.2022.100297
9. Malacarne M.C., Gariboldi M.B., Caruso E. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. N 17. Article no. 10198. doi 10.3390/ijms231710198
10. Liu H., Lu H., Zhou Z., Shimizu S., Li Z., Kobayashi N., Shen Z. // Chem. Commun. 2015. Vol. 51. N 9. P. 1713. doi 10.1039/C4CC06704E
11. Wu Y., Lu H., Wang S., Li Z., Shen Z. // J. Mater. Chem. (C). 2015. Vol. 3. N 47. P. 12281. doi 10.1039/c5tc03084f
12. Yu C., Fang X., Wu Q., Jiao L., Sun L., Li Z., So P.-K., Wong W.-Y., Hao E. // Org. Lett. 2020. Vol. 22. N 12. P. 4588. doi 10.1021/acs.orglett.0c00940
13. Zhang X.F., Zhang G.Q., Zhu J. // J. Fluoresc. 2019. Vol. 29. N 1. P. 407. doi 10.1007/s10895-019-02349-5
14. Yue J., Wang N., Wang J., Tao Y., Wang H., Liu J., Zhang J., Jiao J., Zhao W. // Anal. Meth. 2021. Vol. 13. N 26. P. 2908. doi 10.1039/D1AY00740H
15. Cao T., Gong D., Zheng L., Wang J., Qian J., Liu W., Cao Y., Iqbal K., Qin W., Iqbal A. // Anal. Chim. Acta. 2019. Vol. 1078. P. 168. doi 10.1016/j.aca.2019.06.033
16. He H., Lo P.-C., Yeung S.-L., Fong W.-P., Ng D.K.P. // Chem. Commun. 2011. Vol. 47. N 16. P. 4748. doi 10.1039/C1CC10727E
17. Gut A., Ciejka J., Makuszewski J., Majewska I., Brela M., Lapok L. // Spectrochim. Acta (A). 2022. Vol. 271. Article no. 120898. doi 10.1016/j.saa.2022.120898
18. Duran-Sampedro G., Agarrabeitia A.R., Garcia-Moreno I., Gartzia-Rivero L., de la Moya S., Bañuelos J., López-Arbeloa Í., Ortiz M.J. // Chem. Commun. 2015, Vol. 51. N 57. P. 11382. doi 10.1039/C5CC03408F
19. Zhou Y., Xiao Y., Li D., Fu M., Qian X. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. N 4. P. 1571. doi 10.1021/jo702265x
20. Nabasov A.A., Koptyaev A.I., Usoltsev S.D., Rumyantseva T.A., Galanin N.E. // Macrocyclics. 2022. Vol. 15. N 2. P. 128. doi 10.6060/mhc224262g
21. Nabasov A.A., Rumyantseva T.A., Koptyaev A.I., Galanin N.E. // Dyes Pigm. 2023. Vol. 219. Article no. 111523. doi 10.1016/j.dyepig.2023.111523
22. Галанин Н.Е., Шапошников Г.П. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 10. С. 1736; Galanin N.E., Shaposhnikov G.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 10. P. 1734. doi 10.1134/S1070363212100179
23. Brouwer A.M. // Pure Appl. Chem. 2011. Vol. 83. N 12. P. 2213. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
24. Suzuki K., Kobayashi A., Kaneko S., Takehira K., Yoshihara T., Ishida H., Shiina Y., Oishi S., Tobita S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2009. Vol. 11. N 42. P. 9850. doi 10.1039/B912178A
25. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
26. Rappoport D., Furche F. // J. Chem. Phys. 2010. Vol. 133. N 13. Article no. 134105. doi 10.1063/1.3484283
27. Granovsky A.A. Firefly, V. 8.2.0. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>
28. Andrienko G.A. Chemcraft, V.1.8. <http://www.chemcraftprog.com>

4,7-(Bis(octyloxy)-3-(quinoline-2-ylmethylene)isoindoline-1-one and Its Boronfluoride Complex. Synthesis and Spectral-Luminescent Properties

A. A. Nabasov^{a,*}, T. A. Rumyantseva^a, V. V. Aleksandriiskii^a, and N. E. Galanin^a

^a *Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia*

^{*}*e-mail: kolosaner@mail.ru*

Received October 27, 2023; revised November 8, 2023; accepted November 12, 2023

4,7-Bis(octyloxy)isoindoline-1,3-dione was obtained by reacting 3,6-bis(octyloxy)phthalonitrile with sodium butoxide in butanol, followed by treatment with hydrochloric acid. Its condensation with quinaldine in the presence of zinc oxide leads to the formation of (*E,Z*)-4,7-bis(octyloxy)-3-(quinolin-2-ylmethylene)isoindolin-1-one, which was treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in the presence of triethylamine in toluene to give a new unsymmetrical analogue of BODIPY – (*Z*)-2-(difluoroboryl)-4,7-bis(octyloxy)-3-(quinolin-2-ylmethylene)isoindolin-1-one. The complex exhibits a Stokes shift of 25 nm and a high relative fluorescence quantum yield (0.68). To support the experimental data, DFT and TD-DFT calculations were performed.

Keywords: BODIPY analogs, boron complexes, quinaldine, substituted phthalimide, spectral-luminescent properties

СИНТЕЗ И ФОСФОНИЛИРОВАНИЕ 6-АМИНО-4-АРИЛ-2-ТИОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. Н. А. Носова¹, Е. Д. Фатиев², А. С. Крылов^{2,3}, Д. М. Егоров^{2,3,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Санкт-Петербург, 197022 Россия

² Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Санкт-Петербург, 199178 Россия

³ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в редакцию 23 октября 2023 г.

После доработки 15 ноября 2023 г.

Принято к печати 16 ноября 2023 г.

Синтезирован ряд 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов, реакцией которых с диметилхлорэтилфосфонатом получена серия новых диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)фосфонатов.

Ключевые слова: 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил, фосфонилирование, 5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин, 5-эндо-диг-циклизация

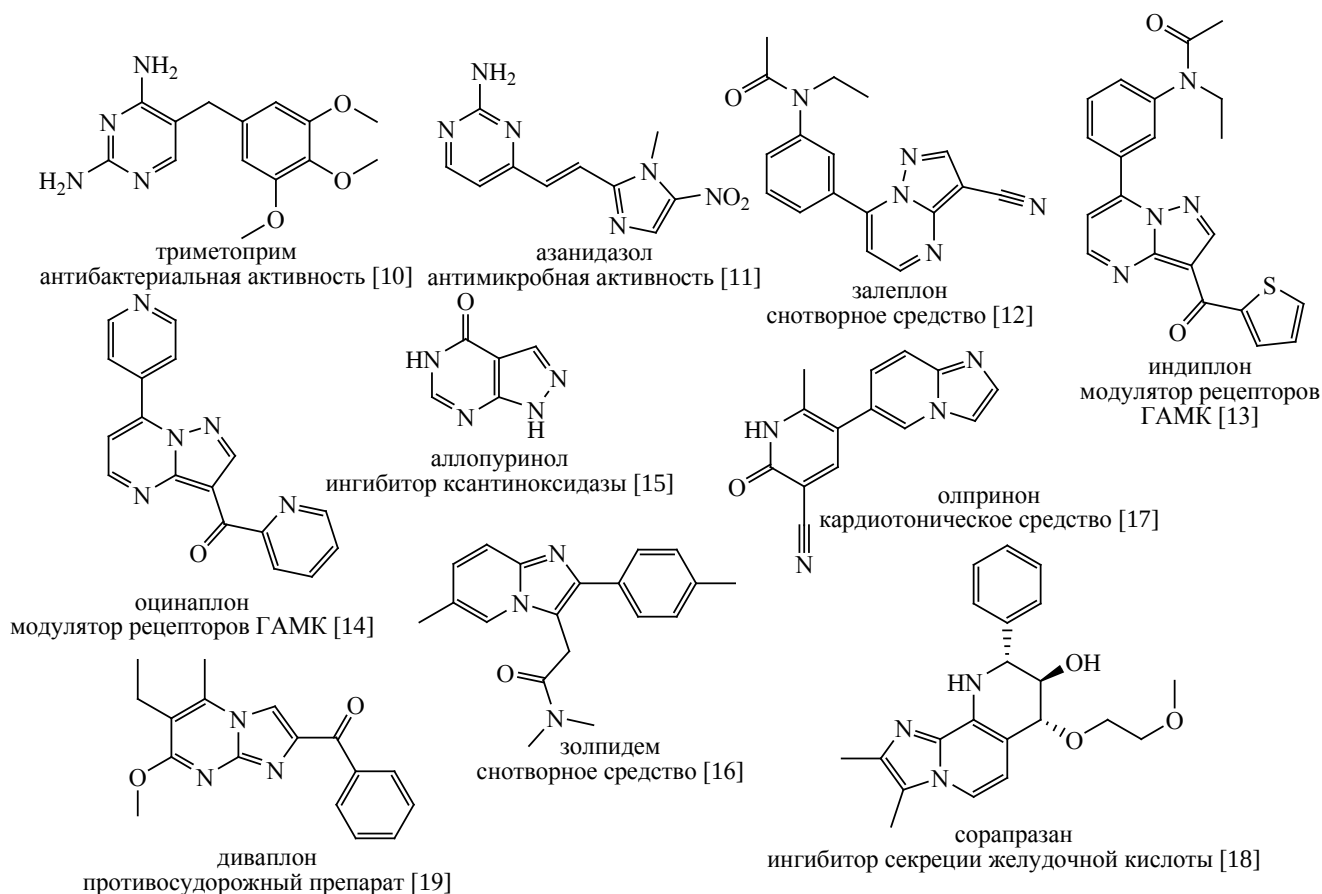
DOI: 10.31857/S0044460X23120077, **EDN:** OEJFOO

Азотистые гетероциклические соединения привлекают большое внимание химиков [1–4]. Это обусловлено широким спектром применения гетероциклических соединений, их структурное разнообразие позволяет модифицировать свойства и создавать оптимальные структуры под поставленные цели. Так соединения, включающие пиримидиновый фрагмент, являются перспективными объектами для создания на их основе новых красителей [5, 6], материалов для солнечной энергетики [7, 8], а также энергонасыщенных веществ [9]. Наибольший интерес азотистые гетероциклические соединения представляют для ученых, исследующих биологическую активность. Вещества, в состав которых входят пиримидиновое или имидазолиновое ядра, их гибридные производные, являются одними из наиболее исследуемых классов соединений. Это связано с тем, что данные

фрагменты зарекомендовали себя в качестве эффективных блоков при создании лекарственных препаратов. В качестве примеров можно привести триметоприм [10], азанидазол [11], залепион [12], индиплон [13], оцинаплон [14], аллопуринол [15], золпидем [16], олпринон [17], сорапразан [18], диваплон [19] и другие (схема 1). Высокая активность пиримидиновых и имидазолиновых производных стимулирует новые исследования в области их синтеза и модификации.

Гетероциклические соединения, содержащие несколько нуклеофильных центров, позволяют реализовывать эффективные методы их химической модификации. При этом особый интерес вызывают подходы, направленные на однореакторные, атом- и шагэкономные способы создания конденсированных структур, не требующие дорогостоящих и сложных катализаторов и реагентов. В ходе

Схема 1.



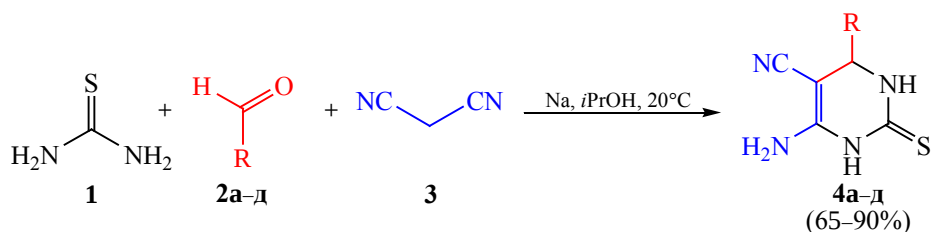
ряда исследований ранее была показана высокая эффективность применения хлорэтинилфосфоната в качестве модифицирующего агента, данный пуш-пульный ацетилен особенно хорошо проявил себя в реакциях с гетероциклическими соединениями, содержащими эндо- и экзогенные N-, S-нуклеофильные центры [20–25].

Исследуемые в данной работе 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилы в настоящее время являются достаточно мало изученными производными дигидропиримидина, однако в литературе есть несколько работ посвященных изучению их биологической активности [26, 27]. Предварительно с использованием информационно-вычислительной платформы Way2Drug, а именно с использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) был осуществлен прогноз свойств

новых потенциальных лекарственно-подобных соединений на основе анализа зависимостей структура–активность [30]. Данный метод является, с одной стороны, достаточно доступным для химиков-синтетиков и не требует дорогостоящего вычислительного оборудования и программ, а с другой – позволяет с достаточной степенью достоверности предварительно оценивать профиль биологической активности органических молекул и эффективно применять его при разработке новых биологически активных соединений [31, 32]. Для реализации синтеза были выбраны структуры с наилучшими показателями вероятности проявления прогнозируемой биологической активности.

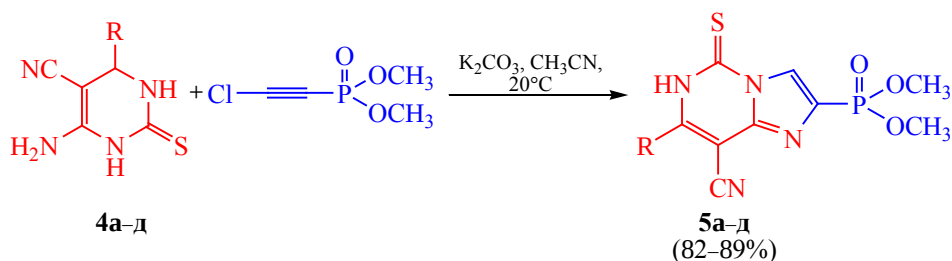
Синтез 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов осуществлен посредством классической трехкомпонентной реакции тиомочевины, малондинитрила и соответ-

Схема 2.



R = 4-C₆H₁₀N-C₆H₄ (**a**), 3,4-OCH₃-C₆H₃ (**б**), 3,4,5-OCH₃-C₆H₂ (**в**), 2-CH₃-C₆H₃ (**г**), 4-*i*Pr-C₆H₄ (**д**).

Схема 3.



R = 4-C₆H₁₀N-C₆H₄ (**a**), 3,4-OCH₃-C₆H₃ (**б**), 3,4,5-OCH₃-C₆H₂ (**в**), 2-CH₃-C₆H₃ (**г**), 4-*i*Pr-C₆H₄ (**д**).

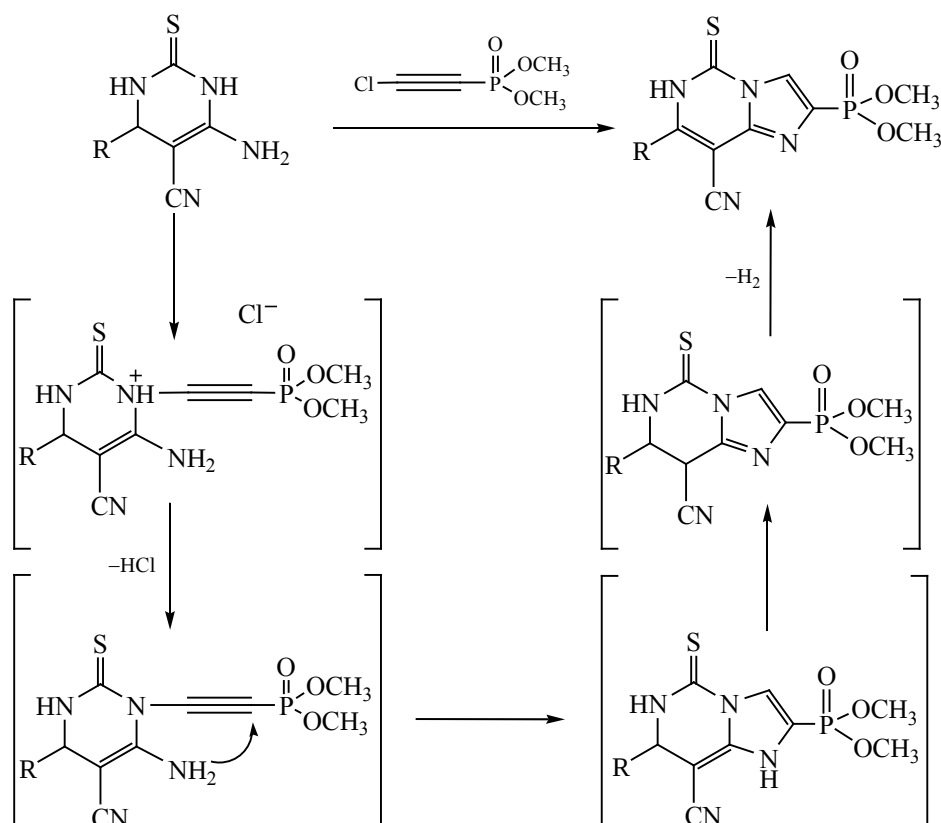
ствующего ароматического альдегида в абсолютном изопропиловом спирте в присутствии 1 экв. изопропилата натрия при комнатной температуре [26–29] (схема 2).

В спектрах ¹H ЯМР протон группы СН дигидропиримидинового кольца проявляется в виде дублета в области 4.83–5.28 м. д. с константой ³J_{HH} 2.5–3.0 Гц. Аминогруппа проявляется синглетом в области 6.07–6.17 м. д. Протоны у атомов азота N¹ и N³ регистрируются в слабом поле, 9.91–10.00 и 9.57–9.72 м. д. соответственно. Спектральные данные согласуются с литературными [26, 27]. В спектрах ¹³C ЯМР сигнал группы СН в положении 4 дигидропиримидинового кольца проявляется в области 52.23–55.21 м. д. Атом углерода в положении 5 кольца, связанный с нитрильной группой, резонирует синглетом в области 54.19–59.77 м. д., атом углерода нитрильной группы – в характерной области 119.90–121.07 м. д. Атом углерода в положении 6 дигидропиримидинового кольца, связанный с аминогруппой, проявляется в области 149.00–149.60 м. д. Сигнал атома углерода группы N=C=S проявляется в самом слабом поле в области 173.79–174.47 м. д.

В ходе изучения закономерностей взаимодействия диметилхлорэтинилфосфоната с 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилами, установлено, что реакция протекает с высокой хемо- и региоселективностью, однако в отличие от исследований, ранее проведенных с некоторыми производными 4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидина [33, 34], в образовании нового цикла участвуют исключительно N-нуклеофильные центры. Предположительно первичная атака протекает по атому азота N¹, с последующей 5-эндо-диг-циклизацией с участием экзогенного атома азота аминогруппы, тем самым приводя к образованию диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]-пиримидин-2-ил)фосфонатов с высокими выходами (до 89%). Реакции протекают в мягких условиях (схема 3).

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 4. В исходных 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилах присутствует несколько нуклеофильных центров, что позволяет предположить различные варианты протекания как первичной атаки, так и

Схема 4.



последующей циклизации. Предполагаемый механизм реакции предложен на основе результатов работы по изучению реакции хлорэтинилфосфонатов с 2-аминопиридинами, протекающей с образованием имидазо[1,2-*a*]пиридинов [35].

Спектральные данные позволяют однозначно подтвердить строение полученного вещества. Так, в спектрах ^1H ЯМР сигнал $\text{CH}-\text{Ar}$ дигидропиридинового кольца исчезает, что свидетельствует о смещении двойной связи. Кроме того, сигнал протона у атома азота N^3 не является уширенным, как это наблюдалось в исходных соединениях, и проявляется в области 8.43–8.74 м. д. Сигнал протона CH имидазольного кольца регистрируется дублетом в области 7.54–7.83 м. д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HP}}$ 5.1–5.8 Гц. Химические сдвиги протонов ароматической системы имеют характерные значения. Метоксигруппы регистрируются характерным

дублетным сигналом в области 3.79–3.85 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{HP}}$ 11.3–11.5 Гц.

В спектрах ^{13}C ЯМР группы CH_3OP регистрируются дублетным сигналом в области 53.22–53.29 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CP}}$ 5.5–5.9 Гц. Сигнал атома углерода CH имидазольного кольца проявляется в области 121.33–127.28 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{CP}}$ 23.7–28.9 Гц. Сигналы атомов углерода ароматических фрагментов наблюдаются в характерных областях. Сигнал атом углерода, связанного с фосфором, регистрируется дублетом в области 137.03–139.72 м. д. с константой спин-спинового взаимодействия $^1J_{\text{CP}}$ 200.9–229.6 Гц. Узловой атом углерода резонирует дублетным сигналом в области 121.33–127.28 м. д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{CP}}$ 23.7–28.8 Гц. Атом углерода $\text{N}-\text{C}-\text{S}$

проявляется синглетным сигналом в слабом поле 174.77–175.85 м. д.

Таким образом, получен ряд 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилов, последующая модификация которых диметилхлорэтинилфосфонатом в мягких условиях приводит к селективному образованию диметил-(8-циано-7-арил-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил)фосфонатов с высокими выходами. Проведенный с помощью программы PASS прогноз биологической активности показал, что полученные 6-амино-4-арил-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрилы с умеренной долей вероятности будут проявлять активность в качестве агонистов апоптоза, P_a (вероятность, что вещество будет активно) от 0.600 (**4г**) до 0.688 (**4б**) и 0.726 (**4в**). Среди модифицированных производных вероятность проявления биологической активности возрастает, однако меняется ее вид. Так, для всех конденсированных структур с наибольшей вероятностью прогнозируются антиишемическая активность, P_a от 0.752 (**5д**) до 0.769 (**5в**), а также активность в качестве агонистов глутаматных рецепторов, P_a от 0.743 (**5д**) до 0.765 (**5г**). На основе полученных данных рекомендуется продолжить структурную модификацию 6-амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила и 6-амино-2-тиоксо-4-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрила с целью создания эффективных препаратов агонистов апоптоза. Полученные в ходе прогнозирования биологической активности данные будут дополнительно изучены *in silico*, соединения-лидеры будут переданы на исследования *in vitro* в профильные научные центры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 (^1H), 100.62 (^{13}C), 161.98 МГц (^{31}P). Масс-спектроскопические исследования проведены на приборе Bruker micrOTOF. Температуры плавления измерены на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, PHMK 81/2969).

Общая методика получения соединений 4а–д. Смесь 10 мл изопропанола и 1 экв. металли-

ческого натрия нагревали при перемешивании до полного растворения металла. Далее прибавляли 1 ммоль ароматического альдегида, 1 ммоль тиомочевины, и 1 ммоль малононитрила. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Прохождение реакции контролировали методом ТСХ с использованием в качестве элюента смесь CHCl_3 –MeOH (9:1). Растворитель удаляли, к полученному осадку добавляли воду и нейтрализовали смесь уксусной кислотой. Твердое вещество отфильтровывали и промывали CH_2Cl_2 , затем сушили в сушильном шкафу при 100°C в течение 1 ч.

6-Амино-4-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4а**).** Выход 71%, коричневые кристаллы, т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.95–1.40 м (6H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 3.21 т (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7), 4.83 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 2.5), 6.07 с (2H, NHCNH_2), 6.53 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 7.02 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6), 9.62 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.91 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 25.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.44 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.82 (CH_2NCH_2), 54.79 ($\text{NC}-\text{C}=\text{N}$), 55.21 (NHCHC_{Ar}), 111.98 (CH_{Ar}), 127.68 (CH_{Ar}), 130.18 (NHCHC_{Ar}), 121.07 (NC), 147.96 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 149.00 (NHCNH_2), 173.79 ($\text{N}-\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 313.1387 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$: 314.1395).

6-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4б**).** Выход 65%, желтые кристаллы, т. пл. 238–239°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.74 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.75 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 4.95 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.0), 6.14 с (2H, NHCNH_2), 6.76 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3, 2.1), 6.85 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.1), 6.97 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3), 9.69 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.98 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 54.66 (NHCHC_{Ar}), 55.94 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 59.77 ($\text{NC}-\text{C}=\text{N}$), 110.79 (CH_{Ar}), 112.32 (CH_{Ar}), 118.70 (CH_{Ar}), 120.08 (NC), 135.93 (NHCHC_{Ar}), 149.01 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 149.14 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 49.60 (NHCNH_2), 174.47 ($\text{N}-\text{C}=\text{S}$). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 291.0877 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 291.0871).

6-Амино-2-тиоксо-4-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбони-

трил (4в). Выход 81%, желтые кристаллы, т. пл. 215–217°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 3.66 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.76 с (6H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 4.97 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.1), 6.17 с (2H, NH-CNH_2), 6.71 с (2H, CH_{Ar}), 9.70 с (1H, NHCHC_{Ar}), 10.00 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 54.19 (NC-C=), 54.98 (NHCHC_{Ar}), 56.34 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 60.49 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 103.99 (CH_{Ar}), 120.06 (NC), 137.63 (NHCHC_{Ar}), 139.07 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 149.49 (NHCNH_2), 153.43 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 174.47 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 321.0985 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 321.0977).

6-Амино-2-тиоксо-4-(о-толил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил (4г). Выход 82%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 5.28 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 2.9), 6.12 с (2H, NHCNH_2), 7.13–7.29 м (4H, CH_{Ar}), 9.57 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.99 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 19.11 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 52.23 (NHCHC_{Ar}), 54.42 (NC-C=), 119.90 (NC), 127.05 (CH_{Ar}), 127.78 (CH_{Ar}), 128.27 (CH_{Ar}), 131.13 (CH_{Ar}), 135.24 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 141.78 (NHCHC_{Ar}), 149.06 (NHCNH_2), 174.33 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 245.0823 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$: 245.0816).

6-Амино-4-(4-изопропилфенил)-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбонитрил. Выход 90%, бесцветные кристаллы, т. пл. 224–225°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 д (6H, H_3CCHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9), 2.88 квинтет (1H, H_3CCHCH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0), 4.94 д (1H, NHCHC_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 3.0), 6.15 с (2H, NHCNH_2), 7.15 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 7.27 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1), 9.72 с (1H, NHCHC_{Ar}), 9.99 с (1H, NHCNH_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 24.33 (H_3CCHCH_3), 33.64 (H_3CCHCH_3), 52.88 (NHCHC_{Ar}), 54.73 (NC-C=), 120.11 (NC), 126.06 (CH_{Ar}), 126.45 (CH_{Ar}), 141.28 (NHCHC_{Ar}), 148.63 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-iPr}$), 149.21 (NHCNH_2), 174.37 (N-C=S). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 273.1135 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$: 273.1129).

Общая методика получения соединений 5а–е. Смесь 1 ммоль диметилхлорацетиленфосфата, ммоль соответствующего дигидропиримидина 4а–д и 1.2 ммоль карбоната калия в 10 мл безводного ацетонитрила перемешивали при комнатной температуре в течение 8–16 ч. Степень протекания

реакции контролировали методом ЯМР ^{31}P . По окончании реакции смесь фильтровали. Растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Диметил-{8-циано-7-[4-(пиперидин-1-ил)-фенил]-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5а). Выход 82%, серые кристаллы, т. пл. 191–192°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.33 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 2.05–2.13 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$), 3.44 т (4H, $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9), 3.85 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3), 6.61 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 7.70 д (1H, CH=CP , $^3J_{\text{HP}}$ 5.8), 7.97 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9), 8.43 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.70 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 47.72 (CH_2NCH_2), 53.22 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.5), 95.02 (NC-C=), 111.20 (NC), 111.87 (CH_{Ar}), 118.55 (NHCC_{Ar}), 125.89 д (N-C=N , $^3J_{\text{CP}}$ 28.8), 133.93 (CH_{Ar}), 139.72 д (=CP , $^1J_{\text{CP}}$ 229.58), 151.12 (NHC_{Ar}), 151.93 (CH=CP , $^2J_{\text{CP}}$ 15.8), 158.09 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{NC}_5\text{H}_{10}$), 175.79 (N-C-S). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 11.55 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 444.1219 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{PS}$: 444.1215).

Диметил-{8-циано-7-(3,4-диметоксифенил)-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5б). Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.79 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.3), 3.80 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.83 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 6.95 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5), 7.52 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2), 7.61 д (1H, CH=CP , $^3J_{\text{HP}}$ 5.7), 7.74 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.2), 8.44 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 53.23 д (CH_3OP , $^2J_{\text{CP}}$ 5.6), 55.86 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{Ar}}$), 56.02 ($\text{CH}_3\text{OC}_{\text{Ar}}$), 94.13 (NC-C=), 111.32 (NC), 111.65 (CH_{Ar}), 112.33 (CH_{Ar}), 121.42 (CH_{Ar}), 125.00 (NHCC_{Ar}), 126.80 д (N-C=N , $^3J_{\text{CP}}$ 23.7), 137.55 д (=CP , $^1J_{\text{CP}}$ 214.0), 148.49 (NHC_{Ar}), 152.68 (CH=CP , $^2J_{\text{CP}}$ 18.1), 150.87 и 153.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 174.83 (N-C-S). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 11.54 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 421.0697 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{PS}$: 421.0691).

Диметил-{8-циано-5-тиоксо-7-(3,4,5-триметоксифенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}фосфонат (5в). Выход 89%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 213–215°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.82 д (6H, CH_3OP , $^3J_{\text{HP}}$ 11.5), 3.84 с (3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 3.96 с

(6H, C_{Ar}OCH₃), 7.32 с (2H, CH_{Ar}), 7.83 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.6), 8.49 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 53.22 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.8), 56.07 (CH₃OC_{Ar}), 60.84 (CH₃OC_{Ar}), 90.84 (NC=C=), 106.23 (CH_{Ar}), 114.91 (NC), 118.58 (NHCC_{Ar}), 121.33 д (N=C=N, ³J_{CP} 27.7), 131.19 (C_{Ar}OCH₃), 135.05 (NHC_{Ar}), 137.69 д (=CP, ¹J_{CP} 200.9), 152.71 д (CH=CP, ²J_{CP} 17.1), 153.29 (C_{Ar}OCH₃), 174.85 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.13 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 451.0803 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₉N₄O₆PS: 451.0796).

Диметил-{8-циано-5-тиоксо-7-(о-толил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}-фосфонат (5г). Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 184–185°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.36 с (3H, C_{Ar}CH₃), 3.81 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.3), 7.40 т (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.47 т (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.54 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.1), 7.79 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 7.92 д (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5), 8.74 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 19.97 (C_{Ar}CH₃), 53.32 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.6), 94.93 (NC=C=), 116.19 (NC), 126.34 (CH_{Ar}), 126.57 (CH_{Ar}), 126.85 д (N=C=N, ³J_{CP} 28.6), 128.30 (CH_{Ar}), 130.71 (NHCC_{Ar}), 130.89 (CH_{Ar}), 132.13 (C_{Ar}CH₃), 137.88 д (=CP, ¹J_{CP} 217.2), 139.33 (NHC_{Ar}), 150.52 д (CH=CP, ²J_{CP} 17.5), 174.77 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.56 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 375.0641 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₅N₄O₃PS: 375.0636).

Диметил-{8-циано-7-(4-изопропилфенил)-5-тиоксо-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиримидин-2-ил}-фосфонат (5д). Выход 86%, желтые кристаллы, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.26 д (6H, H₃CCHCH₃, ³J_{HH} 7.0), 2.96–3.05 м (1H, H₃CCHCH₃), 3.85 д (6H, CH₃OP, ³J_{HP} 11.3), 7.38 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.2), 7.73 д (1H, CH=CP, ³J_{HP} 5.5), 7.97 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.2), 8.55 с (1H, NHCC_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 25.33 (H₃CCHCH₃), 34.17 (H₃CCHCH₃), 53.29 д (CH₃OP, ²J_{CP} 5.9), 92.58 (NC=C=), 117.60 (NC), 126.30 (NHCC_{Ar}), 126.80 (CH_{Ar}), 127.28 д (N=C=N, ³J_{CP} 26.4), 128.79 (CH_{Ar}), 135.39 (NHCC_{Ar}), 140.55 (C_{Ar}iPr), 137.03 д (=CP, ¹J_{CP} 203.5), 152.86 д (CH=CP, ²J_{CP} 16.8), 175.85 (N=C=S). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 11.19 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 403.0956 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₉N₄O₃PS: 403.0949).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крылов Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-7802>.

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kobak R.Z., Akkurt B. // J. Turkish Chem. Soc. (A). 2022. Vol. 9. N 4. P. 1335. doi 10.18596/jotcsa.1110922/
2. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1230. P. 129833. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129833
3. Pankin D., Khokhlova A., Kolesnikov I., Vasileva A., Pilip A., Egorova A., Erkhutueva E., Zigel V., Gureev M., Manshina A. // Spectrochim. Acta (A). 2021. Vol. 246. P. 118979. doi 10.1016/j.saa.2020.118979
4. Rogova A., Gorbunova I.A., Karpov T.E., Sidorov R.Yu., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. // Eur. J. Med. Chem. 2023. Vol. 254. P. 115325. doi 10.1016/j.jcis.2021.09.031
5. Yang J., Liu D., Lu T., Sun H., Li W., Testoff T.T., Zhou X., Wang L. // Quantum Chem. 2020. Vol. 120. N 19. P. e26355. doi 10.1002/qua.26355
6. Tigreros A., Aranzazu S.-L., Rios M.-C., Portilla J. // Eur. J. Org. Chem. 2023. Vol. 26. N 15. P. e202300089. doi 10.1002/ejoc.202300089
7. Verbitskiy E.V., Steparuk A.S., Zhilina E.F., Emets V.V., Grinberg V.A., Krivogina E.V., Kozyukhin S.A., Belova E.V., Lazarenko P.I., Rusinov G.L., Tameev A.R., Nunzi J.M., Charushin V.N. // Electron. Mater. 2021. Vol. 2. N 2. P. 142. doi 10.3390/electronicmat2020012
8. Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Subbotina J.O., Schepochkin A.V., Slepukhin P.A., Rusinov G.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Makarova N.I., Metelitsa A.V., Minkin V.I. // Dyes Pigm. 2014. Vol. 100. P. 201. doi 10.1016/j.dyepig.2013.09.006

9. Yadav A.K., Ghule V.D., Dharavath S. // J. Mater. Chem. (A). 2022. Vol. 10. N 23. P. 12702. doi 10.1039/D2TA02042D
10. Torkildsen L., Samuelsen O.B., Lunestad B.T., Bergh Ø. // Aquaculture. 2000. Vol. 185. N 1–2. P. 1. doi 10.1016/S0044-8486(99)00338-5
11. Tollemeto G., Cardamone S. // Minerva Ginecologica. 1983. Vol. 35. N 1–2. P. 47.
12. Drover D.R. // Clin. Pharmacokinetics. 2004. Vol. 43. P. 227. doi 10.2165/00003088-200443040-00002
13. Petroski R.E., Pomeroy J.E., Das R., Bowman H., Yang W., Chen A.P., Foster A.C. // J. Pharm. Exp. Therap. 2006. Vol. 317. N 1. P. 369. doi 10.1124/jpet.105.096701
14. Vinkers C.H., Olivier B., Hanania T., Min W., Schreiber R., Hopkins S.C., Campbell U., Paterson N. // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 668. N 1–2. P. 190. doi 10.1016/j.ejphar.2011.06.054
15. Agarwal V., Hans N., Messerli F.H. // J. Clin. Hypertension. 2012. Vol. 15. N 6. P. 435. doi 10.1111/j.1751-7176.2012.00701.x
16. Langtry H.D., Benfield P. // Drugs. 1990. Vol. 40. P. 291. doi 10.2165/00003495-199040020-00008
17. Mizushige K., Ueda T., Yukiiri K., Suzuki H. // Cardiovascular Drug Rev. 2006. Vol. 20. Is. 3. P. 163. doi 10.1111/j.1527-3466.2002.tb00085.x
18. Simon W.A., Herrmann M., Klein T., Shin J.M., Huber R., Senn-Bilfinger J., Postius S. // J. Pharm. and Exp. Therap. 2007. Vol. 321. N 3. P. 866. doi 10.1124/jpet.107.120428
19. Sanger D.J., Joly D., Perrault G. // Psychopharmacology. 1995. Vol. 121. P. 104. doi 10.1007/BF02245596
20. Егоров Д.М., Питерская Ю.Л., Эрхутеева Е.Б., Свиницкая Н.И., Догадина А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 9. С. 1440; Egorov D.M., Piteriskaya Yu.L., Erkhutueva E. B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 9. P. 1924. doi 10.1134/S1070363217090067
21. Erkhutueva E.B., Panikorskii T.L., Svintsitskaya N.I., Trifonov R.E., Dogadina A.V. // Synlett. 2018. Vol. 29. N 7. P. 933. doi 10.1055/s-0036-1591919
22. Krylov A.S., Petrosian A.A., Piteriskaya J.L., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2019. Vol. 15. P. 1563. doi 10.3762/bjoc.15.159
23. Kaskevich K.I., Babushkina A.A., Gurzhiy V.V., Egorov D.M., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 1947. doi 10.3762/bjoc.16.161
24. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Piteriskaya J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. Is. 12. P. 2203. doi: 10.1007/s00044-021-02801-x
25. Egorova A.V., Viktorov N.B., Starova G.L., Svintsitskaya N.I., Garabadziu A.V., Dogadina A.V. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 30. P. 2997. doi 10.1016/j.tetlet.2017.06.062
26. Mashhada H.A., Soukhtanloob M., Massoudi A. // Bioorg. Chem. 2016. Vol. 42. P. 316. doi 10.1134/S1068162016020047
27. Ayman M.S., Fouda A.M., Rasha M.F. // Chem. Central J. 2018. Vol. 12. P. 202. doi 10.1186/s13065-018-0419-0
28. Fadda A.A., El-Latif E.A., Bondock S., Samir A. // Synth. Commun. 2008. Vol. 38. N 24. P. 4352. doi 10.1080/00397910802326596
29. Ghodasara H.B., Trivedi A.R., Kataria V.B., Patel B.G., Shah V.H. // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. P. 6121. doi 10.1007/s00044-013-0596-2.
30. Filimonov D.A., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Gloriovova T.A., Rudik A.V., Dmitriev A.V., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Biomed. Chem. Res. Meth. 2018. Vol. 1. N 1. P. e00004. doi 10.18097/BMCRM00004
31. Stolbov L., Druzhilovskiy D., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V., Nicklaus M. // Bioinformatics. Vol. 36. N 3. P. 978. doi 10.1093/bioinformatics/btz638
32. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориезова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погodin П.В., Пороиков В.В. // ХГС. 2014. Т. 50. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriovova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
33. Егоров Д.М., Бабушкина А.А., Леоненко В.Е., Чекалов А.П., Питерская Ю.Л. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 2. С. 326; Egorov D.M., Babushkina A.A., Leonenok V.E., Chekalov A.P., Piteriskaya Yu.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 2. P. 319. doi 10.1134/S1070363220020267
34. Носова Н.А., Скрылькова А.С., Егоров Д.М. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 9. С. 1358; Nosova N.A., Skrylkova A.S., Egorov D.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 9. P. 2230. doi 10.1134/S1070363223090062
35. Krylov A.S., Kaskevich K.I., Erkhutueva E.B., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. N 49. P. 4326. doi 10.1016/j.tetlet.2018.10.052

Synthesis and Phosphonylation of 6-Amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitriles

N. A. Nosova^a, E. D. Fatuev^b, A. S. Krylov^{b,c}, and D. M. Egorov^{b,c,*}

^a St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, 197022 Russia

^b St. Petersburg Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199178 Russia

^c St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received October 23, 2023; revised November 15, 2023; accepted November 16, 2023

A series of 6-amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitriles was synthesized, further reaction of which with dimethyl chloroethynylphosphonate yielded a series of new dimethyl (8-cyano-7-aryl-5-thioxo-5,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl)phosphonates.

Keywords: 6-amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile, phosphonylation, 5,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrimidine, 5-*endo-dig*-cyclization

РЕАКЦИЯ ХЛОРАЦЕТИЛЕНФОСФОНАТОВ С 1,3-ДИЭТИЛ-2-(АЦИЛАМИНО)ПРОПАНДИОАТАМИ

© 2023 г. Н. Б. Викторов^{1,*}, А. В. Догадина¹, А. В. Степаков^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: kolki@mail.ru

Поступило в редакцию 28 сентября 2023 г.

После доработки 28 сентября 2023 г.

Принято к печати 31 октября 2023 г.

Установлено, что эфиры 2-(ациламино)малоновой кислоты в реакции с хлорацетиленфосфонатами образуют смесь 2-замещенных (5*E/Z*)-5-(диалкоксифосфорил)метилен-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилатов, которые можно выделить в виде отдельных изомеров. Их гидролиз и декарбоксилирование приводит к получению 2-замещенных 5-(диалкоксифосфорил)метил-1,3-оксазол-4-карбоксилатов.

Ключевые слова: хлорэтинфосфонат, фосфорилированные 1,3-оксазолины, фосфорилированные 1,3-оксазолы, 2-(ациламино)пропандиоаты

DOI: 10.31857/S0044460X23120089, **EDN:** OBMGYU

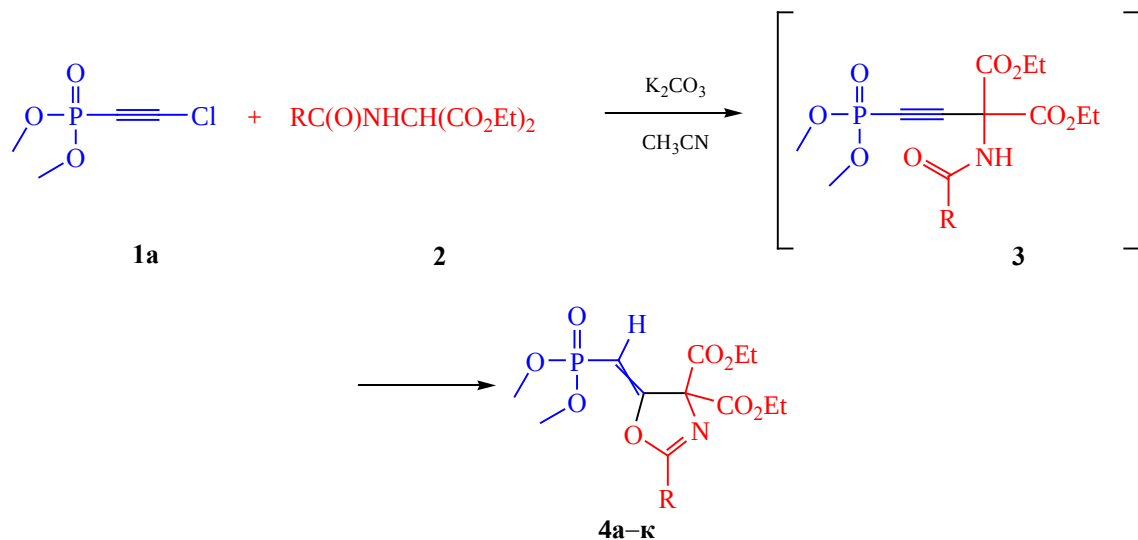
Поиск путей синтеза новых структур ряда 1,3-оксазола и 2-оксазолина продолжает притягивать к себе повышенное внимание вследствие их широкого применения [1, 2], особенно в качестве лигандов в асимметрическом катализе [3, 4]. Разнообразная биологическая активность гетероциклов этого типа также стимулирует проведение новых исследований [5], в том числе в области фосфорилированных оксазолов [6].

Результаты взаимодействия диметил(хлорэтинил)фосфоната **1a** с 2-(ациламино)малонатами **2** были кратко сообщены ранее в работе [7]. Установлено, что в среде безводного ацетонитрила в присутствии K₂CO₃ при комнатной температуре реакция приводит к образованию 2-замещенных 5-(диметоксифосфорилметилен)-4,4-бис(этоксикарбонил)-2-оксазолинов **4** в виде смеси 5*E/Z*-изомеров в соотношении 1:10 (схема 1). Предполагается, что реакция протекает через образование *S*-алкинированного амидомалоната **3** с последующей циклизацией по углеродному атому тройной связи. В настоящей работе получение 1,3-оксазолинов **4a–к** изучено более подробно, показана

возможность превращения их в соответствующие 1,3-оксазолы, в том числе без предварительного выделения оксазолинов **4**.

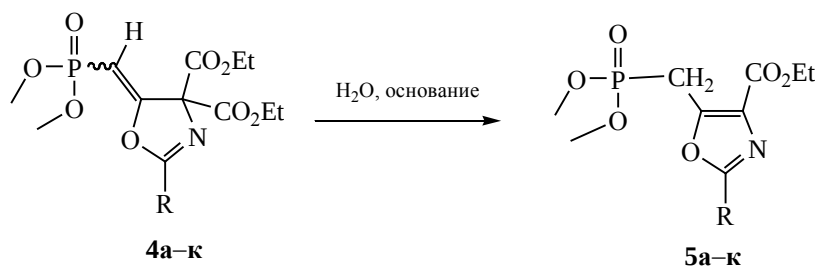
Мониторинг реакции в ацетонитриле при комнатной температуре исходного диэтилового эфира 2-ацетиламиномалоновой кислоты **2a** (R = CH₃) с фосфонатом **1** методом ЯМР ³¹P показал, что через 1 ч основной продукт содержит атом фосфора при ацетиленовом фрагменте (δ_p –4.9 м. д. в CH₃CN; исходный фосфонат **1** δ_p –5.6 м. д., внешний стандарт), что соответствует предполагаемой промежуточной структуре **3a** (R = CH₃). Через 4 ч в спектре реакционной смеси почти отсутствуют пики соединений **1** и **3**, но наблюдаются сигналы продукта **4a** (R = CH₃; *Z*-изомер δ_p 15.0 м. д.; *E*-изомер δ_p 19.0 м. д., внешний стандарт). При увеличении времени реакции до 24 ч наблюдается возрастание количества примесей. Простейшая обработка смеси (фильтрация, упаривание растворителя) приводит к получению соединения **4a** (R = CH₃, *E:Z* = 9:91) в виде красного масла (выход неочищенного продукта 85%) [7].

Схема 1.



$\text{R} = \text{CH}_3$ (**a**), 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**), 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**в**), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**г**), Ph (**д**), 2- ClC_6H_4 (**е**), 4- ClC_6H_4 (**ж**), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**з**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**и**), 3,5-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**к**).

Схема 2.



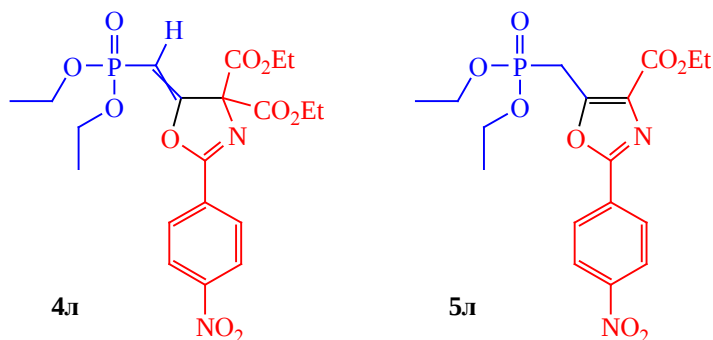
$\text{R} = \text{CH}_3$ (**a**), 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**), 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**в**), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**г**), Ph (**д**), 2- ClC_6H_4 (**е**), 4- ClC_6H_4 (**ж**), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**з**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**и**), 3,5-(NO_2) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**к**).

Установлено, что замена растворителя на дихлорметан приводит к замедлению данной реакции, но одновременно к увеличению селективности образования соединения **4a** ($E:Z = 4:96$) при комнатной температуре и уменьшению количества примесей в сыром продукте (бесцветное масло), который может использоваться в дальнейших реакциях без дополнительной очистки. Проведение реакции в дихлорметане при кипении заметно увеличило долю E -изомера **4a** ($E:Z = 15:85$). Попытки окончательной очистки оксазолина **4a** колоночной хроматографией на SiO_2 или Al_2O_3 привели к за-

грязнению очищаемого соединения продуктами трансформаций исходного соединения **4a**, среди которых основным был определен продукт гидролиза/декарбоксилирования/изомеризации – оксазол **5a** ($\text{R} = \text{CH}_3$) (схема 2). Минорный изомер E -**4a** более устойчив к гидролизу, благодаря чему он был выделен в чистом виде.

Для целенаправленного превращения оксазолина **4a** в оксазол **5a** нами были испытаны условия гидролиза при разных температурах в системах EtOH , H_2O , $\text{EtOH-H}_2\text{O}$, дихлорметан- $\text{H}_2\text{O-K}_2\text{CO}_3$. В силу высокой лабильности оксазолина **4a** ги-

Схема 3.



гидролиз оксазол **5а** происходит в любом варианте, но сопровождается образованием побочных соединений, затрудняющих очистку основного продукта. Чистый оксазол **5а** был получен при кипячении оксазолина **4а** в системе CH_3CN –5% H_2O – $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Химический сдвиг ^{31}P для соединения **5а** изменился до величины 23.1 м. д., что характерно для связи фосфонатной группы с атомом углерода в sp^3 -гибридизации. В спектре ЯМР ^1H вместо дублета метилиденовой группы δ_{H} 5.53 м. д. для исходного соединения **Z-4а** наблюдается дублет фосфонметилового группы 3.63 м. д. и сигналы только одной этоксикарбонильной группы. Появление ароматической структуры в кольце приводит к усилению влияния атома фосфора: сигнал метильной группы при атоме C^2 расщеплен в дублет для оксазола **5а** ($^6J_{\text{HP}}$ 1.2 Гц).

Образование 2-арилоксазолинов **4б–к** в дихлорметане происходит медленно, особенно при наличии *орто*-заместителя в бензольном кольце (**2б, е**). Поэтому синтез соединений **4б–ж, к** проводили в среде ацетонитрила при 20°C (табл. 1). Однако амидомалонат **2б** с донорной *орто*- CH_3 -группой в бензольном кольце (оп. № 3) реагирует в заметной степени только при нагревании (60°C). Соединения **4з, и** с электронакцепторной нитрогруппой (табл. 1, оп. № 12, 13) хорошо реагируют и в дихлорметане. Конверсия исходных 2-(ациламино)малонатов **2** в 2-арилоксазолины **4б–к** составляет, как правило, 50–90% (образуется преимущественно *Z*-изомер). В спектрах ЯМР ^1H дублетный сигнал фосфонметилиденовой группы для *Z*-изомеров оксазолинов **4а–к** наблюдается на ~0.15 м. д. в более сильном поле (~5.5–5.6 м. д.), чем для *E*-и-

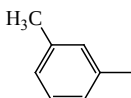
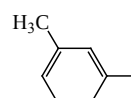
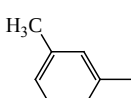
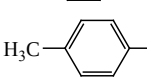
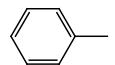
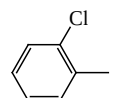
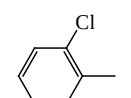
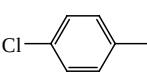
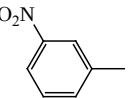
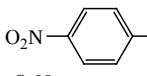
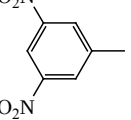
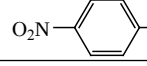
зомеров, что позволяет легко отличать эти изомеры в спектре реакционной смеси.

Очистка оксазолинов **4** методом колоночной хроматографии, как и в случае 2-метилоксазолина **4а**, осложняется протекающим на SiO_2 процессом гидролиза-декарбоксилирования, приводящим к загрязнению основного продукта. Однако некоторые 2-арилоксазолины (**4г, д, ж, з, и**) можно выделить без использования хроматографии, кристаллизацией в виде *Z*-изомеров.

Наилучшими условиями для монодекарбоксилирования фосфорилированных оксазолинов **4б–к** с образованием фосфорилметилоксазолов **5б–к** (схема 2, табл. 1) оказалось кипячение в системе CH_3CN – H_2O – $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Химический сдвиг ^{31}P для продуктов реакции **5б–к** изменяется до 22–23 м. д. по сравнению со значением δ_{P} 15–16 м. д. для *Z*-изомеров **4б–к**, что позволяет легко следить за полнотой протекания реакции. В спектрах ЯМР ^1H 2-арилзамещенных оксазолов **5б–к** дублет фосфонметилового группы $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2$ δ_{H} ~3.80 м. д. накладывается на дублетный сигнал диметилфосфонатной группы, но в спектрах ЯМР ^{13}C дублеты этих групп существенно различаются (δ_{C} ~24.5 и 53.3 м. д. соответственно). Расщепление сигналов ^{13}C от атома фосфора заметно на расстоянии 4 связей: для атома C^2 кольца оксазола $^4J_{\text{CP}}$ ~2.1 Гц, а для группы COO – $^4J_{\text{CP}}$ ~2.7 Гц.

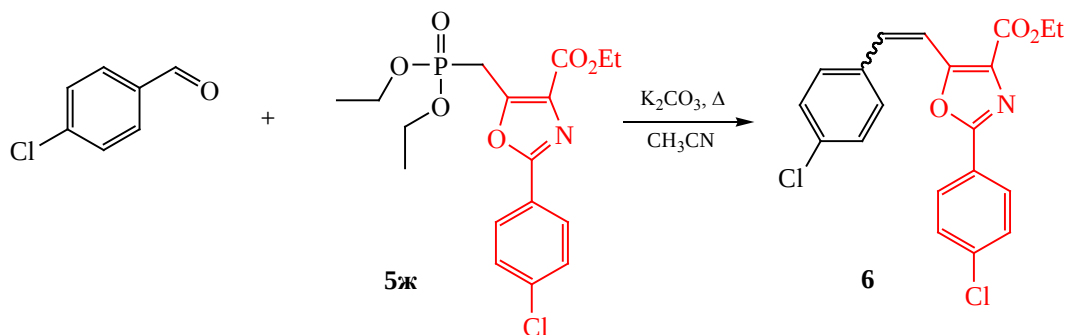
Изменение алкильной части фосфонатной группы не влияет на ход реакций. Применение диэтил(хлорэтил)фосфоната **1б** (табл. 1, оп. № 15) привело к получению соответствующего оксазолина **4л**, декарбоксилирование которого дало оксазол **5л** с аналогичными выходами (схема 3).

Таблица 1. Зависимость выходов соединений **4а–к** (схема 1) и **5а–к** (схема 2) от строения исходного амидомалоната **2** и условий эксперимента

№	2	R	Растворитель	t, °C	Время реакции, ч	Выход 4, % ^а	Z/E ^а	Выход 5, %
1	а	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	20	16	81	96:4	67
2	а	CH ₃	CH ₂ Cl ₂	45	7	76	85:15	–
3	б		CH ₃ CN	60	6	78	88:12	79
4	в		CH ₂ Cl ₂	20	24	< 2	–	–
5	в		CH ₃ CN	20	24	42	84:16	71
6	в		CH ₃ CN	60	4	57	83:17	–
7	г		CH ₃ CN	20	24	93	94:6	80
8	д		CH ₃ CN	20	15	85	88:12	78
9	е		CH ₂ Cl ₂	20	40	< 2	–	–
10	е		CH ₃ CN	20	28	48	89:11	65
11	ж		CH ₃ CN	20	24	72	87:13	78
12	з		CH ₂ Cl ₂	20	16	88	91:9	81
13	и		CH ₂ Cl ₂	20	16	82	92:8	82
14	к		CH ₃ CN	20	24	86	91:9	62
15	и^б		CH ₂ Cl ₂	20	16	83	96:4	82

^а Выход и соотношение изомеров Z/E определены в неочищенной реакционной смеси методом ЯМР ¹H с использованием стандартной добавки (ГМДС).^б Реакция с диэтил(хлорэтил)фосфонатом.

Схема 4.



Оксазолы **5** можно получать и без предварительного выделения оксазолинов **4**. Наиболее легким способом было бы добавление воды к реакционной смеси, содержащей избыток K_2CO_3 и соединение **4**, с последующим нагреванием. Однако при этом способе оксазолы **5** получаются загрязненные примесными соединениями с фосфонатной группой. Когда же к реакционной смеси из диметил(хлорэтинил)фосфоната **1а** и 1,3-диэтил-2-(4-нитробензоиламино)пропандиоата **2н** в ацетонитриле после фильтрования были добавлены $Ca(OH)_2$ и вода, то после 2 ч кипячения был получен чистый оксазол **5и** с выходом 70%.

Так как полученные оксазолы **5** содержат в своей структуре фосфонметиленовую группу, представляло интерес выяснить, будут ли они вступать в реакцию Хорнера–Уодсворта–Эммонса с сохранением кольца оксазола. Действительно, *p*-хлорбензальдегид взаимодействует с фосфонатом **5ж** (схема 4), образуя олефинированный оксазол **6** (*E:Z* = 80:20). Подробное изучение этой реакции последует в дальнейшем.

Таким образом, на основе реакции хлорацетиленфосфонатов с эфирами 2-(ациламино)малоновой кислоты разработан метод получения новых 2-замещенных 5-(фосфорилметил)-1,3-оксазол-4-карбоксилатов, которые могут вступать в реакцию Хорнера–Уодсворта–Эммонса с сохранением гетероциклического фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на рабочих частотах 400.17, 100.63 и 161.99 МГц соответ-

ственно. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР 1H , ^{13}C использовали методы двумерной гомо- и гетероядерной спектроскопии ЯМР HMQC и HSQC. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker MicrOTOF при ионизации вещества распылением в электрическом поле (ESI). ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IR-100 trAcet, метод НПВО. Приведены неизвестные ранее спектры или спектры новых веществ.

В работе использовали коммерческий диэтиловый эфир 2-ацетиламиномалоновой кислоты **2а**. Исходные диэтиловые эфиры 2-(ациламино)малоновых кислот **2** получены по модифицированной методике [8].

Общая методика ацилирования 2-аминомалоновой кислоты диэтилового эфира. К смеси гидрохлорида диэтилового эфира 2-аминомалоновой кислоты (2.12 г, 10 ммоль), безводного K_2CO_3 (1.38 г, 10 ммоль) и триэтиламина (1.01 г, 10 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при перемешивании и охлаждении водой (10–15°C) добавляли по каплям раствор хлорангидрида кислоты (10 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч при 20°C к смеси добавляли 50 мл воды. Органический слой промывали водой, затем 1 н. раствором HCl, водой и 2%-ным раствором $NaHCO_3$. Раствор сушили $MgSO_4$, затем упаривали. Твердый остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир–гексан.

1,3-Диэтил-2-(2-метилбензоиламино)пропандиоат (2б). Выход 1.60 г (55%), белые кристаллы, т. пл. 51–52°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.33 т (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.48 с (3H,

CH_3^{Ar}), 4.22–4.38 м (4H, CH_2), 5.34 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 6.78 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 7.20–7.26 м (2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}^{\text{Ar}}$), 7.35 м (1H, $\text{C}^4\text{H}^{\text{Ar}}$), 7.48 д. д (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5, $^4J_{\text{HH}}$ 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.10 (2CH_3), 19.91 (ArCH_3), 56.84 (CHN), 62.80 (2CH_2), 125.86 (ArC^5), 127.22 (ArC^6), 130.54 (ArC^4), 131.21 (ArC^3), 134.79 (ArC^1), 136.73 (ArC^2), 166.36 (2CO_2), 169.49 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3-Диэтил-2-(3-метилбензоиламино)пропандиоат (2в) [9]. Выход 2.15 г (73%), белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.33 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.41 с (3H, CH_3^{Ar}), 4.25–4.38 м (4H, CH_2), 5.34 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 7.10 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.6 Гц), 7.33–7.36 м (2H, $\text{C}^{4,5}\text{H}^{\text{Ar}}$), 7.61–7.65 м (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{Ar}}$), 7.66 уш. с (1H, $\text{C}^2\text{H}^{\text{Ar}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.13 (2CH_3), 21.43 (CH_3^{Ar}), 56.95 (CHN), 62.81 (2CH_2), 124.39 (ArC^6), 128.04 (ArC^2), 128.63 (ArC^5), 132.96 (ArC^4), 133.07 (ArC^1), 138.61 (ArC^3), 166.56 (2CO_2), 167.14 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3-Диэтил-2-(4-метилбензоиламино)пропандиоат (2г) [9]. Выход 2.25 г (77%), белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.30 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.39 с (3H, CH_3^{Ar}), 4.22–4.35 м (4H, CH_2), 5.33 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 7.11 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 7.24 д (2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.73 д (2H, $\text{C}^{2,6}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.11 (2CH_3), 21.60 (CH_3^{Ar}), 56.92 (CHN), 62.76 (2CH_2), 127.37 ($\text{ArC}^{2,6}$), 129.36 ($\text{ArC}^{3,5}$), 130.24 (ArC^1), 142.72 (ArC^4), 166.58 (2CO_2), 166.86 ($\text{C}=\text{O}$).

1,3-Диэтил-2-(бензоиламино)пропандиоат (2д) [8]. Выход 2.30 г (82%), белые кристаллы. Данные спектра ЯМР ^1H соответствуют описанным в работе [8]. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 13.91 (2CH_3), 56.52 (CHN), 61.68 (2CH_2), 127.65 ($\text{ArC}^{2,6}$), 128.41 ($\text{ArC}^{3,5}$), 131.91 (ArC^4), 132.91 (ArC^1), 166.44 ($\text{C}=\text{O}$), 166.56 (2CO_2).

1,3-Диэтил-2-(2-хлорбензоиламино)пропандиоат (2е). Выход 2.10 г (67%), белые кристаллы, т. пл. 62–63°C (диэтиловый эфир–гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.23–4.36 м (4H, CH_2), 5.34 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 7.29–7.44 м (4H, $3\text{CH}^{\text{Ar}}+\text{NH}$), 7.73 д. д (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6, $^4J_{\text{HH}}$ 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.13 (2CH_3), 57.17 (CHN), 62.88 (2CH_2), 127.19 (CH), 130.56 (CH), 130.73 (ArC^6),

131.27 (C), 132.04 (CH), 133.41 (C), 165.83 ($\text{C}=\text{O}$), 166.08 (2CO_2).

1,3-Диэтил-2-(4-хлорбензоиламино)пропандиоат (2ж) [9]. Выход 2.40 г (77%), белые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.33 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.25–4.38 м (4H, CH_2), 5.31 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 7.09 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Гц), 7.44 д (2H, $\text{C}^{3,5}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.79 д (2H, $\text{C}^{2,6}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.10 (2CH_3), 56.93 (CHN), 62.90 (2CH_2), 128.83 ($\text{ArC}^{2,6}$), 128.99 ($\text{ArC}^{3,5}$), 131.42 (ArC^1), 138.50 (ArC^4), 165.92 ($\text{C}=\text{O}$), 166.40 (2CO_2).

1,3-Диэтил-2-(3-нитробензоиламино)пропандиоат (2з). Выход 2.85 г (88%), белые кристаллы, т. пл. 128–129°C (диэтиловый эфир–гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.32 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 4.24–4.38 м (4H, CH_2), 5.34 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 7.33 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 7.66 т (1H, $\text{C}^5\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.17 уш. д. д. д (1H, $\text{C}^6\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.38 д. д. д (1H, $\text{C}^4\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0 Гц), 8.67 т (1H, $\text{C}^2\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.12 (2CH_3), 57.05 (CHN), 63.08 (2CH_2), 122.54 (C^2), 126.72 (C^4), 130.02 (C^5), 133.29 (C^6), 134.76 (C^1), 148.40 (C^3), 164.66 ($\text{C}=\text{O}$), 166.16 (2CO_2).

1,3-Диэтил-2-(4-нитробензоиламино)пропандиоат (2и) [8]. Выход 2.90 г (89%), белые кристаллы. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C соответствуют описанным в работе [8].

1,3-Диэтил-2-(3,5-динитробензоиламино)пропандиоат (2к). Выход 2.80 г (76%), белые кристаллы, т. пл. 178–179°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34 т (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.27–4.40 м (4H, CH_2), 5.36 д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 7.53 уш. д (1H, NH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Гц), 9.01 д (2H, $\text{C}^{2,6}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц), 9.19 т (1H, $\text{C}^4\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.15 (2CH_3), 57.18 (CHN), 63.38 (2CH_2), 121.77 (C^4), 127.67 ($\text{C}^{2,6}$), 136.58 (C^1), 148.83 ($\text{C}^{3,5}$), 162.57 ($\text{C}=\text{O}$), 165.89 (2CO_2). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 392.0701 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_9$: 392.0701).

Общая методика синтеза 2-замещенных 5-(диметоксифосфорилметилиден)-4,4-бис-(этоксикарбонил)-2-оксазолинов 4а–к. К смеси диэтилового эфира 2-(ациламино)малоновой

кислоты **2** (3.0 ммоль) и сухого K_2CO_3 (0.83 г, 6.0 ммоль) в 8 мл безводного дихлорметана (для **4а**) или 8 мл безводного ацетонитрила (для **4б–к**) при перемешивании добавляли диметил(хлорэтил)фосфонат **1а** (1.01 г, 6.0 ммоль, 2 экв.). После перемешивания (см. указанные время и температуру) к суспензии добавляли 4 капли воды (иначе осадок очень плохо фильтруется), перемешивали еще 2 мин и отфильтровывали осадок. Раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане, пропускали через короткую колонку с SiO_2 (3–4 см) и упаривали. Остаток очищали перекристаллизацией или колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование гептан–дихлорметан– Et_3N , 3:1:0.005 → дихлорметан– Et_3N , 1:0.005).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)-метилен]-2-метил-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат [(Z)-4а]. Реакцию проводили в дихлорметане при 20°C в течение 16 ч, очистка хроматографией. Выход 58%, бесцветное масло, *Z:E* = 96:4. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 841, 1020, 1215, 1252, 1690, 1744, 2984. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.22 т (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.22 с (3H, CH_3), 3.68 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.5 Гц), 4.14–4.28 м (4H, CH_2), 5.36 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.77 ($2CH_3$), 14.14 (CH_3), 52.50 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 5.6 Гц), 63.34 ($2CH_2$), 83.68 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 12.4 Гц), 91.03 д ($PCH=$, $^1J_{CP}$ 191.8 Гц), 161.97 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 3.4 Гц), 164.43 д ($2CO_2$, $^4J_{CP}$ 3.2 Гц), 167.04 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 15.57 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 372.0831 [$M + Na$] $^+$ (вычислено для $C_{13}H_{20}NO_8P$: 372.0819).

4,4-Диэтил-(5E)-5-[(диметоксифосфорил)-метилен]-2-метил-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат [(E)-4а]. Реакцию проводили в дихлорметане при кипячении 7 ч, очистка хроматографией. Выход 8%, белые кристаллы, т. пл. 58–59°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 862, 1022, 1227, 1541, 1638, 1736, 2982, 3242. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.34 т (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.21 с (3H, CH_3), 3.72 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.3 Гц), 4.23–4.38 м (4H, CH_2), 5.53 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 5.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.89 (CH_3), 14.00 ($2CH_3$), 52.67 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 5.3 Гц), 63.08 ($2CH_2$), 83.82 (C^4), 91.88 д ($PCH=$, $^1J_{CP}$ 206.0 Гц), 164.75 д ($2CO_2$, $^4J_{CP}$ 2.4 Гц), 165.51 (C^2), 166.41 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 22.9 Гц). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$): δ_N 234.8 м. д. Спектр

ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 18.95 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 372.0828 [$M + Na$] $^+$ (вычислено для $C_{13}H_{20}NO_8P$: 372.0819).

4,4-Диэтил-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-(2-метилфенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4б). Реакцию проводили в ацетонитриле при 60°C в течение 6 ч, очистка хроматографией. Выход 52%, светло-желтое масло, *Z:E* = 94:6. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: изомер (**Z**)-**4б**, 1.31 т (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.69 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.78 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.5 Гц), 4.28–4.36 м (4H, CH_2), 5.52 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 7.6 Гц), 7.27–7.32 м (2H, $C^{3',5'}H^{Ar}$), 7.43 м (1H, $C^4'H^{Ar}$), 7.98 д (1H, $C^6'H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц); изомер (**E**)-**4б**, 5.65 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.91 ($2CH_3$), 22.08 ($^{Ar}CH_3$), 52.59 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 5.7 Гц), 63.43 ($2CH_2$), 84.62 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 12.1 Гц), 90.75 д ($PCH=$, $^1J_{CP}$ 190.2 Гц), 123.73 ($^{Ar}C^1$), 125.98 ($^{Ar}C^5$), 130.74 ($^{Ar}C^6$), 131.73 ($^{Ar}C^3$), 132.52 ($^{Ar}C^4$), 140.55 ($^{Ar}C^2$), 161.68 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 3.6 Гц), 164.78 д ($2CO_2$, $^4J_{CP}$ 3.2 Гц), 165.68 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$), δ_P , м. д.: 16.06 (**Z**), 19.19 (**E**). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 426.1316 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{19}H_{24}NO_8P$: 426.1310).

4,4-Диэтил-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-(3-метилфенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4в). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 24 ч, очистка хроматографией. Выход 21%, бесцветное масло, *Z:E* = 91:9. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: изомер (**Z**)-**4в**, 1.29 т (6H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.37 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.78 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.5 Гц), 4.25–4.33 м (4H, $2CH_2$), 5.52 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 7.2 Гц), 7.33 т (1H, $C^5'H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.37 уш. д (1H, $C^4'H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.86 уш. д (1H, $C^6'H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.93 уш. с (1H, $C^2'H^{Ar}$); изомер (**E**)-**4в**, 5.66 д (1H, $PCH=$, $^2J_{HP}$ 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.95 ($2CH_3$), 21.26 ($^{Ar}CH_3$), 52.67 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 5.8 Гц), 63.54 ($2CH_2$), 84.28 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 12.4 Гц), 91.35 д ($PCH=$, $^1J_{CP}$ 190.5 Гц), 124.48 ($^{Ar}C^1$), 126.31 ($^{Ar}C^6$), 128.70 ($^{Ar}C^5$), 129.57 ($^{Ar}C^2$), 134.28 ($^{Ar}C^4$), 138.75 ($^{Ar}C^3$), 161.94 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 3.3 Гц), 164.81 д ($2CO_2$, $^4J_{CP}$ 3.1 Гц), 165.65 (C^2). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P , м. д.: 15.84 (**Z**), 19.06 (**E**). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 426.1319 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{19}H_{24}NO_8P$: 426.1312).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)-метилен]-2-(4-метилфенил)-2-оксазолин-

4,4-дикарбоксилат (4г). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 24 ч, очистка кристаллизацией из смеси диэтиловый эфир–гексан 1:1. Выход 65%, белые кристаллы, т. пл. 70–71°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 831, 1018, 1049, 1101, 1209, 1252, 1643, 1740, 2361, 2992. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: изомер **(Z)-4г**, 1.31 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.42 с (3H, CH₃), 3.80 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.25–4.37 м (4H, CH₂), 5.53 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 7.3 Гц), 7.27 д (2H, C^{3',5'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.99 д (2H, C^{2',6'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.2 Гц); изомер **(E)-4г**, 5.67 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 13.96 (2CH₃), 21.87 (CH₃), 52.70 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.6 Гц), 63.54 (2CH₂), 84.33 д (C⁴, ³J_{CP} 12.2 Гц), 91.16 д (PCH=, ¹J_{CP} 190.8 Гц), 121.79 (ArC^{1'}), 129.17 (ArC^{2',6'}), 129.55 (ArC^{3',5'}), 144.34 (ArC^{4'}), 162.03 д (C⁵, ²J_{CP} 3.4 Гц), 164.89 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.0 Гц), 165.54 (C²). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ _P, м. д.: 15.97 (Z), 19.20 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 426.1316 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₉H₂₄NO₈P: 426.1312).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-фенил-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4д). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 15 ч, очистка кристаллизацией из смеси диэтиловый эфир–гексан, 1:1. Выход 56%, белые кристаллы, т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 822, 1022, 1213, 1254, 1283, 1647, 1738, 2932, 2949, 2984. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: изомер **(Z)-4д**, 1.32 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.81 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.27–4.38 м (4H, CH₂), 5.56 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 7.3 Гц), 7.48 м (2H, C^{3',5'}H^{Ar}), 7.60 м (1H, C^{4'}H^{Ar}), 8.12 д. д (2H, C^{2',6'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.6, ⁴J_{HH} 1.3 Гц); изомер **(E)-4г**, 5.70 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 13.93 (2CH₃), 52.68 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.3 Гц), 63.56 (2CH₂), 84.29 д (C⁴, ³J_{CP} 12.4 Гц), 91.43 д (PCH=, ¹J_{CP} 190.0 Гц), 124.56 (ArC^{1'}), 128.80 (ArC^{3',5'}), 129.13 (ArC^{2',6'}), 133.43 (ArC^{4'}), 161.86 д (C⁵, ²J_{CP} 3.5 Гц), 164.74 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.0 Гц), 165.41 (C²). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ _P, м. д.: 15.87 (Z), 19.10 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 412.1155 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₂NO₈P: 412.1156).

4,4-Диэтил-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-(2-хлорфенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4е). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 28 ч, очистка хроматографией. Выход 22%, светло-желтое масло, Z:E = 81:19. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: изомер

(Z)-4е, 1.33 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.79 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.28–4.38 м (4H, CH₂), 5.58 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 7.1 Гц), 7.33–7.40 м (1H), 7.45–7.53 м (2H), 7.96 д. д (1H, C^{6'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.0, ⁴J_{HH} 1.4 Гц); изомер **(E)-4е**, 5.70 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: изомер **(Z)-4е**, 14.03 (2CH₃), 52.84 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 63.74 (2CH₂), 84.35 д (C⁴, ³J_{CP} 12.2 Гц), 91.92 д (PCH=, ¹J_{CP} 189.2 Гц), 124.37 (ArC^{1'}), 126.96 (CH^{Ar}), 131.32 (CH^{Ar}), 132.43 (ArC^{6'}), 133.50 (CH^{Ar}), 134.57 (ArC^{2'}), 161.41 д (C⁵, ²J_{CP} 3.6 Гц), 164.21 (C²), 164.55 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ _P, м. д.: 15.51 (Z), 18.77 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 446.0765 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₁ClNO₈P: 446.0766).

4,4-диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-(4-хлорфенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4ж). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 24 ч, очистка кристаллизацией из смеси дихлорметан–гексан, 1:1. Выход 58%, белые кристаллы, т. пл. 111–112°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 829, 1026, 1094, 1246, 1285, 1647, 1742, 2951, 2984. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: изомер **(Z)-4ж**, 1.32 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 3.80 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.26–4.39 м (4H, CH₂), 5.56 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 7.0 Гц), 7.46 д (2H, C^{3',5'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.99 д (2H, C^{2',6'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.6 Гц); изомер **(E)-4ж**, 5.68 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ _C, м. д.: 14.00 (2CH₃), 52.73 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.8 Гц), 63.70 (2CH₂), 84.36 д (C⁴, ³J_{CP} 11.8 Гц), 91.91 д (PCH=, ¹J_{CP} 192.4 Гц), 123.14 (ArC^{1'}), 129.27 (ArC^{3',5'}), 130.52 (ArC^{2',6'}), 139.97 (ArC^{4'}), 161.81 д (C⁵, ²J_{CP} 3.3 Гц), 164.66 (C²), 164.68 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ _P, м. д.: 15.62 (Z), 18.83 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 446.0767 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₁ClNO₈P: 446.0766).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)метилен]-2-(3-нитрофенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4з). Реакцию проводили в дихлорметане при 20°C в течение 16 ч, очистка кристаллизацией из смеси дихлорметан–гексан, 1:1. Выход 39%, белые кристаллы, т. пл. 86–88°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 833, 1015, 1113, 1236, 1360, 1450, 1537, 1742, 2994. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: изомер **(Z)-4з**, 1.31 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.82 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.27–4.38 м (4H, CH₂), 5.60 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 6.8 Гц), 7.70 т

(1H, C^{5'}H^{Ar}, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.38–8.47 м (2H, C^{4',6'}H^{Ar}), 8.94 уш. с (1H, C^{2'}H^{Ar}); изомер (**E**)-**4з**, 5.77 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 4.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.99 (2CH₃), 52.82 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 63.88 (2CH₂), 84.30 д (C⁴, ³J_{CP} 12.4 Гц), 92.93 д (PCH=, ¹J_{CP} 191.5 Гц), 124.14 (ArC^{2'}), 126.51 (ArC^{1'}), 127.76 (ArC^{4'}), 130.24 (ArC^{5'}), 134.66 (ArC^{6'}), 148.46 (ArC^{3'}), 161.26 д (C⁵, ²J_{CP} 3.7 Гц), 163.51 (C²), 164.35 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 15.17 (Z), 18.35 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 479.0827 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₁N₂O₁₀P: 479.0826).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)-метилен]-2-(4-нитрофенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4и). Реакцию проводили в дихлорметане при 20°C в течение 16 ч, очистка кристаллизацией из смеси дихлорметан–гексан, 1:1. Выход 72%, белые кристаллы, т. пл. 117–119°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 833, 851, 1026, 1101, 1242, 1521, 1738, 2361, 2982. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: изомер (**Z**)-**4и**, 1.33 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 3.82 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.28–4.40 м (4H, CH₂), 5.62 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 6.7 Гц), 8.32 м (4H, CH^{Ar}); изомер (**E**)-**4и**, 5.76 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.98 (2CH₃), 52.78 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.8 Гц), 63.90 (2CH₂), 84.39 д (C⁴, ³J_{CP} 12.5 Гц), 92.88 д (PCH=, ¹J_{CP} 189.9 Гц), 123.98 (ArC^{3',5'}), 130.26 (ArC^{1'}), 130.33 (ArC^{2',6'}), 150.69 (ArC^{4'}), 161.44 д (C⁵, ²J_{CP} 3.3 Гц), 163.70 (C²), 164.28 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 15.15 (Z), 18.35 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 479.0827 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₁N₂O₁₀P: 479.0826).

4,4-Диэтил-(5Z)-5-[(диметоксифосфорил)-метилен]-2-(3,5-динитрофенил)-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4к). Реакцию проводили в ацетонитриле при 20°C в течение 24 ч, очистка хроматографией. Выход 55%, светло-желтое масло, *Z:E* = 94:6. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: изомер (**Z**)-**4к**, 1.32 т (6H, CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 3.83 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.5 Гц), 4.27–4.39 м (4H, CH₂), 5.66 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 6.4 Гц), 9.20 д (2H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.0 Гц), 9.22 т (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.0 Гц); изомер (**E**)-**4к**, 5.83 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 4.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.97 (2CH₃), 52.89 д (2CH₃O, ²J_{CP} 5.7 Гц), 64.10 (2CH₂), 84.26 д (C⁴, ³J_{CP} 12.2 Гц), 94.28 д (PCH=, ¹J_{CP} 191.5 Гц), 122.60 (ArC^{4'}), 128.47 (ArC^{1'}), 128.76 (ArC^{2',6'}), 148.89 (ArC^{3',5'}), 160.51 д

(C⁵, ²J_{CP} 4.0 Гц), 161.79 (C²), 163.90 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 14.47 (Z), 17.67 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 502.0865 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₀N₃O₁₂P: 502.0857).

4,4-Диэтил-(5Z)-2-(4-нитрофенил)-5-[(диэтоксифосфорил)метилен]-2-оксазолин-4,4-дикарбоксилат (4л) получали по аналогичной методике из диэтил(хлорэтинил)фосфоната **1б** и пропандиоата **2и**. Реакцию проводили в дихлорметане при 20°C в течение 16 ч, очистка хроматографией, затем кристаллизацией из смеси дихлорметан–гексан, 1:2. Выход 34%, белые кристаллы, т. пл. 90–91°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: изомер (**Z**)-**4л**, 1.32 т (6H, CO₂CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 1.36 т [6H, P(O)(OCH₂CH₃)₂, ³J_{HH} 7.1 Гц], 4.12–4.22 м [4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂], 4.28–4.40 м (4H, CO₂CH₂CH₃), 5.63 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 6.6 Гц), 8.32 м (4H, CH^{Ar}); изомер (**E**)-**4л**, 5.76 д (1H, PCH=, ²J_{HP} 4.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.03 (2CO₂CH₂CH₃), 16.52 д [P(O)(OCH₂CH₃)₂, ³J_{CP} 6.4 Гц], 62.37 д [P(O)(OCH₂CH₃)₂, ²J_{CP} 5.5 Гц], 63.88 (2CO₂CH₂CH₃), 84.36 д (C⁴, ³J_{CP} 12.4 Гц), 94.52 д (PCH=, ¹J_{CP} 189.8 Гц), 124.01 (ArC^{3',5'}), 130.38 (ArC^{2',6'}), 130.43 (ArC^{1'}), 150.75 (ArC^{4'}), 160.78 д (C⁵, ²J_{CP} 3.3 Гц), 163.84 (C²), 164.44 д (2CO₂, ⁴J_{CP} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 12.05 (Z), 15.54 (E). Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 485.1322 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₀H₂₅N₂O₁₀P: 485.1320).

Общая методика синтеза 2-замещенных 5-(диметоксифосфорилметил)-4-этоксикарболил-1,3-оксазолов 5а–л. К раствору оксазолина **4** (0.70 ммоль) в 5 мл ацетонитрила добавляли Ca(OH)₂ (0.10 г, 1.35 ммоль) и 0.25 мл воды. Смесь кипятили при перемешивании 2 ч, затем фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – дихлорметан) или перекристаллизовывали (**4г**, **д**, **ж**, **з**, **и**).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5а). Выход 67%, бесцветное масло. ИК спектр, ν, см⁻¹: 849, 1020, 1184, 1256, 1375, 1618, 1709, 2982. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.30 т (3H, CO₂CH₂CH₃, ³J_{HH} 7.2 Гц), 2.41 д (3H, CH₃, ⁶J_{HP} 1.2 Гц), 3.63 д (2H, PCH₂, ²J_{HP} 22.0 Гц), 3.69 д (6H, CH₃O, ³J_{HP} 11.2 Гц), 4.30 к (2H, OCH₂, ³J_{HH} 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.84 (CH₃), 14.28 (CO₂CH₂CH₃), 23.91 д (PCH₂, ¹J_{CP} 140.9 Гц), 53.04 д (2CH₃O, ²J_{CP} 6.2 Гц), 61.12 (OCH₂), 128.94 д (C⁴, ³J_{CP}

9.1 Гц), 149.71 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 13.9 Гц), 160.73 д (C^2 , $^4J_{CP}$ 2.0 Гц), 161.78 д (CO_2 , $^4J_{CP}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 23.13 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 300.0605 [$M + Na$] $^+$ (вычислено для $C_{10}H_{16}NO_6P$: 300.0607).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(2-метилфенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5б). Выход 79%, бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 837, 1024, 1143, 1184, 1267, 1375, 1612, 1709, 1736, 2957. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.65 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.76 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.2 Гц), 3.80 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{HP}$ 21.2 Гц), 4.40 к (2H, OCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.21–7.27 м (2H, $C^{3',5'}H^{Ar}$), 7.32 м (1H, C^4H^{Ar}), 7.96 д (1H, C^6H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.39 (CH_3), 21.73 ($^{Ar}CH_3$), 24.49 д ($PClH_2$, $^1J_{CP}$ 140.6 Гц), 53.12 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 6.6 Гц), 61.31 (OCH_2), 125.48 ($^{Ar}C^1$), 126.00 ($^{Ar}C^5$), 129.40 ($^{Ar}C^6$), 130.05 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 8.8 Гц), 130.70 ($^{Ar}C^4$), 131.62 ($^{Ar}C^3$), 137.80 ($^{Ar}C^2$), 149.49 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 14.1 Гц), 161.32 д (C^2 , $^4J_{CP}$ 1.9 Гц), 162.05 д (CO_2 , $^4J_{CP}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 23.14 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 354.1100 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{16}H_{20}NO_6P$: 354.1101).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(3-метилфенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5в). Выход 71%, бесцветное масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.41 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.39 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.78 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.1 Гц), 3.81 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{HP}$ 21.8 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.27 д (1H, C^4H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.33 т (1H, C^5H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.85 д (1H, C^6H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 7.92 с (1H, C^2H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.40 (CH_3), 21.29 ($^{Ar}CH_3$), 24.37 д ($PClH_2$, $^1J_{CP}$ 140.9 Гц), 53.19 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 6.6 Гц), 61.40 (OCH_2), 123.90 ($^{Ar}C^6$), 126.12 ($^{Ar}C^1$), 127.38 ($^{Ar}C^2$), 128.71 ($^{Ar}C^5$), 130.28 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 8.9 Гц), 131.97 ($^{Ar}C^4$), 138.67 ($^{Ar}C^3$), 149.74 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 13.9 Гц), 160.98 д (C^2 , $^4J_{CP}$ 2.1 Гц), 161.95 д (CO_2 , $^4J_{CP}$ 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 22.95 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 354.1105 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{16}H_{20}NO_6P$: 354.1101).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(4-метилфенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5г). Выход 80%, белые кристаллы, т. пл. 87–88°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 810, 1007, 1041, 1155, 1198, 1252, 1329, 1373, 1503, 1614, 1705, 2905, 2994. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.40 т (3H, CH_3 ,

$^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 2.38 с (3H, CH_3^{Ar}), 3.77 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.1 Гц), 3.80 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{HP}$ 21.8 Гц), 4.41 к (2H, OCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.24 д (2H, $C^{3',5'}H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц), 7.94 д (2H, $C^{2',6'}H^{Ar}$, $^3J_{HH}$ 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.43 (CH_3), 21.65 ($^{Ar}CH_3$), 24.39 д ($PClH_2$, $^1J_{CP}$ 140.8 Гц), 53.25 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 6.6 Гц), 61.46 (OCH_2), 123.58 ($^{Ar}C^1$), 126.83 ($^{Ar}C^{2',6'}$), 129.59 ($^{Ar}C^{3',5'}$), 130.27 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 9.0 Гц), 141.68 ($^{Ar}C^4$), 149.53 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 14.2 Гц), 161.11 д (C^2 , $^4J_{CP}$ 1.8 Гц), 162.05 д (CO_2 , $^4J_{CP}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 23.09 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 354.1105 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{16}H_{20}NO_6P$: 354.1101).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-фенил-1,3-оксазол-4-карбоксилат 5д. Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 91–92°C (гексан–диэтиловый эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 812, 1018, 1047, 1153, 1188, 1250, 1323, 1377, 1724, 2924, 2982. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.37 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.75 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.1 Гц), 3.78 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{HP}$ 22.0 Гц), 4.39 к (2H, OCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.37–7.46 м (3H, CH^{Ar}), 7.99–8.07 м (2H, $C^{2',6'}H^{Ar}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.36 (CH_3), 24.34 д ($PClH_2$, $^1J_{CP}$ 140.7 Гц), 53.15 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 6.4 Гц), 61.38 (OCH_2), 126.23 ($^{Ar}C^1$), 126.76 ($^{Ar}C^{2',6'}$), 128.79 ($^{Ar}C^{3',5'}$), 130.31 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 9.0 Гц), 131.12 ($^{Ar}C^4$), 149.83 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 14.1 Гц), 160.74 д (C^2 , $^4J_{CP}$ 1.9 Гц), 161.88 д (CO_2 , $^4J_{CP}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P 22.91 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 340.0949 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{15}H_{18}NO_6P$: 340.0945).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(2-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5е). Выход 65%, белые кристаллы, т. пл. 35–36°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 837, 1020, 1059, 1186, 1242, 1275, 1377, 1736, 2905, 2955, 2994. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.41 т (3H, CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.79 д (6H, CH_3O , $^3J_{HP}$ 11.1 Гц), 3.83 д (2H, $PClH_2$, $^2J_{HP}$ 22.0 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2 , $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.35 д. т (1H, C^5H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.5, $^4J_{HH}$ 1.1 Гц), 7.40 д. т (1H, C^4H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.5, $^4J_{HH}$ 1.7 Гц), 7.49 д. д (1H, C^6H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.8, $^4J_{HH}$ 1.0 Гц), 8.00 д. д (1H, C^6H^{Ar} , $^3J_{HH}$ 7.7, $^4J_{HH}$ 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.47 (CH_3), 24.41 д ($PClH_2$, $^1J_{CP}$ 140.4 Гц), 53.27 д ($2CH_3O$, $^2J_{CP}$ 6.3 Гц), 61.54 (OCH_2), 125.60 ($^{Ar}C^1$), 126.97 ($^{Ar}C^5$), 130.26 д (C^4 , $^3J_{CP}$ 8.7 Гц), 131.17 ($^{Ar}C^3$), 131.70 ($^{Ar}C^6$), 131.92 ($^{Ar}C^4$), 132.97 ($^{Ar}C^2$), 150.58 д (C^5 , $^2J_{CP}$ 13.9 Гц), 159.00 д (C^2 , $^4J_{CP}$

2.0 Гц), 161.89 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.77 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 374.0554 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}_6\text{P}$: 374.0555).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(4-хлорфенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5ж). Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 123–124°C (ацетон). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 810, 1010, 1045, 1157, 1198, 1252, 1325, 1373, 1487, 1611, 1707, 2984. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.41 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.78 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}}$ 11.1 Гц), 3.80 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 22.2 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.43 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.00 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.39 (CH_3), 24.40 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}}$ 141.0 Гц), 53.22 д ($2\text{CH}_3\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 61.52 (OCH_2), 124.77 ($\text{ArC}^{1'}$), 128.10 ($\text{ArC}^{2',6'}$), 129.20 ($\text{ArC}^{3',5'}$), 130.49 д (C^4 , $^3J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц), 137.38 ($\text{ArC}^{4'}$), 150.10 д (C^5 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9 Гц), 159.89 д (C^2 , $^4J_{\text{CP}}$ 1.9 Гц), 161.79 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.77 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 374.0559 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClNO}_6\text{P}$: 374.0555).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(3-нитрофенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5з). Выход 81%, белые кристаллы, т. пл. 167–168°C (Et_2O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 841, 1020, 1043, 1186, 1248, 1327, 1348, 1526, 1736, 2982. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.44 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.82 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}}$ 11.2 Гц), 3.85 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 22.0 Гц), 4.46 к (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.68 т (1H, $\text{C}^{5'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 8.34 д. д. д (1H, $\text{C}^{4'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 8.2, $^4J_{\text{HH}}$ 1.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.2 Гц), 8.43 д. т (1H, $\text{C}^{6'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 8.91 т (1H, $\text{C}^{2'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.43 (CH_3), 24.54 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}}$ 141.1 Гц), 53.33 д ($2\text{CH}_3\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 61.76 (OCH_2), 121.73 ($\text{ArC}^{2'}$), 125.59 ($\text{ArC}^{4'}$), 127.97 ($\text{ArC}^{1'}$), 130.20 ($\text{ArC}^{5'}$), 130.87 д (C^4 , $^3J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц), 132.39 ($\text{ArC}^{6'}$), 148.67 ($\text{ArC}^{3'}$), 150.99 д (C^5 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9 Гц), 158.53 д (C^2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.1 Гц), 161.58 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.52 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 407.0629 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$: 407.0615).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(4-нитрофенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5и). а. Получали по общей методике. Выход 82%, белые кристаллы, т. пл. 120–121°C (дихлорметан-гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 866, 978, 1009, 1057, 1254, 1341, 1520, 1603, 1705, 2361, 2985. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.43 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.80 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}}$ 11.1 Гц), 3.84 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 21.8 Гц), 4.46 к (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 8.26 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.32 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.29 (CH_3), 24.41 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}}$ 140.9 Гц), 53.21 д ($2\text{CH}_3\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 61.63 (OCH_2), 124.11 ($\text{ArC}^{3',5'}$), 127.54 ($\text{ArC}^{2',6'}$), 131.01 д (C^4 , $^3J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц), 131.58 ($\text{ArC}^{1'}$), 149.03 ($\text{ArC}^{4'}$), 151.24 д (C^5 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.7 Гц), 158.50 д (C^2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.1 Гц), 161.38 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.38 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 383.0624 [$M - \text{H}$] $^-$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$: 383.0639).

б. Метод без выделения оксазолина **4и**. Смесь 1,3-диэтил-2-(4-нитробензоиламино)пропандиоата **2и** (0.35 г, 1.0 ммоль), диметил(хлорэтинил)-фосфоната **1а** (0.34 г, 2.0 ммоль, 2 экв.) и сухого K_2CO_3 (0.28 г, 2.0 ммоль) в 4 мл безводного ацетонитрила перемешивали при 20°C в течение 16 ч, затем добавляли 4 капли воды (иначе осадок очень плохо фильтруется), перемешивали еще 2 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 2 мл ацетонитрила. К полученному раствору добавляли $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.10 г, 1.35 ммоль) и 0.25 мл воды. Смесь кипятили при перемешивании 2 ч, затем фильтровали и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – дихлорметан). Выход 0.27 г (70%).

Этил-5-[(диметоксифосфорил)метил]-2-(3,5-динитрофенил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5к). Выход 62%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 95–97°C (ацетон-гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 712, 826, 1028, 1248, 1344, 1539, 1709, 2961, 3076. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.45 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.82 д (6H, CH_3O , $^3J_{\text{HP}}$ 11.2 Гц), 3.87 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 22.3 Гц), 4.47 к (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 9.11 т (1H, $\text{C}^{4'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц), 9.20 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^4J_{\text{HH}}$ 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.40 (CH_3), 24.62 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}}$ 140.7 Гц), 53.53 д ($2\text{CH}_3\text{O}$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц), 62.05 (OCH_2), 120.34 ($\text{ArC}^{4'}$), 126.41 ($\text{ArC}^{2',6'}$), 129.67 ($\text{ArC}^{1'}$), 131.44 д (C^4 , $^3J_{\text{CP}}$ 8.9 Гц), 149.13 ($\text{ArC}^{3',5'}$), 151.95 д (C^5 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9 Гц), 156.59 д (C^2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.2 Гц), 161.19 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.7 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.23 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 430.0644 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{P}$: 430.0646).

Этил-2-(4-нитрофенил)-5-[(диэтоксифосфорил)метил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (5л).

Выход 82%, белые кристаллы, т. пл. 87–88°C (дихлорметан–гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 т [6H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц], 1.44 т (3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.83 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 22.1 Гц), 4.09–4.22 м [4H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.45 к (2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 8.26 д (2H, $\text{C}^{2',6'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.33 д (2H, $\text{C}^{3',5'}\text{H}^{\text{Ar}}$, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.48 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.52 д [$\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $^3J_{\text{CP}}$ 6.4 Гц], 25.61 д (PCH_2 , $^1J_{\text{CP}}$ 140.4 Гц), 61.79 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 62.92 д [$\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, $^2J_{\text{CP}}$ 6.6 Гц], 124.34 ($\text{ArC}^{3',5'}$), 127.68 ($\text{ArC}^{2',6'}$), 131.14 д (C^4 , $^3J_{\text{CP}}$ 8.8 Гц), 131.82 (ArC^1), 149.24 (ArC^4), 151.80 д (C^5 , $^2J_{\text{CP}}$ 13.9 Гц), 158.64 д (C^2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.2 Гц), 161.61 д (CO_2 , $^4J_{\text{CP}}$ 2.8 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 19.65 м. д.

Этил-2-(4-хлорфенил)-5-[2-(4-хлорфенил)-этинил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат (6). Смесь соединения **5ж** (90 мг, 0.24 ммоль), 4-хлорбензальдегида (34 мг, 0.24 ммоль) и K_2CO_3 (66 мг, 0.48 ммоль) в 4 мл безводного ацетонитрила перемешивали и кипятили 24 ч, после чего фильтровали через целит. Раствор упаривали в вакууме. Твердый желтый остаток, 80 мг, представляет собой сырое соединение **6** ($E:Z = 80:20$). После перекристаллизации из смеси дихлорметан–гексан получен чистый (E)-изомер (**E**)-**6**. Выход 45% (42 мг), светло-желтые кристаллы, т. пл. 168–172°C (дихлорметан–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 810, 964, 1010, 1057, 1080, 1202, 1375, 1406, 1481, 1703, 2361. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: изомер (**E**)-**6**, 1.47 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.48 к (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.36 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 16.4 Гц), 7.38 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.47 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.52 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 7.63 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 16.4 Гц), 8.10 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц); изомер (**Z**)-**6**, 6.87 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.5 Гц), 7.14 д (1H, $\text{CH}=\text{CH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 12.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.58 (CH_3), 61.64 (OCH_2), 113.69 ($\text{CH}=\text{CH}$), 124.92, 128.38, 128.61, 129.13, 129.33, 129.35, 133.42 ($\text{CH}=\text{CH}$), 134.36, 135.24, 137.61, 154.44, 159.25, 162.18 (CO_2). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 388.0507 и 390.0483 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 388.0502 и 390.0476).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Викторов Николай Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8369-2537>

Догадина Альбина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-0324>

Степаков Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9470-1710>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (госзадание FSEN-2023-0002) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета «Методы анализа состава вещества».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23120089 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yeh V., Iyengar R. // Compr. Heterocycl. Chem. III. 2008. Vol. 4. P. 487. doi 10.1016/b978-008044992-0.00404-1
2. Gant T.G., Meyers A.I. // Tetrahedron. 1994. Vol. 50. N 8. P. 2297. doi 10.1016/S0040-4020(01)86953-2
3. McManus H.A., Guiry P.J. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. N 9. P. 4151. doi 10.1021/cr040642v
4. Hargaden G.C., Guiry P.J. // Chem. Rev. 2009. Vol. 109. N 6. P. 2505. doi 10.1021/cr800400z
5. Kakkar S., Narasimhan B. // BMC Chem. 2019. Vol. 13. Article 16. doi 10.1186/s13065-019-0531-9
6. Abdurakhmanova E.R., Brusnakov M.Y., Golovchenko O.V., Pilyo S.G., Velychko N.V., Harden E.A., Prichard M.N., James S.H., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. // Med. Chem. Res. 2020. Vol. 29. P. 1669. doi 10.1007/s00044-020-02593-6

7. Храмчихин В.А., Догадина А.В., Храмчихин А.В., Ионин Б.И. // ЖОХ. 2012. Т. 82. Вып. 4. С. 694; Khramchikhin V.A., Dogadina A.V., Khramchikhin A.V., Ionin B.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. N 4. P. 776. doi 10.1134/S1070363212040299
8. Seitz Th., Baudoux J., Bekolo H., Cahard D., Plaquevent J.Ch., Lasne M.C., Rouden J. // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. N 26. P. 6155. doi 10.1016/j.tet.2006.04.062
9. Varano F., Catarzi D., Squarzialupi L., Betti M., Vincenzi F., Ravani A., Varani K., Ben D., Thomas A., Volpini R., Colotta V. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 96. N 26. P. 105. doi 10.1016/j.ejmech.2015.04.010

Reaction of Chloroethynylphosphonates with 1,3-Diethyl 2-(Acylamino)propanedioates

N. B. Viktorov^{a,*}, A. V. Dogadina^a, and A. V. Stepanov^{a,b}

^a St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia

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

*e-mail: kolki@mail.ru

Received September 28, 2023; revised September 28, 2023; accepted October 31, 2023

Reaction of 2-(acylamino)malonic acids esters with chloroethynylphosphonates yielded 2-substituted (5*E/Z*)-5-(dialkoxyphosphoryl)methylidene-2-oxazoline-4,4-dicarboxylates, isomers of which could be separated. Following reaction of hydrolysis and decarboxylation affords 2-substituted 5-(dialkoxyphosphoryl)-methyl-1,3-oxazole-4-carboxylates.

Keywords: chloroethynylphosphonate, phosphorylated 2-oxazolines, phosphorylated 1,3-oxazoles, 2-acylamino-propanedioates

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПОЛОЖЕНИЯ 5 ТИОПИРАНОВОГО ФРАГМЕНТА 4-(ДИЭТОКСИФОСФОРИЛ)-4,7-ДИГИДРО- 5H-ТИОПИРАНО[3,4-*b*]ФУРАНА

© 2023 г. Л. М. Певзнер^{1,*}, Е. К. Александрова¹, М. Л. Петров¹

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Поступило в редакцию 6 октября 2023 г.

После доработки 16 ноября 2023 г.

Принято к печати 24 ноября 2023 г.

Проведена функционализация 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-*b*]фурана по положению 5 тиопиранового фрагмента. Щелочной гидролиз этил-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-карбоксилата проходит селективно по сложноэфирной группе. Полученная кислота при обработке хлористым тионилем образует соответствующий хлорангидрид. Последний использовали для ацилирования эфиров глицина, α - и β -аланина. Хлорангидрид в условиях межфазно-каталитического процесса образует ацилазид, который в мягких условиях перегруппировывается в изоцианат. Последний в реакции с первичными аминами образует мочевины, с эфирами аминокислот – уреидоэфиры. Восстановление хлорангидрида боргидридом натрия приводит к соответствующему спирту. Полученный из него хлорид в реакциях с азидом и иодидом натрия образует обычные продукты замещения, с роданидом калия – тиоцианат. Иодид в реакции с триэтилфосфитом дает соответствующий фосфонат. Изучено окисление спирта реактивом Коллинза и системой уксусный ангидрид–ДСМО.

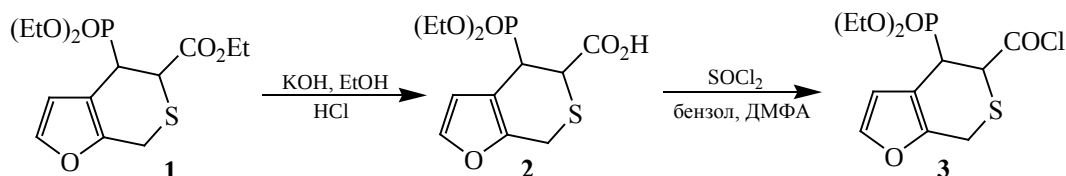
Ключевые слова: 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-карбоновая кислота, перегруппировка Курциуса, мочевины, 5-{4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-*b*]фуранил} метанол, нуклеофильное замещение, окисление

DOI: 10.31857/S0044460X23120090, **EDN:** NZUDAM

Изучение связывания гетероароматических соединений с биомолекулами показало, что серьезным препятствием является жесткость каркаса аннелированных гетероароматических систем. В результате, появилось представление о том, что аннелирование конформационно-подвижного насыщенного цикла средних размеров с традиционно используемыми в медицинской химии гетероциклами – перспективный путь создания новых платформ для разработки лекарственных средств [1, 2]. Тиопиранофураны можно рассматривать как одну из таких платформ. Интерес к этим соедине-

ниям был проявлен довольно давно, но развитие их химии сдерживалось отсутствием удобных методов их синтеза. Подробный анализ истории вопроса и имеющихся патентных данных приведен в работах [3, 4]. Положение изменилось, когда нами был разработан общий метод аннелирования тиопиранового кольца к фуранам, позволяющий получать три варианта сочленения дигидротиопиранового и фуранового циклов: [3,4-*b*], [4,3-*b*] и [3,4-*c*] [5]. Для наиболее доступного из синтезированных соединений – этилового эфира 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-*b*]-

Схема 1.



фуран-5-карбоновой кислоты **1** – были разработаны методы функционализации обоих положений фуранового фрагмента [3, 4]. В настоящей работе рассмотрены методы функционализации дигидротииопиранового кольца по положению 5.

Функциональные производные дигидротииопирана изучены довольно слабо, а фосфорсодержащие соединения с расположением заместителей, сходным с имеющим место в тииопирановом фрагменте этил-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5*H*-ттиопирано[3,4-*b*]фуран-5-карбоксилата неизвестны. Основной метод синтеза дигидротииопиранов – реакция Дильса–Альдера между тииоальдегидом и диенами [6–9]. Известны как термический [6–8], так и фотохимический вариант [9] этого процесса. Функционально-замещенные дигидротииопираны являются ключевыми соединениями в синтезе тиатромбоксанов, эффективных сосудосуживающих веществ, применяющихся для предотвращения кровопотери при сильных кровотечениях [6, 7]. Они используются также в ходе полного синтеза природных противоопухолевых антибиотиков калихеамицин γ_1 и эсперамицин-А₁ и их аналогов, действующих по тому же механизму [8]. Поскольку целью этих работ был синтез определенного круга соединений, используемых в дальнейшем для построения заданных структур, широкими исследованиями методов функционализации дигидротииопиранов авторы не занимались.

Что касается 2-замещенных тетрагидротииопиранов, то в 60-е годы прошлого века были синтезированы простейшие функциональные производные – карбоновая кислота и ее эфиры [10–12], альдегид [11, 12], галогенметильные и гидроксиметильные производные [13]. Позднее тетрагидротииопиран-2-карбоновая кислота была использована в синтезе препаратов, оказывающих кровоостанавливающее действие [14], ингибиторов белка NSA5 вируса гепатита С [15, 16], антагонистов рецептора

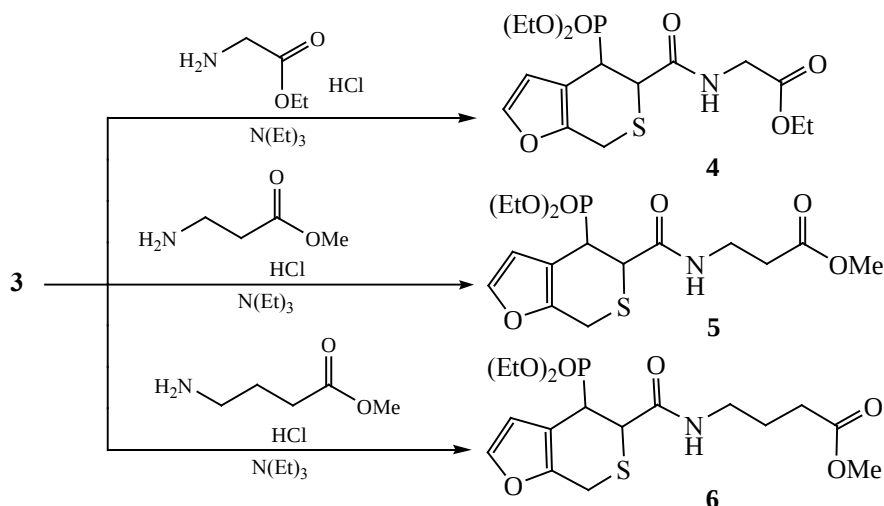
GRP-52, используемых для профилактики и лечения шизофрении [17]. Тетрагидротииопиран-2-илметанол был использован в синтезе малых молекул, перенаправляющих активность таких ферментов, как Е3 лигазы [18], а также для получения компонентов композиций для фоторезистов, используемых в микроэлектронике [19, 20]. Таким образом, химия 2-замещенных тетрагидротииопиранов и их применение в разных областях исследованы заметно подробнее и создают определенное представление о функциональных группах, перспективных для ведения в аннелированную систему **1**.

Целью работы являлось выявление превращений, которым можно подвергать сложноэфирную группу дигидротииопиранового фрагмента фосфорилированных 7*H*-ттиопирано[3,4-*b*]фуранов, сохраняя при этом скелет гетероциклической системы и не затрагивая фосфонатную группу.

Гидролиз соединения **1** этанольным раствором гидроксида калия при кипячении в течение 10 ч при мольном соотношении эфира **1** и основания 1:1.5 протекает селективно по сложноэфирной группе (схема 1). Кислота **2** выделена с выходом 64%. Далее ее кипятили с хлористым тионилем в бензоле в присутствии каталитического количества ДМФА в течение 8 ч. Мольное соотношение кислоты **2** и тионила составляло 1:1.44. Хлорангидрид **3** выделен с выходом 93%. Деалкилирования диэтоксифосфорильной группы выделяющимся в ходе реакции хлористым водородом не наблюдали (схема 1). Соединения **2** и **3** являются смесями диастереомеров, разделить которые нам не удалось. Их спектры ЯМР сильно перекрываются, а многие сигналы совпадают, поэтому получить спектральные характеристики индивидуальных соединений оказалось невозможным.

Хлорангидрид **3** использован нами для ацилирования эфиров глицина, α - и β -аланина. Реакцию

Схема 2.



проводили по одной и той же методике в ацетонитриле при комнатной температуре при эквимольном соотношении хлорангидрида и гидрохлорида эфира в присутствии 2 молей триэтиламина. Выход эфира ацилглицина **4** составил 47% (схема 2). В его спектре ЯМР 1H наблюдалось удвоение сигналов протонов H^4 [4.31 ($J_{H^4H^5}$ 1.6, J_{PH} 23.6 Гц) и 4.33 м. д. ($J_{H^4H^5}$ 2.0ц, J_{PH} 23.6 Гц)], слабopольного сигнала протона H^7 [3.96 (J_{AB} 16.2, J_{PH} 6.4 Гц) и 3.97 м. д. (J_{AB} 16.2, J_{PH} 6.4 Гц)] и протонов метиленовой группы глицина [3.87 (J_{HH} 4.8 Гц) и 3.91 м. д. (J_{HH} 4.8 Гц)]. Во всех случаях соотношение интенсивностей сигналов равно 1:1. Возможно, что эти сигналы характеризуют разные диастереомеры. В углеродном спектре каждому ядру углерода соответствовал единственный сигнал.

Выход эфира ацилированного α -аланина **5** составил 33%. В его спектре ЯМР ^{31}P присутствуют два сигнала ядра фосфора при 25.23 и 25.49 м. д. с соотношением интенсивностей 1:1. В спектрах ЯМР 1H и ^{13}C также наблюдается удвоение всех сигналов. Соотношение интенсивностей в каждой паре сигналов также равно 1:1, поэтому приписать эти сигналы тому или иному соединению (диастереомеру или устойчивому конформеру) не удастся. Единственное исключение составляют сигналы протонов H_A^7 и H_B^7 . Они образуют две АВХ-системы, в которых константы J_{AB} равны 16.0 и 15.6 Гц, что позволяет однозначно отнести каждую пару дублетов дублетов.

Выход эфира ацилированного β -аланина **6** составил 18% (схема 2). Удвоения сигналов в спектрах ЯМР в этом случае не наблюдалось. В спектре ЯМР 1H все сигналы уширены, что свидетельствует о быстром обмене между конформациями в растворе.

Интересно, что при гидролизе эфироида **4** спиртовым раствором гидроксида калия селективность исчезает: помимо омыления сложноэфирной группы происходит расщепление связи P–C, и в спектре ЯМР ^{31}P появляются сигналы фосфатов в области 0÷–1 м. д. Таким образом, используя производные природных аминокислот, можно повысить биодоступность фосфорилированных 7H-тиопирано[3,4-*b*]фуранов, что является очень ценным для изучения их биологической активности.

Другим вариантом повышения биодоступности может быть введение остатка N-замещенной мочевины. Ключевым соединением в этом случае является изоцианат **7**, который может быть получен путем перегруппировки Курциуса из соответствующего ацилазида **8**. Разработка этого направления стала следующим шагом в нашей работе.

Оказалось, что широко применяемая методика получения ацилазидов из кислот с использованием этилацилкарбоната в качестве переносчика ацильного остатка [21] в данном случае неприемлема из-за высокой склонности смешанного ангидрида к гидролизу. Из реакционной массы

Схема 3.

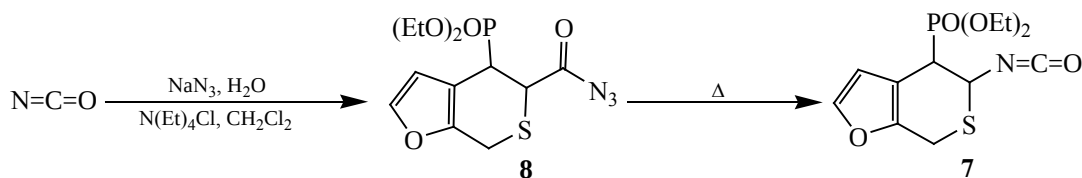
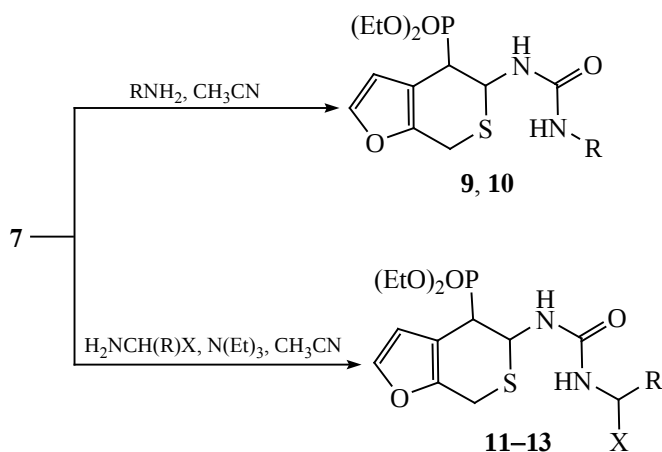


Схема 4.



R = CH₂CH(CH₃)₂ (**9**), CH₂CH₂OH (**10**); R = H, X = CO₂Et (**11**), CH₂CO₂Me (**13**); R = CH₃, X = CO₂Me (**12**).

была выделена только исходная кислота **2**. Тогда было решено исходя из хлорангидрида **3** провести процесс замещения хлора на азидогруппу в двухфазной системе хлористый метилен–насыщенный водный раствор азидата натрия при комнатной температуре с использованием в качестве переносчика азид-иона хлорида тетраэтиламмония. Реакция продолжалась в течение 9 ч, ацилазид **8** выделен с выходом 81% (схема 3). Это соединение вступает в перегруппировку Курциуса очень легко. Примесь изоцианата **7** становится заметной в спектре ЯМР ¹H при стоянии раствора азидата **8** в хлористом метиле в течение 5–6 ч при комнатной температуре. При нагревании в толуоле при 90°C выделение азота завершается в течение 3–4 мин. Продукт **7** получен с количественным выходом.

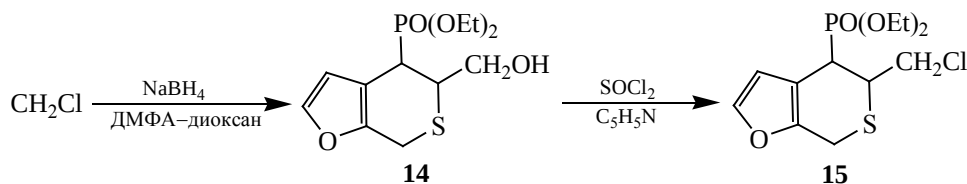
Присоединение аминов к изоцианатам – общий метод синтеза дизамещенных несимметричных мочевины. Наибольший интерес для биологии представляют производные этаноламина [22], глицина [23, 24], α- и β-аланина [25]. Мы решили использо-

вать изоцианат **7** как исходное соединение в этих синтезах.

В качестве модельной реакции выбрано взаимодействие изоцианата **7** с изобутиламином. Процесс проводили в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 8 ч при эквимольном соотношении реагентов. Изобутилмочевина **9** выделена с выходом 93% (схема 4). В спектре ЯМР ¹H этого соединения наблюдалось удвоение сигналов протонов изобутильного фрагмента, протона H⁵ 7H-тиопирано[3,4-*b*]фуранов и протона группы NH, связанной с гетероциклическим фрагментом. Сигнал протона второй NH-группы уширен, удвоение его не прослеживалось. Соотношение интенсивностей во всех случаях равно 1:0.7. В спектре ЯМР ¹³C удвоение сигналов отмечено для ядер изобутильного фрагмента. В спектре ЯМР ЯМР ³¹P регистрировался один сигнал ядра фосфора.

Попытка провести реакцию с соединением **7** пирролидин показала, что при комнатной темпера-

Схема 5.



туре процесс не идет, а при 40–50°C в спектре ЯМР появляются множественные сигналы фосфора, что свидетельствует о превращениях по фосфонатной группе и разрыве связи Р–С. Индивидуальные соединения в этом случае выделить не удалось.

Реакцию с моноэтаноламином проводили так же, как и с изобутиламином. Выход гидроксиэтилмочевины **10** составил 80%. В реакциях эфиров аминокислот для выделения их из гидрохлоридов добавляли 1 экв. триэтиламина, после чего взаимодействие с изоцианатом **7** проводили аналогично. Выход уреидоэфиров уменьшался от производного глицина **11** (68%) к продукту присоединения α-аланина **12** (56%) и далее β-аланина **13** (36%). Из приведенных данных следует, что как в случае ациламинокислот **4–6**, так и в случае уреидов **11–13** с увеличением основности аминогруппы выход целевого продукта уменьшается. Скорее всего, причиной этого является равновесие между гидрохлоридами эфира аминокислоты и триэтиламина, которое с увеличением основности амина приводит к уменьшению доли свободного эфира.

Хлорангидрид **3** восстанавливали избытком боргидридом натрия в смеси ДМФА и диоксана до соответствующего спирта **14** с выходом 80% по методике [26]. Действием хлористого тионила в этилацетате при комнатной температуре последний превращен в хлорид **15** с выходом 62% (схема 5).

Соединение **15** вводили в реакции нуклеофильного замещения с ионными нуклеофилами, такими как азид, тиоцианат и иодид (схема 6). Реакции с азидом натрия и тиоцианатом калия проводили по одной и той же методике в ацетонитриле при 80°C при двукратном избытке нуклеофила в присутствии 5 мол% иодида калия. Выход азиды **16** составил 46%. В аналогичных условиях тиоцианат-ион проявлял себя как S-нуклеофил, тиоциа-

нат **17** синтезирован с выходом также 46%. Протоны метиленовой группы в обоих соединениях становятся неэквивалентными, их сигнал в спектрах ЯМР ^1H представляет собой два дублета дублетов с разными константами расщепления $J_{\text{H}^5\text{H}^5}$ и $J_{\text{H}^5\text{P}^5}$ и общей константой J_{AB} . Расщепление от ядра фосфора в спектрах не наблюдается.

Реакцию Финкельштейна с участием соединения **15** проводили в ацетоне в присутствии двукратного избытка иодида натрия при 65°C в течение 7 ч. Выход иодида **18** составил 56%. Он стабилен к действию света. В его спектре ЯМР ^1H сигнал протонов метиленовой группы также представляет собой два дублета дублетов при 3.55 (J_{AB} 10.6, $J_{\text{H}^5\text{H}^5}$ 4.0 Гц) и 3.57 м. д. (J_{AB} 10.6, $J_{\text{H}^5\text{H}^5}$ 4.0 Гц). Как следует из этих данных, константа взаимодействия с протоном H^5 у обоих протонов равна. Поскольку вицинальная константа спин-спиновой взаимодействия при прочих равных условиях зависит от величины двугранного угла между плоскостями, в которых лежат СН-связи [27], можно отметить, что изменение объема заместителя в метиленовой группе заметно сказывается на геометрии этого фрагмента. Гидроксильная группа и хлор в соединениях **14**, **15** не препятствует свободному вращению вокруг связи С–С. Сходные по размерам линейные азидная и тиоцианатная группы создают заметные стерические препятствия, причем разворот фрагмента CH_2X приводит к тому, что двугранные углы между плоскостями, в которых лежат связи С– H^5 и С– $\text{H}^{2\text{A},2\text{B}}$ становятся разными. Напротив, атом иода, который можно приближенно представить, как сферу с радиусом, существенно большим, чем у водорода, располагается так, чтобы двугранные углы были одинаковы.

Соединения **16** и **17** представляют интерес как реагенты для клик-химии и диполярного цикло-

Схема 6.

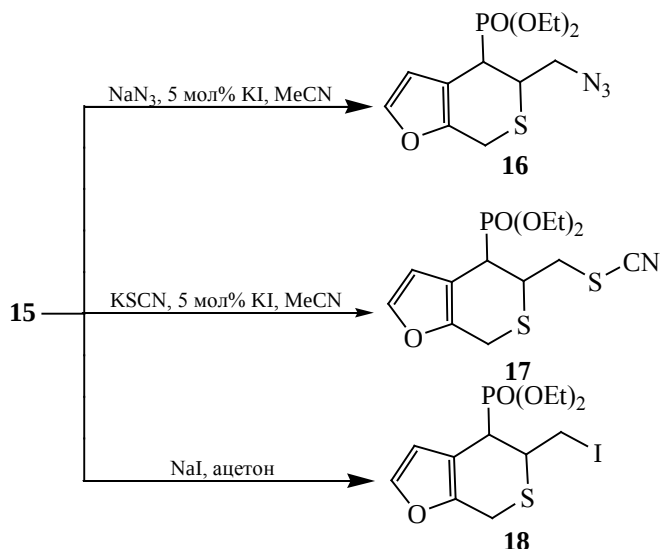
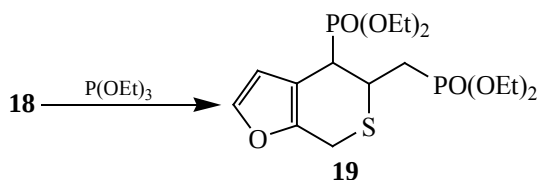


Схема 7.



присоединения, иодид **18** – как алкилирующий агент.

Иодид **18** фосфорилировали в условиях реакции Арбузова триэтилфосфитом. Это соединение реагирует в гораздо более жестких условиях, чем галогенметильные производные фурана. Выделение иодистого этила начинается при 150°C и продолжается в течение 2 ч. При этом температуру реакционной массы постепенно поднимали со 150 до 165°C. Дифосфонат **19** выделен с выходом 99% (схема 7). В его спектре ЯМР ^{31}P сигнал ядра фосфора P^4 наблюдается при 24.84 м. д., сигнал ядра PCH_2 – при 22.81 м. д. Константа спин-спинового взаимодействия между ними $^4J_{\text{PP}}$ составила 12.1 Гц. В спектре ЯМР ^1H все сигналы уширены. Можно предположить, что в растворе происходит быстрый обмен в шкале времени ЯМР.

В дигидротиопирановом ряду фосфорилированные альдегиды неизвестны. В то же время, они являются ценными исходными соединениями для дальнейшей модификации периферийной части изучаемой платформы. Поэтому нами было изучено окисление спирта **14** двумя мягкими окислителями – смесью ДМСО и уксусного ангидрида [28] и реактивом Коллинза, ранее успешно использованного нами для окисления фосфонметилированных спиртов в фурановом ряду [29].

Окисление спирта **14** смесью ДМСО и уксусного ангидрида проводили при комнатной температуре в течение 2 недель. Оказалось, что при этом образуется сложная смесь продуктов реакции. В спектре ЯМР ^{31}P выделенного из реакционной массы препарата появляются 4 сигнала в интервале 25.6–24.0 м. д. Сигналы протона и карбонильного углерода альдегидной группы в спектрах ЯМР не

Схема 8.

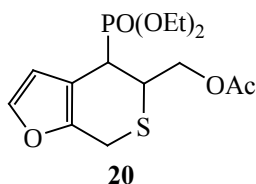
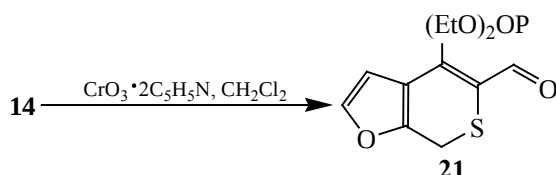


Схема 9.



фиксируются. Таким образом, основные реакции в этой системе протекают по фосфонатной группе. Возможно также одновременное ацетилирование спирта, однако выделить ацетат **20** (схема 8) или зафиксировать его спектрально не удалось.

Окисление спирта **14** реактивом Коллинза проводили при комнатной температуре и шестикратном избытке комплекса двуокиси хрома с пиридином. Оказалось, что при этом происходит не только окисление гидроксиметильной группы до формильной, но и дегидрирование дигидротиопиранового кольца. Альдегид **21** выделен с выходом 25% (схема 9).

Таким образом, селективный гидролиз этил-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоксилата делает возможным проведение большинства характерных реакций по карбоксильной группе дигидротиопиранового фрагмента. Установлено, что биодоступность 4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуранов можно повысить путем получения амидов или уреидов аминокислот. Восстановление хлорангидридной группы до спиртовой позволяет в дальнейшем вводить в положение 5 4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуранов разнообразные функциональные группы с помощью реакций нуклеофильного замещения. Окисление спирта **14** реактивом Коллинза открывает путь к новому типу соединений – 7H-тиопирано[3,4-b]фуранам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P регистрировали на приборе Bruker AVANCE-400 (400.13, 100.16 и 161.97 МГц соответственно). Масс-спектры высокого разрешения снимали на масс-спектрометре Bruker MicrOTOF.

4-(Диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоновая кислота (**2**).

К раствору 0.50 г (8.97 ммоль) гидроксида калия в 5 мл этанола прибавляли при перемешивании раствор 2.08 г (5.98 ммоль) этил-4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоксилата **1** в 10 мл этанола. Полученную смесь перемешивали 10 ч при кипячении, затем отгоняли этанол. Остаток растворяли в 15 мл воды, промывали 5 мл этилацетата, подкисляли соляной кислотой до pH 1–2 и насыщали хлористым натрием. Полученную смесь экстрагировали хлористым метиленом (4×10 мл), промывали 5 мл воды, 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C. Выход 1.22 г (3.81 ммоль, 64%), светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.30–1.36 м (6H, CH_3 -фосфонат), 3.55 д. д (1H, H^7_{A} , J_{AB} 16.0, J_{PA} 3.8 Гц), 3.78–3.88 м (1H, H^7_{B}), 3.85 д. д (1H, H^4 , $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 3.6, J_{PH} 22.0 Гц), 4.05–4.17 м (5H, CH_2O -фосфонат, H^5), 6.46 д (1H, H^3 , J_{HH} 1.4 Гц), 7.26 д (1H, H^2 , J_{HH} 1.4 Гц), 10.04 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.29 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 22.12 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 36.13 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 143.7 Гц), 40.52 д (C^5 , $^2J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 63.08 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 63.83 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1 Гц), 111.37 уш. с (C^3), 111.92 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.2 Гц), 140.26 (C^2), 145.76 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 172.19 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{PC}}$ 16.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 24.52 м. д.

Хлорангидрид 4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоновой кислоты (**3**).

К раствору 1.22 г (3.81 ммоль) кислоты **2** в 12 мл бензола прибавляли 0.4 мл (5.49 ммоль) хлористого тионила и 3 капли ДМФА. Полученную смесь кипятили при перемешивании 8 ч, отгоняли летучие вещества, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C. Выход 1.20 г (3.55 ммоль, 93%), коричневое сиропообраз-

ное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.28–1.37 м (6H, CH_3 -фосфонат), 3.60 д. д (1H, H^7_{A} , J_{AB} 16.0, J_{PA} 3.4 Гц), 3.77–3.83 м (1H, H^7_{B}), 3.80 д. д (1H, H^4 , $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 2.0, J_{PH} 22.8 Гц), 4.07–4.18 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.46 д. д (1H, H^4 , $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 2.0, J_{PH} 11.6 Гц), 6.47 д (1H, H^3 , J_{HH} 1.8 Гц), 7.31 д (1H, H^2 , J_{HH} 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.12 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 21.74 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 36.12 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 144.5 Гц), 51.14 д (C^5 , $^2J_{\text{PC}}$ 1.6 Гц), 63.04 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 63.37 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 111.15 д (C^3 , $^3J_{\text{PC}}$ 1.2 Гц), 111.36 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 140.84 (C^2), 144.66 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 170.24 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{PC}}$ 22.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.18 м. д.

Ацилирование эфиров аминокислот хлорангидридом 3. К суспензии 5 ммоль гидрохлорида этилового эфира глицина или метилового эфира α -L- или β -аланина в 10 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 10 ммоль триэтиламина. Полученную смесь перемешивали 30 мин и прибавляли по каплям при комнатной температуре раствор 5 ммоль хлорангидрида **3** в 4 мл ацетонитрила. Реакционную массу перемешивали 5 ч и оставляли на ночь. Отфильтровывали выпавший гидрохлорид триэтиламина, фильтрат упаривали и растворяли в 30 мл хлористого метилена. Полученный раствор промывали водой (2×5 мл), 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C.

Этил-[4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбонил]глицинат (4). Выход 47%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24–1.36 м (9H, CH_3 -фосфонат, CH_3 -эфир), 3.49 д. д (1H, H^7_{A} , J_{AB} 16.2, J_{PA} 3.6 Гц), 3.87 д (1H, CH_2 -глицин, J_{HH} 4.8 Гц), 3.91 д (1H, CH_2 -глицин, J_{HH} 4.8 Гц), 3.96 д. д (0.5H, H^7_{B} , J_{AB} 16.2, J_{PA} 6.4 Гц), 3.97 д. д (0.5H, H^7_{B} , J_{AB} 16.2, J_{PA} 6.4 Гц), 4.07–4.15 м (5H, CH_2O -фосфонат, H^5), 4.31 д. д (0.5H, H^4 , $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 1.6, J_{PH} 23.6 Гц), 4.33 д. д (0.5H, H^4 , $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 2.0, J_{PH} 23.6 Гц), 6.43 д (1H, H^3 , J_{HH} 1.6 Гц), 6.87 т (1H, NH , J_{HH} 4.8 Гц), 7.25 д (1H, H^2 , J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.11 (CH_3 -эфир), 16.13 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 21.60 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц), 34.39 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 146.5 Гц), 41.82 уш. с (C^5), 41.93 (CH_2 -глицин), 61.59 (CH_2O -

эфир), 62.38 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 62.80 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 111.55 уш. с (C^3), 112.70 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 140.51 (C^2), 144.72 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 168.69 д ($\text{C}=\text{O}$ -амид, $^3J_{\text{PC}}$ 16.6 Гц), 169.62 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 25.28 м. д.

Метил-[4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбонил]-аланинат (5). Выход 33%, желто-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.25–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 1.39 д (1.5H, CH_3 -аланин, J_{HH} 7.2 Гц), 1.42 д (1.5H, CH_3 -аланин, J_{HH} 7.2 Гц), 3.48 д. д (0.5H, H^7_{A} , J_{AB} 16.0, J_{PA} 4.0 Гц), 3.51 д. д (0.5H, H^7_{A} , J_{AB} 15.6, J_{PA} 4.0 Гц), 3.71 с (1.5H, CH_3O -аланин), 3.74 с (1.5H, CH_3O -аланин), 3.97 д. д (0.5H, H^7_{B} , J_{AB} 15.6, J_{PA} 2.0 Гц), 3.99 д. д (0.5H, H^7_{B} , J_{AB} 16.0, J_{PA} 2.0 Гц), 4.05–4.15 м (5H, CH_2O -фосфонат, H^5), 4.25 уш. д (0.5H, H^4 , J_{PH} 20.8 Гц), 4.31 уш. д (0.5H, H^4 , J_{PH} 20.8 Гц), 4.50 уш. д (0.5H, CH -аланин), 4.56 уш. д (0.5H, CH -аланин), 6.42 д (0.5H, H^3 , J_{HH} 1.6 Гц), 6.44 д (0.5H, H^3 , J_{HH} 1.6 Гц), 7.25 д (0.5H, H^2 , J_{HH} 1.6 Гц), 7.26 д (0.5H, H^2 , J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.34 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 16.47 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц), 18.20 (CH_3 -аланин), 18.31 (CH_3 -аланин), 21.52 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 21.66 д (C^7 , $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц), 34.27 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 146.4 Гц), 34.42 д (C^4 , $^1J_{\text{PC}}$ 146.4 Гц), 41.66 д (C^5 , $^2J_{\text{PC}}$ 1.3 Гц), 41.77 уш. с (C^5), 48.55 (CH -аланин), 48.80 (CH -аланин), 52.51 (CH_3O -аланин), 62.82 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 62.87 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 111.53 уш. с (C^3), 111.59 уш. с (C^3), 112.64 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 112.80 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 140.48 уш. с (C^2), 140.54 уш. с (C^2), 144.60 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 144.80 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.5 Гц), 167.97 д ($\text{C}=\text{O}$ -амид, $^3J_{\text{PC}}$ 16.6 Гц), 160.00 д ($\text{C}=\text{O}$ -амид, $^3J_{\text{PC}}$ 16.3 Гц), 172.98 ($\text{C}=\text{O}$ -аланин), 173.24 ($\text{C}=\text{O}$ -аланин). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 25.23, 25.49 (1:1).

Метил-[4-(диэтоксифосфорил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-5-карбоксамидо]пропаноат (6). Выход 18%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.22–1.30 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.48 уш. с (2H, CH_2 -аланин), 3.43–3.52 м (3H, CH_2N , H^7_{A}), 3.64 с (CH_3O -аланин), 3.71 д. д (1H, H^7_{B} , J_{AB} 16.0, J_{PA} 5.4 Гц), 3.97–4.09 м (5H, CH_2O -фосфонат, H^5), 4.27 д (1H, H^4 , J_{PH} 23.6 Гц), 6.40 уш. с (1H, H^3),

7.22 уш. с (1H, H²) 7.72 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.38 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.4 Гц), 16.43 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.1 Гц), 21.53 д (C⁷, ⁴J_{PC} 1.8 Гц), 33.60 (CH₂-аланин), 34.51 д (C⁴, ¹J_{PC} 145.9 Гц), 35.74 (CH₂N), 41.86 уш. с (C⁵), 51.84 (CH₃O-эфир), 62.32 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.8 Гц), 62.78 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.6 Гц), 111.59 уш. с (C³), 112.76 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 7.6 Гц), 140.46 (C²), 144.61 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 10.5 Гц), 168.21 д (C=O-амид, ³J_{PC} 15.8 Гц), 172.75 (C=O-эфир). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 25.45 м. д.

Диэтил-[5-(азидокарбонил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (8).

К раствору 5 г (76.9 ммоль) азида натрия в 13 мл воды при перемешивании приливали раствор 2.83 г (8.36 ммоль) хлорангидрида **2** в 40 мл хлористого метилена. После этого добавляли 1 г (6.00 ммоль) хлорида тетраэтиламония и образовавшуюся смесь перемешивали 9 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, промывали водой (2×10 мл), 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Через 3 ч высушенный раствор упаривали при комнатной температуре, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 15°C. Выход 2.35 г (6.81 ммоль, 81%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.28–1.36 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.53 д. д (0.5H, H⁷_A, J_{AB} 16.0, J_{PA} 3.8 Гц), 3.69 д. д (0.5H, H⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 4.4 Гц), 3.80–3.89 м (2H, H⁴ + H⁷_B), 4.07–4.18 м (5H, CH₂O-фосфонат, H⁵), 6.49 уш. с (1H, H³), 7.30 уш. с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.37 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.6 Гц), 16.39 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.7 Гц), 22.05 д (C⁷, ⁴J_{PC} 2.1 Гц), 35.63 д (C⁴, ¹J_{PC} 143.7 Гц), 42.15 д (C⁵, ²J_{PC} 1.7 Гц), 62.75 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.8 Гц), 62.98 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 7.0 Гц), 111.32 д (C³, ³J_{PC} 1.1 Гц), 112.00 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 8.1 Гц), 140.54 (C²), 145.14 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 10.7 Гц), 176.97 д (C=O, ³J_{PC} 16.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 23.43 м. д.

Диэтил-[5-(изоцианато)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (7). Раствор 2.35 г (6.81 ммоль) азида **8** в 10 мл толуола нагревали при перемешивании при 90°C 5 мин до прекращения выделения газа, отгоняли толуол, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C. Выход 2.16 г (6.81 ммоль, 100%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃),

δ, м. д.: 1.23–1.32 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.47 д. д (0.5H, H⁴, J_{HH} 1.6, J_{PH} 24.4 Гц), 3.51 д. д (0.5H, H⁴, J_{HH} 1.6, J_{PH} 24.0 Гц), 3.62 д. д (0.5H, H⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 2.0 Гц), 3.65 д. д (0.5H, H⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 4.0 Гц), 3.86 д. д (1H, H⁷_B, J_{AB} 16.4, J_{PB} 2.0 Гц), 4.00–4.09 м (4H, CH₂O-фосфонат), 5.23 д. д (1H, H⁵, J_{HH} 1.6, J_{PH} 8.8 Гц), 6.39 уш. с (0.5H, H³), 6.42 уш. с (0.5H, H³), 7.27 уш. с (0.5H, H²), 7.33 уш. с (0.5H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.3 Гц), 16.37 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 4.9 Гц), 20.53 д (C⁷, ⁴J_{PC} 2.5 Гц), 41.00 д (C⁴, ¹J_{PC} 142.5 Гц), 43.62 д (C⁴, ¹J_{PC} 143.0 Гц), 52.05 д (C⁵, ²J_{PC} 4.2 Гц), 63.25 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.9 Гц), 63.54 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.9 Гц), 110.61 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 8.2 Гц), 111.52 уш. с (C³), 111.83 уш. с (C³), 125.80 д (N=C=O, ⁴J_{PC} 2.3 Гц), 140.84 (C²), 141.17 (C²), 144.26 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 9.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 20.56 м. д.

Присоединение аминов и эфиров аминокислот к изоцианату 7. К раствору 4 ммоль амина в 8 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании раствор 4 ммоль изоцианата **7** в 5 мл ацетонитрила. В случае гидрохлоридов эфиров аминокислот перед прибавлением изоцианата добавляли 4 ммоль триэтиламина и перемешивали 30 мин. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в 20 мл хлористого метилена, промывали 5 мл воды, 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C.

Диэтил-[5-(3-изобутилуридо)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (9). Выход 93%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.85 д (3.5H, CH₃-изобутил, J_{HH} 6.8 Гц), 1.00 д (2.5H, CH₃-изобутил, J_{HH} 6.8 Гц), 1.28 т (3.5H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.33 т (2.5H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.68 уш. м (1H, CH-изобутил, J_{HH} 6.8 Гц), 2.70 уш. т (0.8H, CH₂-изобутил, J_{HH} 6.4, J_{HH} 6.4 Гц), 2.93 уш. т (1.2H, CH₂-изобутил, J_{HH} 6.4, J_{NH} 6.4 Гц), 3.54 уш. д (1H, H⁴, J_{PH} 24.0 Гц), 3.59 д. д (1H, H⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 4.2 Гц), 3.92 д. д (1H, H⁷_B, J_{AB} 16.4, J_{PB} 6.0 Гц), 4.00–4.12 м (4H, CH₂O-фосфонат), 5.46 д. д (0.6H, H⁵, J_{HH} 2.0, J_{PH} 8.8, J_{NH} 8.8 Гц), 5.84 уш. д. д (0.4H, H⁵, J_{PH} 5.6, J_{NH} 5.6 Гц), 6.38 уш. д (0.4H,

НН-тиопиран, $J_{\text{НН}}$ 5.6 Гц), 6.39 уш. с (1Н, Н³), 6.44 уш. д (0.6Н, НН-тиопиран, $J_{\text{НН}}$ 8.8 Гц), 6.66 уш. с (1Н, НН-изобутил), 7.28 уш. с (1, Н²). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: общие сигналы, 16.36 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.7 Гц), 16.40 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.6 Гц), 20.41 д (C⁷, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 41.95 д (C⁴, $^1J_{\text{PC}}$ 140.7 Гц), 48.80 д (C⁵, $^2J_{\text{PC}}$ 1.1 Гц), 62.71 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.2 Гц), 62.96 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 110.44 д (C⁴-фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 111.86 уш. с (C³), 140.62 (C²), 145.84 (C⁵-фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.2 Гц), 157.32 (C=O); основной изомер, 20.14 (CH₃-изобутил), 28.92 (CH-изобутил), 47.54 (CH₂-изобутил); минорный изомер, 19.94 (CH₃-изобутил), 27.42 (CH-изобутил), 47.40 (CH₂-изобутил). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.57 м. д.

Диэтил-[5-(2-гидроксиэтилуреидо)-4,7-дигидро-5Н-тиопирано[3,4-*b*]фуран-4-ил]фосфонат (10). Выход 80%, светло-коричневое стекловидное вещество. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 1.15–1.26 м (6Н, CH₃-фосфонат), 3.34–3.40 м (3Н, CH₂N + Н⁷_A), 3.56 уш. т (2Н, CH₂ОН, $J_{\text{НН}}$ 5.0 Гц), 3.72 д. д (0.5Н, Н⁷_B, J_{AB} 16.2, J_{PB} 5.0 Гц), 3.81 д. д (0.5Н, Н⁷_B, J_{AB} 17.2, J_{PB} 6.6 Гц), 3.95–4.06 м (5Н, CH₂O-фосфонат + Н⁴), 5.39 д. д. д (1Н, Н⁵, $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 1.6, J_{PH} 9.6, $J_{\text{НН}}$ 9.6 Гц), 6.02 уш. т (1Н, НН-этанолмин, $J_{\text{НН}}$ 5.2 Гц), 6.40 уш. с (1Н, Н³), 6.88 уш. д (1Н, НН-тиопиран, $J_{\text{НН}}$ 9.6 Гц), 7.59 уш. с (1Н, Н²). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 16.96 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.2 Гц), 20.07 уш. с (C⁷), 42.06 д (C⁴, $^1J_{\text{PC}}$ 139.2 Гц), 42.34 (CH₂N), 48.48 д (C⁵, $^2J_{\text{PC}}$ 1.1 Гц), 60.93 (CH₂ОН), 62.17 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 62.66 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 112.14 д (C⁴-фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 112.35 уш. с (C³), 141.31 (C²), 145.92 д (C⁵-фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.6 Гц), 156.64 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($\text{DMSO}-d_6$): δ_{P} 22.60 м. д. Масс-спектр (ESI), m/z : 401.0844 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₄H₂₃N₂O₆PSNa: 401.0844).

Этил-{[4-(диэтоксифосфорил)-5Н-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-ил]карбамоил}глицинат (11). Выход 68%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.23–1.30 м (6Н, CH₃-фосфонат), 1.33 т (3Н, CH₃-эфир, $J_{\text{НН}}$ 7.2 Гц), 3.60 д. д (1Н, Н⁷_A, J_{AB} 16.0, J_{PA} 4.2 Гц), 3.86 д. д (1Н, Н⁷_B, J_{AB} 16.0, J_{PB} 4.2 Гц), 3.91 д. д (1Н, NCH₂A, J_{AB} 8.8, J_{HA} 5.2 Гц), 3.98–4.24 м (8Н, CH₂O-фосфонат + CH₂O-эфир + NCH₂B + Н⁴), 5.48 д. д. д (1Н, Н⁵, $J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 1.6, J_{PH} 8.8, $J_{\text{НН}}$ 8.8 Гц), 5.91 уш. т (1Н, НН-глицин, $J_{\text{НН}}$ 5.2 Гц), 6.24 уш. д (1Н,

НН-тиопиран, $J_{\text{НН}}$ 8.8 Гц), 6.40 уш. д (1Н, Н³, $J_{\text{НН}}$ 1.6 Гц), 7.27 уш. д (1Н, Н², $J_{\text{НН}}$ 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.14 (CH₃-эфир), 16.35 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.7 Гц), 16.40 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.7 Гц), 20.07 д (C⁷, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 41.78 д (C⁴, $^1J_{\text{PC}}$ 141.8 Гц), 41.91 (CH₂N), 49.04 д (C⁵, $^2J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 61.20 (CH₂O-эфир), 62.76 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 62.79 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.8 Гц), 111.52 д (C⁴-фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 7.8 Гц), 111.99 уш. с (C³), 140.60 (C²), 145.79 д (C⁵-фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.1 Гц), 156.41 (C=O-карбамоил), 171.18 (C=O-эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 22.02 м. д. Масс-спектр (ESI), m/z : 443.1011 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₅N₂O₇PSNa: 443.1012).

Метил-{[4-(диэтоксифосфорил)-5Н-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-ил]карбамоил}аланинат (12). Выход 56%, светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.26–1.36 м (9Н, CH₃-фосфонат, CH₃-аланин), 3.45 д (0.5Н, Н⁴, J_{PH} 24.4 Гц), 3.46 д (0.5Н, Н⁴, J_{PH} 24.4 Гц), 3.61 д. д (0.5Н, Н⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 2.8 Гц), 3.62 д. д (0.5Н, Н⁷_A, J_{AB} 16.0, J_{PA} 3.2 Гц), 3.67 с (3Н, CH₃O-эфир), 3.98–4.04 м (1Н, Н⁷_B), 4.12 д. к (4Н, CH₂O-фосфонат, $J_{\text{НН}}$ 7.2, J_{PH} 14.0 Гц), 4.38–4.51 м (1Н, CH-аланин), 5.46–5.62 м (1Н, Н⁵), 5.81 уш. д (0.5Н, НН-аланин, $J_{\text{НН}}$ 7.0 Гц), 5.87 уш. д (0.5Н, НН-аланин, $J_{\text{НН}}$ 7.6 Гц), 5.93–6.07 м (1Н, НН-тиопиран), 6.40 уш. с (0.5Н, Н³), 6.42 уш. с (0.5Н, Н³), 7.28 уш. с (1Н, Н²). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 16.37 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.6 Гц), 16.42 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.7 Гц), 18.80 (CH₃-аланин), 18.94 (CH₃-аланин), 20.39 д (C⁷, $^4J_{\text{PC}}$ 1.1 Гц), 20.39 д (C⁷, $^4J_{\text{PC}}$ 1.4 Гц), 41.85 д (C⁴, $^1J_{\text{PC}}$ 141.7 Гц), 48.57 (C⁵), 52.29 (CH-аланин + CH₃O-эфир), 62.80 д (CH₂O-фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 111.48 д (C⁴-фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц), 111.95 уш. с (C³), 140.68 уш. с (C²), 140.71 д (C², $^4J_{\text{PC}}$ 1.6 Гц), 145.65 уш. д (C⁵-фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.9 Гц), 155.84 (C=O-карбамоил), 155.85 (C=O-карбамоил), 174.59 (C=O-эфир). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 21.90, 22.01 (1:1).

Метил-{[4-(диэтоксифосфорил)-5Н-тиопирано[3,4-*b*]фуран-5-ил]уреидо}пропаноат (13). Выход 36%, желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24–1.33 м (6Н, CH₃-фосфонат), 2.46–2.51 м (2Н, CH₂-CO), 3.38–3.46 м (1Н, Н⁴), 3.53 д. д (1Н, Н⁷_A, J_{AB} 16.8, J_{PA} 3.6 Гц), 3.60 с (3Н, CH₃O-эфир), 3.65–3.68 м (2Н, NCH₂), 3.94–4.11 м (5Н, CH₂O-фосфонат + Н⁷_B),

5.48 уш. д. д (1H, H⁵, J_{PH} 10.8, J_{HH} 10.0 Гц), 5.82 уш. с (1H, NH-пропаноат), 6.30–6.37 м (1H, NH-тиопиран), 6.39 уш. с (0.5H, H³), 6.43 уш. с (0.5H, H³), 7.20 уш. с (0.5H, H²), 7.24 уш. с (0.5H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.23 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.6 Гц), 16.35 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.7 Гц), 20.37 д (C⁷, ⁴J_{PC} 2.2 Гц), 31.90 (CH₂CO), 36.99 (NCH₂), 41.75 д (C⁴, ¹J_{PC} 141.2 Гц), 48.98 д (C⁵, ²J_{PC} 2.8 Гц), 51.61 (CH₃O-эфир), 62.71 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 7.0 Гц), 111.58 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 6.9 Гц), 111.95 уш. с (C³), 140.52 уш. с (C²), 145.63 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 11.2 Гц), 156.60 (C=O-карбамоил), 173.11 (C=O-эфир). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 22.08 м. д.

Диэтил-[5-(2-гидроксиметил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (14). К раствору 0.45 г (11.8 ммоль) боргидрида натрия в 10 мл ДМФА при 20–30°C прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1.77 г (5.23 ммоль) хлорангидрида **3** в 20 мл диоксана. Образовавшуюся смесь нагревали при 90°C при перемешивании 8 ч, затем охлаждали и разлагали 10%-ной уксусной кислотой до образования прозрачной гомогенной смеси. Отгоняли растворители до образования обильного осадка, который растворяли в 40 мл воды, насыщали раствор хлоридом натрия и экстрагировали этилацетатом (4×15 мл). Экстракт промывали 8 мл воды, 8 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 40°C. Выход 1.28 г (4.18 ммоль, 80%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.26–1.34 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.42 д. д (1H, H⁷_A, J_{AB} 16.2, J_{PA} 4.4 Гц), 3.52 д (2H, CH₂OH, J_{HH} 7.6 Гц), 3.60 уш. д (1H, H⁴, J_{PH} 26.0 Гц), 3.74 д. д (0.5H, H⁷_B, J_{AB} 16.0, J_{PB} 1.6 Гц), 3.76 д. д (0.5H, H⁷_B, J_{AB} 16.0, J_{PB} 1.6 Гц), 4.04–4.14 м (5H, CH₂O-фосфонат + H⁵), 6.40 д (1H, H³, J_{HH} 1.4 Гц), 7.59 д (1H, H², J_{HH} 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.31 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.4 Гц), 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.5 Гц), 19.56 д (C⁷, ⁴J_{PC} 2.1 Гц), 34.87 д (C⁴, ¹J_{PC} 144.9 Гц), 39.39 д (C⁵, ²J_{PC} 2.8 Гц), 62.24 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.9 Гц), 62.63 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.8 Гц), 62.97 д (CH₂OH, ³J_{PC} 14.5 Гц), 111.34 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 8.6 Гц), 111.83 д (C³, ³J_{PC} 1.3 Гц), 140.50 уш. с (C²), 145.04 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 11.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 26.06 м. д.

Диэтил-[5-(2-хлорметил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (15). К

раствору 1.18 г (3.86 ммоль) спирта **14** и 0.4 мл (4.81 ммоль) пиридина в 25 мл этилацетата прибавляли при перемешивании при комнатной температуре раствор 0.4 мл (5.49 ммоль) хлористого тионила в 5 мл этилацетата. Реакционную массу перемешивали 6 ч, отфильтровывали осадок гидрохлорида пиридина, промывали 5 мл 2%-ной соляной кислоты, 5 мл воды, 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C. Выход 0.78 г (2.39 ммоль, 62%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.30–1.32 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.52 д. д (1H, H⁷_A, J_{AB} 16.4, J_{PA} 4.4 Гц), 3.57 уш. д (2H, CH₂Cl, J_{HH} 7.2 Гц), 3.80 уш. д (1H, H⁴, J_{PH} 23.6 Гц), 3.86 д. т (0.5H, H⁵, J_{HH} 7.2, J_{PH} 3.6 Гц), 3.99 д. т (0.5H, H⁵, J_{HH} 7.2, J_{PH} 2.2 Гц), 4.04–4.12 м (5H, CH₂O-фосфонат + H⁷_B), 6.45 д (1H, H³, J_{HH} 1.6 Гц), 7.32 д (1H, H², J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.33 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.4 Гц), 16.40 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.4 Гц), 19.98 д (C⁷, ⁴J_{PC} 2.5 Гц), 35.27 д (C⁴, ¹J_{PC} 146.1 Гц), 38.68 д (C⁵, ²J_{PC} 2.9 Гц), 46.10 д (CH₂Cl, ³J_{PC} 14.8 Гц), 62.80 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.9 Гц), 63.10 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.8 Гц), 110.91 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 7.6 Гц), 111.95 д (C³, ³J_{PC} 1.8 Гц), 140.92 уш. с (C²), 144.47 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 9.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 24.65 м. д.

Реакции хлорида 15 с азидом натрия и тиоцианатом калия. К раствору 4 ммоль хлорида **15** в 10 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 8 ммоль азид натрия или тиоцианата калия. К полученной смеси прибавляли 0.2 ммоль иодида калия и кипятили при перемешивании 10 ч. Отфильтровывали осадок неорганических солей, упаривали ацетонитрил, остаток растворяли в 20 мл хлористого метилена, промывали его 5 мл воды, 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля, отгоняли хлористый метилен, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C.

Диэтил-[5-(2-азидометил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (16). Выход 46%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24–1.36 м (6H,

CH₃-фосфонат), 3.35 д. д (1H, CH_{2A}-азид, J_{AB} 11.6, J_{AH^5} 8.8 Гц), 3.49 д. д (1H, CH_{2B}-азид, J_{AB} 11.6, J_{BH^5} 1.8 Гц), 3.51 д. д (1H, H⁴, J_{PH} 20.8, $J_{H^4H^5}$ 4.0 Гц), 3.63 д. д (0.5H, H^{7A}, J_{AB} 12.0, J_{PA} 2.0 Гц), 3.65 д. д (0.5H, H^{7A}, J_{AB} 12.0, J_{PA} 2.0 Гц), 3.76–3.81 м (H⁵), 4.01–4.15 м (5H, CH_{2O}-фосфонат + H^{7B}), 6.43 д (1H, H³, J_{HH} 1.6 Гц), 7.29 д (1H, H², J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 16.38 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.1 Гц), 16.44 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 5.9 Гц), 20.03 д (C⁷, $^4J_{PC}$ 2.4 Гц), 36.11 д (C⁴, $^1J_{PC}$ 144.8 Гц), 37.30 д (C⁵, $^2J_{PC}$ 3.4 Гц), 53.92 д (CH₂N₃, $^3J_{PC}$ 13.8 Гц), 62.42 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 7.0 Гц), 62.80 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 7.0 Гц), 111.33 д (C⁴-фуран, $^2J_{PC}$ 8.1 Гц), 111.85 д (C³, $^3J_{PC}$ 1.9 Гц), 140.76 д (C², $^4J_{PC}$ 1.1 Гц), 144.81 д (C⁵-фуран, $^3J_{PC}$ 10.3 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P , м. д.: 24.45.

Диэтил-[5-(2-тиоцианатометил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (17). Выход 46%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.27–1.32 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.16 д. д (1H, CH_{2A}-тиоцианат, J_{AB} 13.2, J_{AH^5} 8.4 Гц), 3.46 д. д (0.5H, CH_{2B}-тиоцианат, J_{AB} 13.2, J_{BH^5} 2.0 Гц), 3.48 д. д (0.5H, CH_{2B}-тиоцианат, J_{AB} 13.2, J_{BH^5} 2.9 Гц), 3.56 д. д (1H, H⁴, J_{PH} 21.2, $J_{H^4H^5}$ 4.2 Гц), 3.63–3.70 м (2H, H⁵ + H^{7A}), 3.79 д. д (0.5H, H^{7B}, J_{AB} 16.4, J_{PB} 2.0 Гц), 3.80 д. д (0.5H, H^{7B}, J_{AB} 16.4, J_{PB} 2.0 Гц), 4.04–4.19 м (4H, CH_{2O}-фосфонат), 6.46 д (1H, H³, J_{HH} 1.6 Гц), 7.32 д (1H, H², J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 16.40 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.2 Гц), 16.46 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.1 Гц), 19.93 д (C⁷, $^4J_{PC}$ 2.3 Гц), 37.98 д (C⁴, $^1J_{PC}$ 145.3 Гц), 37.89 д (C⁵, $^2J_{PC}$ 2.8 Гц), 38.53 д (CH₂S, $^3J_{PC}$ 15.5 Гц), 62.78 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.9 Гц), 62.96 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.9 Гц), 111.00 д (C⁴-фуран, $^2J_{PC}$ 7.9 Гц), 111.46 (SCN), 111.84 д (C³, $^3J_{PC}$ 1.9 Гц), 141.09 (C²), 144.55 д (C⁵-фуран, $^3J_{PC}$ 10.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 23.06 м. д.

Диэтил-[5-(2-иодометил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]фосфонат (18). К раствору 1.30 г (7.00 ммоль) дигидрата иодида натрия в 8 мл ацетона прибавляли раствор 1.14 г (3.50 ммоль) хлорида **15** в 7 мл ацетона. Полученную смесь кипятили при перемешивании 7 ч, отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 15 мл хлороформа, промывали 3 мл воды, 3 мл 5%-ного раствора сульфита натрия, 3 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия.

Высушенный раствор упаривали при комнатной температуре и остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст) 1 ч при 25°C. Выход 0.81 г (1.95 ммоль, 56%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.25–1.35 м (6H, CH₃-фосфонат), 3.55 д. д (1H, CH_{2A}-иодид, J_{AB} 10.6, J_{AH^5} 4.0 Гц), 3.57 д. д (1H, CH_{2B}-иодид, J_{AB} 10.6, J_{BH^5} 4.0 Гц), 3.59 д. д (1H, H^{7A}, J_{AB} 16.0, J_{PA} 4.9 Гц), 3.67 уш. д. т (1H, H⁵, J_{HH} 4.0, J_{PH} 9.6 Гц), 3.79 уш. д (0.5H, H⁴, J_{PH} 23.2 Гц), 3.80 уш. д (0.5H, H⁴, J_{PH} 23.2 Гц), 4.03–4.17 м (5H, CH_{2O}-фосфонат + H^{7B}), 6.45 д (1H, H³, J_{HH} 1.6 Гц), 7.31 д (1H, H², J_{HH} 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 9.97 д (CH₂I, $^3J_{PC}$ 15.4 Гц), 16.40 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.1 Гц), 16.48 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{PC}$ 6.0 Гц), 19.97 д (C⁷, $^4J_{PC}$ 2.5 Гц), 37.96 д (C⁴, $^1J_{PC}$ 144.6 Гц), 38.85 д (C⁵, $^2J_{PC}$ 2.9 Гц), 62.49 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.9 Гц), 62.81 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.8 Гц), 111.23 д (C⁴-фуран, $^2J_{PC}$ 8.0 Гц), 112.03 д (C³, $^3J_{PC}$ 1.3 Гц), 140.87 (C²), 144.31 д (C⁵-фуран, $^3J_{PC}$ 9.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_P 24.14 м. д.

Диэтил-[5-(2-диэтоксифосфорилметил)-4,7-дигидро-5H-тиопирано[3,4-b]фуран-4-ил]-фосфонат (19). Раствор 0.81 г (1.95 ммоль) иодида **18** в 4 мл триэтилфосфита нагревали при перемешивании. При 150°C начиналось выделение иодистого этила, которое продолжалось в течение 2 ч, при этом температура кипения реакционной массы повышалась до 164°C. Остаточный триэтилфосфит и диэтилэтилфосфонат отгоняли в вакууме, фракция с т. кип. 28–54°C при 1 мм рт. ст. В остатке получали 0.73 г (1.93 ммоль, 99%) дифосфоната **19** в виде светло-коричневого сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.27 уш. с (12H, CH₃-фосфонат), 2.27 уш. д (2H, CH₂P J_{PH} 19.6 Гц), 3.15 уш. д (0.5H, H^{7A}, J_{AB} 16.0 Гц), 3.32 уш. д (0.5H, H^{7A}, J_{AB} 16.0 Гц), 3.50–3.59 уш. с (1H, H⁵), 3.91–4.22 м (10H, CH_{2O}-фосфонат + H⁴ + H^{7B}), 6.51 уш. с (1H, H³), 7.31 уш. с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 16.35 уш. с (CH₃-фосфонат), 22.65 уш. с (C⁷), 25.2 д (CH₂P, $^1J_{PC}$ 142.6 Гц), 39.51 д (C⁴, $^1J_{PC}$ 140.2 Гц), 37.37 д. д (C⁵, $^2J_{PC}$ 5.5, $^2J_{PC}$ 10.3 Гц), 62.24 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.2 Гц), 62.30 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 6.0 Гц), 62.44 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 7.2 Гц), 62.59 д (CH_{2O}-фосфонат, $^2J_{PC}$ 7.0 Гц), 118.82 д (C⁴-фуран, $^2J_{PC}$ 12.9 Гц), 111.63 уш. с (C³), 118.82 д (C⁴-фуран, $^2J_{PC}$ 12.9 Гц), 141.54 д (C², $^4J_{PC}$ 3.0 Гц), 142.66 д

(C⁵-фуран, ³J_{PC} 12.9 Гц), 142.79 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 12.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_p, м. д.: 22.81 д (PCN₂, ⁴J_{PP} 12.1 Гц), 24.84 д (P⁴, ⁴J_{PP} 12.1 Гц). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 449.0934 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₆H₂₈O₇P₂SNa: 449.0923).

Диэтил-(5-формил-7H-тиопирано[3,4-*b*]-фуран-4-ил)фосфонат (21). К раствору 4.2 мл (50.5 ммоль) пиридина в 30 мл хлористого метилена прибавляли порциями при перемешивании 2.5 г (25 ммоль) трехоксида хрома при 20°C. Полученную смесь перемешивали до образования красной формы комплекса CrO₃ с 2 молекулами пиридина, затем прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1.28 г (4.18 ммоль) спирта **14** в 5 мл хлористого метилена. Через 15–20 мин из реакционной массы выпадала черная смола. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, декантировали раствор и разбавляли его 200 мл гексана. После осаждения хлопьев окиси хрома реакционную массу фильтровали через тонкий слой силикагеля, фильтрат упаривали, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали раствор 5 мл 5%-ной соляной кислоты, 5 мл воды, 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор упаривали при комнатной температуре и остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при 25°C. Выход 0.32 г (1.06 ммоль, 25%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24–1.40 м (6H, CH₃-фосфонат), 4.08–4.18 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.34 с (2H, CH₂-тиопиран), 6.69 д (1H, H³, J_{HH} 1.6 Гц), 7.65 д (1H, H², J_{HH} 1.6 Гц), 9.66 д (1H, CHO, J_{PH} 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 16.34 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 5.9 Гц), 16.40 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.3 Гц), 24.49 д (C⁷, ⁴J_{PC} 3.1 Гц), 63.14 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.0 Гц), 63.64 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 5.8 Гц), 111.99 д (C³, ³J_{PC} 1.5 Гц), 115.78 д (C⁴-фуран, ²J_{PC} 8.2 Гц), 139.23 д (C⁵, ²J_{PC} 7.8 Гц), 141.06 д (C⁴, ¹J_{PC} 177.3 Гц), 142.99 уш. с (C²), 151.67 д (C⁵-фуран, ³J_{PC} 12.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_p 13.65 м. д.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Певзнер Леонид Маркович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1678-2524>

Петров Михаил Львович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8666-282X>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования Ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета «Методы анализа состава вещества».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России (№ FSEN-2023-0002) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marcaurelle L.A., Comer E., Dandapani S., Duvall J.R., Gerard B., Kesavan S. Lee IV M.D., Liu H., Lowe J.T., Marie J.-C., Carol A. Mulrooney C.A., Bhaumik A. Pandya B.A., Rowley A., Ryba T.D., Byung-Chul Suh, Jingqiang Wei, Young D.W., Akella L.B., Ross N.T., Yan-Ling Zhang, Fass D.M., Reis S.A., Wen-Ning Zhao, Haggarty S.J., Palmer M, Foley M.A. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. N 47. P. 16962. doi 10.1021/ja105119r
2. Reutskaya E., Osipyany A., Sapegin A. Novikov A.S., Krasavin M. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 4. P. 1693. doi 10.1021/acs.joc.8b02805
3. Певзнер Л.М., Островская А.А., Петров М.Л., Степанов А.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 10. С. 1543. doi 10.31857/S0044460X22100079; Pevzner L.M., Ostrovskaya A.A., Petrov M.L., Stepanov A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 10. P. 1919. doi 10.1134/S1070363222100073
4. Певзнер Л.М., Островская А.А., Петров М.Л., Степанов А.В. // ЖОХ. 2023. Т. 93. Вып. 4. С. 561. doi 10.31857/S0044460X2304008X; Pevzner L.M., Ostrovskaya A.A., Petrov M.L., Stepanov A.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 4. P. 827. doi 10.1134/S1070363223040084
5. Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 8. С. 1231. doi 10.31857/S0044460X21080114; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1499. doi 10.1134/S1070363221080119
6. Lawson K.R., McDonald B.P., Mills O.S., Steele R.W., Sutherland J.K., Wear T.J., Brewster A., Marsham P.R. //

- J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1988. N 3. P. 663. doi 10.1039/P19880000663
7. McDonald B.P., Steele R.W., Sutherland J.K., Leslie B.W., Brewster A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1988. N 3. P. 675. doi 10.1039/P19880000675
8. Prabhakaran J., Lhermitte H., Jagattaran Das, Sasi-Kumar T. K., Grierson D.S. // Synlett. 2000. N 5. P. 658. doi 10.1055/s-2000-6602
9. Sachse F., Gebauer K., Schneider C. // Eur. J. Org. Chem. 2021. N 1. P. 64. doi 10.1002/ejoc.202001343
10. Shirley D.A., Goan J.C. // J. Organomet. Chem. 1964. Vol. 2. P. 304. doi 10.1016/S0022-328X(00)82215-9
11. Yasuo M., Fusaji S. // J. Chem. Soc. Japan. 1967. Vol. 88. N 7. P. 755.
12. Yasuo M., Ichi I. // J. Chem. Soc. Japan. 1967. Vol. 88. N 7. P. 758.
13. Kacsman A., Kapovits I., Tanats B., Nemes A. // Acta Chim. Acad. Sci. Hungaricae. 1962. Bd 34. S. 87.
14. Saxena R.P., Gulati O.P., Saxena K.S., Singh Ch., Prabhakar Y.S., Saxena A.K. // Curr. Sci. 1997. Vol. 73. N 2. P. 198.
15. Pat. WO2013106520 A1.
16. Pat. WO2015005901 A1.
17. Pat. WO2011109335 A1.
18. Pat. WO2023069720 A1.
19. Pat. JP2021098838A.
20. Pat. JP2023061383A.
21. Weinstock J. // J. Org. Chem. 1961. Vol. 26. P. 3511. doi 10.1021/jo01076a604
22. Suzuki M., Yamazaki T., Ohta H., Shima K., Ohi K., Nishiyama S., Sugai T. // Synlett. 2000. N 2. P. 189. doi 10.1055/s-2000-6558
23. Crosby O. In: Catalysis from A to Z. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, 2020. P. 2856.
24. Löscher W., Reissmüller E., Ebert U. // Epilepsy Res. 1998. Vol. 30. P. 69. doi 10.1016/S0920-1211(97)00098-3
25. Theis S., Hartrodt B., Kottra G., Neubert K., Daniel H. // Mol. Pharmacol. 2002. Vol. 61. N 1. P. 214. doi 10.1124/mol.61.1.222
26. Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2008. Т. 78. Вып. 2. С. 225; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 2. P. 206. doi 10.1134/S1070363208020096
27. Bathner-Bay A.B. // Adv. Magn. Opt. Reson. 1965. Vol. 1. P. 195.
28. Albright J.D., Goldman L. // J. Am. Chem. Soc. 1967. Vol. 89. N 10. P. 2416. doi 10.1021/ja00986a031
29. Певзнер Л.М., Поняев А.И. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 9. С. 1387. doi 10.31857/S0044460X22090074; Pevzner L.M., Ponyaev A.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1637. doi 10.1134/S1070363222090079

Functionalization of The Position 5 of Thiopyran Fragment of 4-(Diethoxyphosphoryl)-4,7-dihydro-5*H*-thiopyrano[3,4-*b*]furan

L. M. Pevzner^{a,*}, E. K. Aleksandrova^a, and M. L. Petrov^a

^a *St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*

**e-mail: pevzner_lm@list.ru*

Received October 6, 2023; revised November 16, 2023; accepted November 24, 2023

Alkaline hydrolysis of ethyl 4-(diethoxyphosphoryl)-4,7-dihydro-5*H*-thiopyrano[3,4-*b*]furan-5-carboxylate proceeded selectively at the ester group. The acid obtained formed the corresponding acid chloride when treated with thionyl chloride. The acid chloride was used for acylation of glycine, α - and β -alanine esters. Under the conditions of phase transfer catalysis this acid chloride formed acyl azide which under mild conditions undergoes rearrangement to isocyanate. The latter reacted with primary amines to give ureas, and with the amino acid esters in forms ureidoesters. Reducing of acid chloride with sodium borohydride led to the corresponding alcohol. It was converted to chloride which in the reactions with sodium azide and iodide gives usual substitution products. When treated with potassium thiocyanate it formed thiocyanate. Iodide in the reaction with triethyl phosphite gave the corresponding phosphonate. Oxidation of alcohols with Collins reagent and acetic acid–DMSO system was studied.

Keywords: 4-(diethoxyphosphoryl)-4,7-dihydro-5*H*-thiopyrano[3,4-*b*]furan-5-carboxylic acid, Curtius rearrangement, ureas, 5-{4-(diethoxyphosphoryl)-4,7-dihydro-5*H*-thiopyrano[3,4-*b*]furanyl}methanol, nucleophilic substitution, oxidation

ПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ СОЛЕЙ ФОСФОНИЯ НА ПЛАТФОРМЕ АММОНИЕВЫХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. А. В. Богданов^{1,*}, С. В. Бухаров², М. А. Рожкова², А. Д. Волошина³

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

² Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

³ Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступило в редакцию 14 сентября 2023 г.

После доработки 28 сентября 2023 г.

Принято к печати 1 октября 2023 г.

Кислотно-катализируемая реакция замещенных бензальдегидов с реагентом Жирара Т приводит к образованию новых водорастворимых смешанных аммониево-фосфониевых солей. Полученные соединения проявляют высокую антимикробную активность при низкой гемотоксичности.

Ключевые слова: гидразоны, соли фосфония, соли аммония, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23120107, **EDN:** OCLRLA

Среди многообразия практически полезных веществ особое место занимают аммониевые соли. Интерес к этим соединениям обусловлен проявлением ими широкого спектра биологической активности [1–4]. Другим важным классом четвертичных ониевых соединений являются соли фосфония, которые применяются как межфазные катализаторы, ионные жидкости и др., проявляя при этом высокий уровень антимикробной и противоопухолевой активности [5–8].

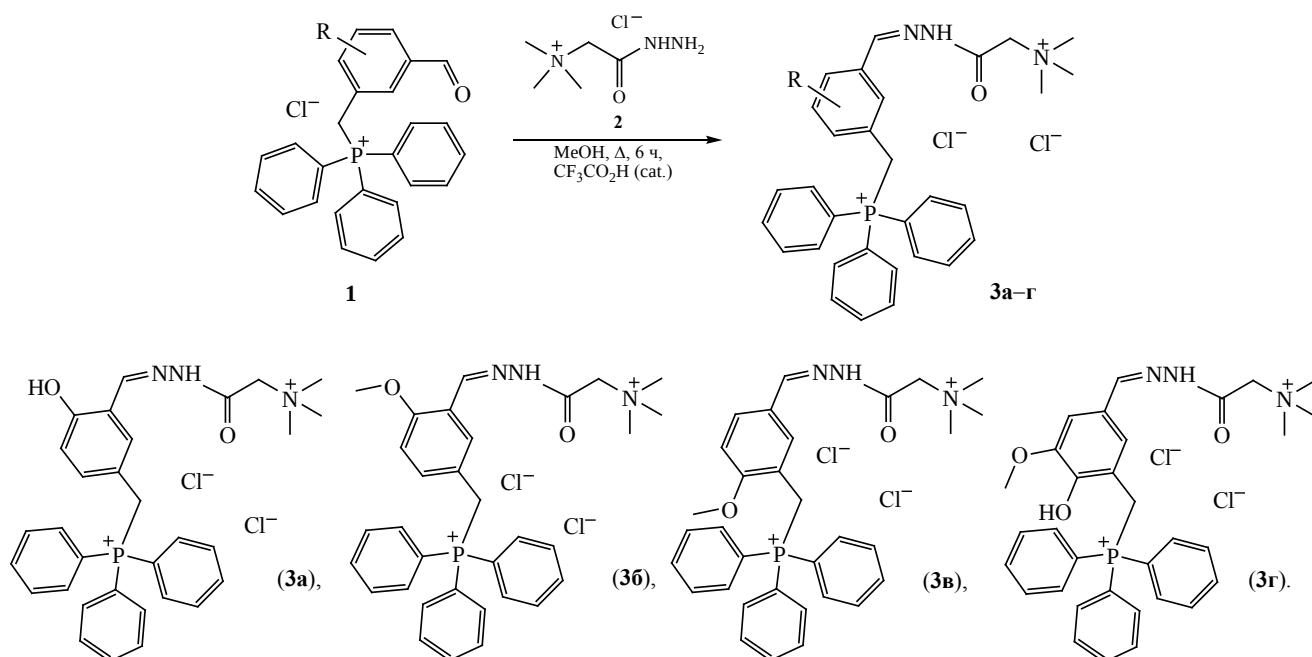
При всей широте исследований аммониевых и фосфониевых солей соединения, содержащие в своем составе сразу два этих катионных центра, остаются крайне малоизученным классом [9]. В последнее время данное направление сводится к разработке подходов к синтезу и изучению свойств полимерных аммонийно-фосфониевых антимикробных материалов [10]. В связи с этим разработка новых подходов к синтезу смешанных четвертичных аммониево-фосфониевых солей на фармакофорной ацилгидразонной платформе [11] является актуальной задачей.

Ранее нами было показано, что ацилгидразоны на основе пирокатехина, содержащие четвертичный аммониевый центр, обладают высоким уровнем антимикробной и антиоксидантной активности и селективностью действия в отношении некоторых грам-положительных антропопатогенов [12, 13]. В настоящей работе впервые показана возможность получения смешанных солей фосфония и аммония, объединенных в одной молекуле платформой ацилгидразона.

В качестве удобного модифицирующего агента для фосфонийсодержащих альдегидов **1** был использован дешевый коммерчески доступный реагент Жирара Т **2**. Синтез целевых соединений **3а–г** основан на кислотно-катализируемой реакции конденсации, протекающей при нагревании в растворе метанола (схема 1). Новые ацилгидразоны получены с высокими выходами. Их строение и состав подтверждены данными ИК и ЯМР спектроскопии и элементного анализа.

Первоначальный скрининг антимикробной активности двух производных **3в** и **3г** показал, что

Схема 1.



наиболее активным в отношении штаммов золотистого стафилококка (*S. aureus*, МИК 1.95 мг/л), восковой бациллы (*B. cereus*, МИК 3.9 мг/л) является соединение **3г**, содержащее и гидроксильную, и метоксильную группы в ареновом связующем ядре (табл. 1). Кроме того, данный дикатион проявил высокую активность против клинических изолятов золотистого стафилококка, устойчивых

к действию и фторхинолонов, и бета-лактамов (МИК 1.9 мг/л) или только фторхинолонов (МИК 0.9 мг/л).

Таким образом, нами показана возможность получения нового класса смешанных аммониево-фосфониевых солей на ацилгидразонной платформе. Соединения данного ряда проявляют

 Таблица 1. Антимикробная активность соединений **3в, г**

Соединение	МИК, мг/л				
	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	MRSA-1 ^a	MRSA-2 ^a	<i>C. albicans</i>
3в	125	125	–	–	–
3г	1.95	3.9	0.9	1.9	–
Хлорамфеникол	96.7	193.5	–	–	н.а.
Норфлоксацин	7.5	24.4	391.4	30.0	71.4
МБК (МФК), мг/л					
3в	125	–	–	–	–
3г	7.8	7.8	3.9	1.9	–
Хлорамфеникол	–	–	–	–	–
Норфлоксацин	7.5	24.4	–	–	71.4

^a MRSA – метициллин-резистентные штаммы *S. aureus* (MRSA-1 устойчив к фторхинолонам, MRSA-2 устойчив к β-лактамам и к фторхинолонам); МИК, МБК >500 мкМ.; «–» – не определяли, н.а. – не активен

низкую гемотоксичность и высокую активность против некоторых патогенных грамположительных бактерий и, как следствие, обладают значительным потенциалом в поиске эффективных антимикробных агентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400, и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance-600 (600 и 150 МГц соответственно). Спектры ЯМР ^{31}P зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (162 МГц). Значения химических сдвигов приведены относительно остаточных сигналов протонов дейтерированного растворителя. ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Содержание хлора определено методом Шёнигера. Содержание фосфора определено методом пиролиза в токе кислорода. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Альдегиды **1** синтезированы по известным методикам [14, 15].

Общая методика синтеза дикатионных солей 3а–г. К раствору 1.1 ммоль альдегида **1** и 1.1 ммоль реактива Жира Т **2** в 10 мл метанола добавляли 2 капли трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревали при перемешивании до 60°C в течение 6 ч и оставляли при комнатной температуре на ночь. Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром, полученный белый порошок сушили при пониженном давлении (20 мм рт.ст.).

Дихлорид [4-гидрокси-3-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3а). Выход 88%, т. пл. 237–239°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3430, 3012, 2915, 2877, 1687, 1614, 1489, 1438, 1268. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 3.43 с (9H, CH_3), 4.35 с (2H, CH_2N^+), 4.90 д (2H, CH_2P^+ , $^2J_{\text{PH}}$ 14.2 Гц), 6.79 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5 Гц), 6.95 д. т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^4J_{\text{PH}}$ 2.4 Гц), 7.13 т (1H, $^4J_{\text{PH}}$ 2.6 Гц), 7.66–7.78 м (12H, PhH), 7.88–7.95 м (3H, PhH), 8.26 с (=CH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 28.6 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 48.2 Гц), 53.7 (CH_3N^+), 63.3 (CH_2N^+), 115.3 (CH), 116.3 (CH), 117.5, 118.2 д ($^1J_{\text{PC}}$ 140.2 Гц), 130.1

(CH), 134.1 (CH), 135.1 (CH), 143.6 (CH), 149.4 (CH), 158.3, 159.8, 164.5. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD): δ_{P} 22.3 м. д. Найдено, %: C 63.80; H 5.68; Cl 12.01; N 7.00; P 5.21. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 63.92; H 5.88; Cl 12.17; N 7.21; P 5.32.

Дихлорид [4-метокси-3-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3б). Выход 83%, т. пл. 198–200°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3410, 3012, 2961, 2875, 1687, 1614, 1493, 1438, 1262. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 3.42 с (9H, CH_3), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.62 с (2H, CH_2N^+), 5.01 д (2H, CH_2P^+ , $^2J_{\text{PH}}$ 14.4 Гц), 6.91 д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 6.99 д. т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 2.5 Гц), 7.62–7.78 м (13H, PhH), 7.85–7.95 м (3H, PhH), 8.24 с (=CH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 29.1 д (CH_2P^+ , $^1J_{\text{PC}}$ 48.0 Гц), 54.2 (CH_3N^+), 55.6 (CH_3O), 63.3 (CH_2N^+), 112.2 (CH), 117.9, 119.8 д ($^1J_{\text{PC}}$ 115.8 Гц), 122.9, 129.8 (CH), 130.5 (CH), 134.1 (CH), 134.7 (CH), 135.6 (CH), 141.7 (CH), 159.1, 165.3. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD): δ_{P} 23.9 м. д. Найдено, %: C 64.25; H 5.95; Cl 11.71; N 7.00; P 4.82. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 64.43; H 6.08; Cl 11.89; N 7.04; P 5.19.

Дихлорид [2-метокси-5-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3в). Выход 93%, т. пл. 191–193°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3379, 3011, 2897, 1686, 1606, 1488, 1438, 1265. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.25 с (3H, CH_3O), 3.40 с (9H, CH_3N^+), 4.82 с (2H, CH_2N^+), 5.12 д (2H, CH_2P , $^2J_{\text{PH}}$ 14.9 Гц), 6.92 д. д (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6, $^4J_{\text{PH}}$ 3.4 Гц), 7.49–7.93 м (18H, PhH, ArH), 8.23 с (1H, =CH), 12.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 23.9 д (CH_2P^+ , $^1J_{\text{PC}}$ 50.6 Гц), 53.3 (CH_3N^+), 55.0 (CH_3O), 63.4 (CH_2N^+), 111.5 (CH), 117.7, 118.6, 129.0 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 133.8 (CH), 134.3 д ($^1J_{\text{PC}}$ 112.1 Гц), 134.9 (CH), 144.3 (CH), 159.5, 165.30. Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD): δ_{P} 22.1 м. д. Найдено, %: C 64.31; H 5.98; Cl 11.76; N 6.92; P 4.94. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 64.43; H 6.08; Cl 11.89; N 7.04; P 5.19.

Дихлорид [2-гидрокси-3-метокси-5-({2-[2-(триметиламмоний)ацетил]гидразинилиден}метил)бензил]трифенилфосфония (3г). Выход 95%, т. пл. 193–195°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 3371, 3054, 2937, 1687, 1587, 1489, 1430, 1300. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.38 с (9H, CH_3N^+), 3.77 с (3H, CH_3O), 4.44 с (2H, CH_2N^+), 5.05 д (2H,

CH₂P, ²J_{PH} 15.5 Гц), 6.69 с (1H), 7.20 с (1H), 7.70–7.76 м (12 H, PhH), 7.88–7.90 м (3H, PhH), 8.06 с (1H, OH), 9.78 с (1H, =CH), 12.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (ДМСО-*d*₆), δ_C, м.д.: 23.9 д (CH₂P, ¹J_{PC} 48.3 Гц), 53.9 (CH₃N⁺), 56.5 (OCH₃), 63.9 (CH₂N⁺), 109.3 (CH), 115.3, 119.1, 125.3 (CH), 130.4 (CH), 134.4 (CH), 135.5 (CH), 148.4, 148.7 (CH), 159.9, 165.5. Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (CD₃OD): δ_P 23.1 м.д. Найдено, %: C 62.56; H 5.88; Cl 11.43; N 6.69; P 4.85. C₃₂H₃₆Cl₂N₃O₃P. Вычислено, %: C 62.75; H 5.92; Cl 11.57; N 6.86; P 5.06.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Бухаров Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5130-9441>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. P. 6793. doi 10.3390/ijms22136793
2. Osimitz Th.G., Droegge W. // Toxicology Res. Appl. 2021. Vol. 5. P. 1. doi 10.1177/23978473211049085
3. Jennings M.C., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. // ACS Infect. Dis. 2015. Vol. 1. P. 288. doi 10.1021/acsinfecdis.5b00047
4. Паширова Т.Н., Шайхутдинова З.М., Миронов В.Ф., Богданов А.В. // Докл. АН. 2023. Т. 509. С. 5; Pashirova T.N., Shaikhutdinova Z.M., Mironov V.F., Bogdanov A.V. // Doklady Chem. 2023. Vol. 59. Part 1. P. 71. doi 10.1134/S0012500823700179
5. Noroozi-Shad N., Gholizadeh M., Sabet-Sarvestani H. // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1257. Art. no. 132628. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132628
6. Cheng G., Zielonka J., Dranka B.P., McAllister D., Mackinnon A.C., Jr., Joseph J., Kalyanaraman B. // Cancer Res. 2012. Vol. 72. P. 2634. doi 10.1158/0008-5472.CAN-11-3928
7. Strobrykina I.Yu., Belenok M.G., Semenova M.N., Semenov V.V., Babaev V.M., Rizvanov I.Kh., Mironov V.F., Kataev V.E. // J. Nat. Prod. 2015. Vol. 78. P. 1300. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b00124
8. Pugachev M.V., Shtyrlin N.V., Sysoeva L.P., Nikitina E.V., Abdullin T.I., Iksanova A.G., Ilaeva A.A., Musin R.Z., Berdnikov E.A., Shtyrlin Yu.G. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. P. 4388. doi 10.1016/j.bmc.2013.04.051
9. Романов Г.В., Лапин А.А., Пудовик А.Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1984. Т. 33. С. 719; Romanov G.V., Lapin A.A., Pudovik A.N. // Russ. Chem. Bull. 1984. Vol. 33. P. 669. doi 10.1007/BF00995725
10. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 3626. doi 10.3390/ijms16023626
11. Thota S., Rodrigues D.A., de Sena Murteira Pinheiro P., Lima L.M., Fraga C.A.M., Barreiro E.J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. P. 2797. doi 10.1016/j.bmcl.2018.07.015
12. Bogdanov A.V., Iskhakova K.R., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Terekhova N.V., Arsenyev M.V., Ziyatdinova G.K., Bukharov S.V. // Chem. Biodiversity. 2020. Vol. 17. e2000147. doi 10.1002/cbdv.202000147
13. Богданов А.В., Бухаров С.В., Гарифуллина Р.А., Волошина А.Д., Любина А.П., Амерханова С.К., Безсонова М.С., Ханцев З.Ю., Цивилева О.М. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 1491; Bogdanov A.V., Bukharov S.V., Garifulina R.A., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerkhanova S.K., Bezsonova M.S., Khaptsev Z.Yu., Tsivileva O.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1875. doi 10.1134/S1070363222100012
14. Rao M.L.N., Awasthi D.K., Banerjee D. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. P. 1979. doi 10.1016/j.tetlet.2010.02.018
15. Терехова Н.В. Дисс. ... канд. хим. наук. Казань, 2022. 140 с.

The First Representatives of Phosphonium Salts Based on the Ammonium Acylhydrazone Scaffold: Synthesis and Biological Activity

A. V. Bogdanov^{a,*}, S. V. Bukharov^b, M. A. Rozhkova^b, and A. D. Voloshina^c

^a Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

^b Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

^c A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center

“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Received September 14, 2023; revised September 28, 2023; accepted October 1, 2023

The acid-catalyzed reaction of substituted benzaldehydes with Girard’s reagent T leads to the formation of new water-soluble mixed ammonium-phosphonium salts. The obtained compounds exhibit high antimicrobial and moderate antitumor activities with low hemotoxicity.

Keywords: hydrazones, phosphonium salts, ammonium salts, biological activity

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГИДРАЗИДА ДИФЕНИЛФОСФИНИЛМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

© 2023 г. А. О. Исаева^{1,*}, И. А. Крутов¹, Р. Н. Бурангулова¹, Д. К. Комунарова¹,
А. И. Самигуллина², Е. Л. Гаврилова¹

¹ Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса 68, Казань, 420015 Россия

² Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

*e-mail: tasaisaeva@gmail.com

Поступило в редакцию 30 сентября 2023 г.

После доработки 30 сентября 2023 г.

Принято к печати 4 октября 2023 г.

Предложен новый способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты, основанный на реакции фосфиноксида и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с последующим взаимодействием с эфиром хлормуравьиной кислоты и далее гидразингидратом. Гидразидный фрагмент модифицирован в тиосемикарбазидный путем взаимодействия гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты с органическими изотиоцианатами. Обнаружено, что в водно-щелочной среде тиосемикарбазиды не гетероциклизуются в 1,2,4-триазол-3-тионы, как ожидалось. В результате разрыва Р–С связи образуется дифенилфосфиновая кислота и 5-тиоксо-1,2,4-триазолидин-3-оны.

Ключевые слова: гидразиды фосфорилкарбоновых кислот, тиосемикарбазиды, гетероциклизация

DOI: 10.31857/S0044460X23120119, **EDN:** OCSLCC

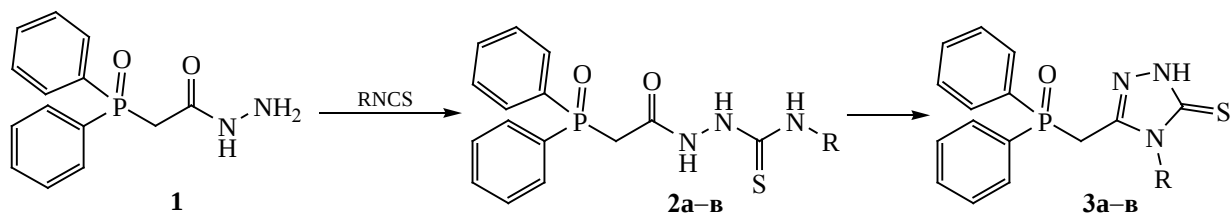
Фосфорилированные карбоновые кислоты привлекают внимание исследователей разнообразием путей химических превращений и выявленной высокой биологической активностью. Являясь аналогами биогенных веществ, многие представители фосфорилкарбоновых кислот в настоящее время известны как эффективные пестициды и лекарственные средства [1–3].

Значительный вклад в развитие химии фосфорилированных карбоновых кислот и расширение перспектив их практического использования внесли работы заслуженного деятеля науки и техники РСФСР и ТатАССР профессора кафедры органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета А.И. Разумова в соавторстве с учениками и сотрудниками. Наибольшее количество публикаций, посвященных этому направлению, пришлось

на 70–90 годы прошлого столетия. В обзоре [Тарасова Р.И., Москва В.В., ЖОХ, 1997, т. 67, № 9, с. 1483] обобщены исследования в этой области, выполненные на кафедре органической химии Казанского национального исследовательского технологического университета.

Среди многообразия производных фосфорилированных карбоновых кислот, как наиболее интересные, можно выделить гидразиды фосфорилкарбоновых кислот. Существенно, что отсутствие ингибирующего влияния гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот на активность холинэстеразы сочетается с выраженным действием их на центральную нервную систему [Исмагилов Р.К. и др., ЖОХ, 1972, т. 42, № 9, с. 2113]. Эти два факта были ключевыми для проведения систематических фармакологических исследований и целенаправленного поиска новых лекарственных

Схема 1.



R = H (а), аллил (б), Ph (в).

ных препаратов в указанном классе соединений. В работах [4–15] подробно описано исследование структуры гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот на токсичность и тенденция к влиянию на центральную нервную систему.

Гидразид дифенилфосфорилюксусной кислоты (фосеназид) [5, 12, 17] и гидразид 2-хлорэтокс-4'-диметиламинофенилфосфорилюксусной кислоты (препарат КАПАХ) [12, 13] были одними из первых представителей серии гидразидов, детально изученных в клинических экспериментах. Фосеназид рекомендован для широкого клинического применения в качестве транквилизатора и антиалкогольного средства и, как дополнительно показано в клинике, обладает ноотропным и антидепрессивными действиями. Изучение фармакологического действия КАПАХа показало уникальное сочетание ноотропных свойств и выраженной антидепрессивной активности в широком диапазоне доз.

Гидразиды фосфорилкарбоновых кислот обладают широкими возможностями функционализации. С другой стороны, одним из подходов к созданию новых биоактивных материалов является конструирование гибридной структуры путем сочетания в одной молекуле нескольких фармакофорных фрагментов. Ранее нами были описаны синтез и исследование свойств тиосемикарбазидов **2** и триазолтионов **3** (схема 1) [18, 19] реакцией фосеназида (гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты) **1** с изотиоцианатами. Показано, что соединения **2** и **3** обладают малой токсичностью (ЛД₅₀ 300–800 мг/кг), а также в малых дозах проявляют стимулирующий эффект на когнитивные функции – исследовательская активность

увеличивается, при этом двигательная активность не повышается. В некоторых случаях наблюдается транквилизирующее действие.

В настоящей работе предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4** и исследование его взаимодействия с изотиоцианатами с целью получения соответствующих тиосемикарбазидов с последующей циклизацией в триазолтионы.

Недавно авторами [20, 21] был предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4** и исследованы его биологические свойства, а именно токсичность и наличие биологической активности, включающей анксиолитическую, противовоспалительную активность и способность корректировать нарушенное поведение при аутизме. Способ получения заключается в том, что ведут взаимодействие этилдифенилфосфинита с этилхлорметаноатом при 70°C до прекращения выделения этилхлорида, полученный этилдифенилфосфинилметаноат при 50°C вводят в реакцию в этаноле с гидразингидратом, взятым в избытке, с последующим удалением легколетучих компонентов в вакууме, а целевой продукт перекристаллизовывают из диоксана. Выход продукта составил 63.9%.

Нами предложен способ получения гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **4**, основанный на реакции фосфиноксида и триметилхлорсилана в присутствии третичного амина с последующим взаимодействием с ацилхлоридом [22]. Дифенилфосфиноксид вводили в реакцию с триметилхлорсиланом, диизопропилэтиламином и эфиром хлормуравьиной кислоты. Полученный эфир дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **5** об-

Схема 2.

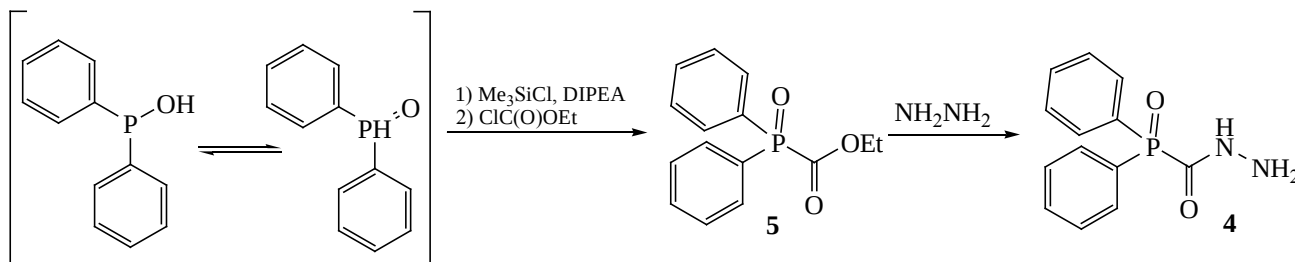
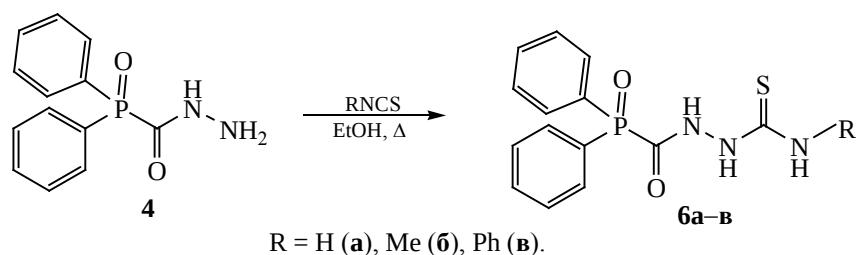


Схема 3.



рабатывали гидразингидратом (схема 2). Целевой продукт **4** перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход составил 82%.

Для введения тиосемикарбазидного фрагмента в структуру **4** мы применили уже отработанный нами ранее способ – взаимодействие гидразида дифенилфосфинилуксусной кислоты с органическими изотиоционатами [18, 19] (схема 3).

Структура полученных соединений **6a–v** доказана комплексом физико-химических методов анализа. Строение соединений **6a, б** подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (табл. 1). По данным рентгеноструктурного анализа, соединение **6a** кристаллизуется с одной молекулой в независимой части элементарной ячейки с включением растворителя – диметилсульфоксида – в стехиометрическом соотношении 1:2 (рис. 1).

Независимая часть кристалла **6b** представлена двумя молекулами разной конфигурации, которая появляется за счет различной ориентации тиосемикарбазидного фрагмента относительно дифенилфосфорильной части (рис. 2).

В кристалле соединения **6a** существование двух молекул с разной конфигурацией обусловлено элементами симметрии, присутствующими в кристалле (центром инверсии) и соединение является истинным рацематом. В то же время кристалл соединения **6b** является псевдорацематом за счет кристаллизации в зонковской пространственной группе (т. е. хиральной) с двумя молекулами разной конфигурации. В качестве хирального центра в молекулах данных производных можно рассматривать атом азота N², который имеет пирамидальную форму, в то время как атомы N¹ и N⁴ являются

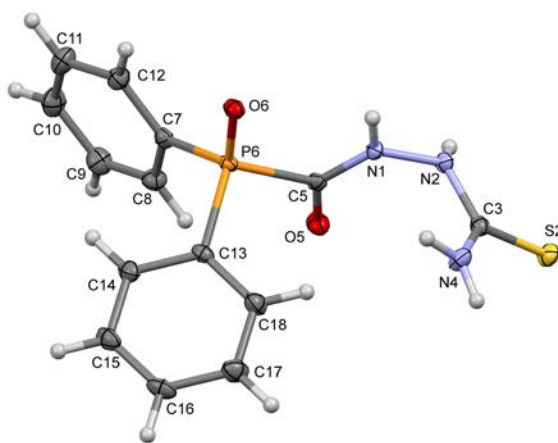


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **6a** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (р 50%).

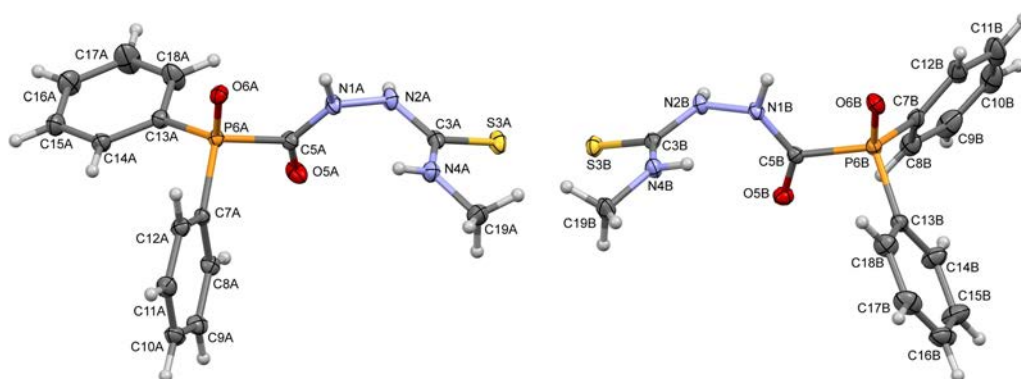
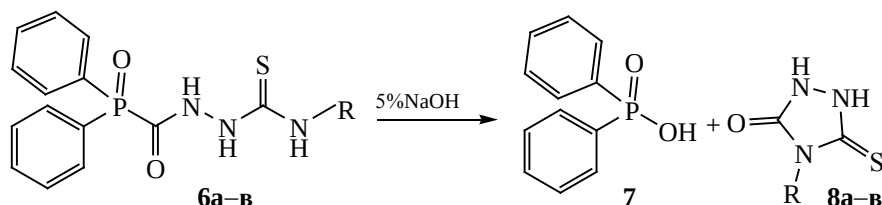


Рис. 2. Общий вид молекул А и В в кристалле соединения **6b**. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p 50%).

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры уточнения структуры соединений **6a**, **6b** и **9**

Параметр	Значение		
	6a	6b	9
Брутто-формула	$C_{14}H_{14}N_3O_2PS$, $2(C_2H_6OS)$	$C_{15}H_{16}N_3O_2PS$, $0.162(H_2O)$	$C_{12}H_{13}N_3O_3S$
M	475.57	336.26	279.31
T , К	100	100	100
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	$P-1$	$P2_1$	$P2_1/c$
a , Å	10.00353(13)	8.7364(2)	9.85975(8)
b , Å	10.20853(11)	18.7636(4)	5.60971(5)
c , Å	12.69030(15)	10.6586(2)	23.2400(2)
α , град	78.1667(9)	90	90
β , град	67.5536(12)	107.6190(10)	100.6728(9)
γ , град	79.5731(10)	90	90
V , Å ³	1164.73(3)	1665.26(6)	1263.175(19)
Z	2	4	4
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.356	1.341	1.469
μ , мм ⁻¹	3.805	0.301	2.371
θ_{max} , град	79.987	33.168	77.706
Размер кристалла, мм	$0.07 \times 0.23 \times 0.49$	$0.21 \times 0.25 \times 0.48$	$0.03 \times 0.20 \times 0.37$
$T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$	0.338/ 1.000	0.7144 / 0.7465	0.569/ 1.000
Число рефлексов измеренных	59845	94650	30596
независимых (R_{int})	5015 (0.0425)	12733 (0.0377)	2684 (0.0576)
$\sigma I > 2\sigma I$	4961	11997	2583
Число уточняемых параметров	282	436	177
GOOF	1.037	1.030	1.050
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0286	0.0273	0.0420
wR_2 (по всем отражениям)	0.0763	0.0640	0.1134
Остаточная электронная плотность ($\Delta\rho_{\text{min}}/\Delta\rho_{\text{max}}$), $e/\text{\AA}^3$	-0.413/-0.379	-0.216/-0.299	-0.513/-0.543

Схема 4.

R = H (**a**), Me (**б**), Ph (**в**).

плоскими. Конформация самого ациклического остова для молекул соединений **6a** и **6б** идентична и обусловлена реализацией внутримолекулярной связи N–H...N типа между атомом водорода терминальной аминной группы и атома азота N² в качестве акцептора. При идентичности конформации тиосемикарбазидного фрагмента, небольшие различия, наблюдаемые для трех молекул кристаллов соединений **6a** и **6б**, связаны с изменением разворота плоскостей двух арильных циклов относительно друг друга. Так, значения диэдрального угла между двумя плоскостями составляет 76.70° (**6a**) 83.44° и 68.37° (**6б**, молекул А и В соответственно).

Тиосемикарбазидный остов содержит три активных центра, которые могут выступать в качестве донора классической водородной связи. Супрамолекулярная организация для двух кри-

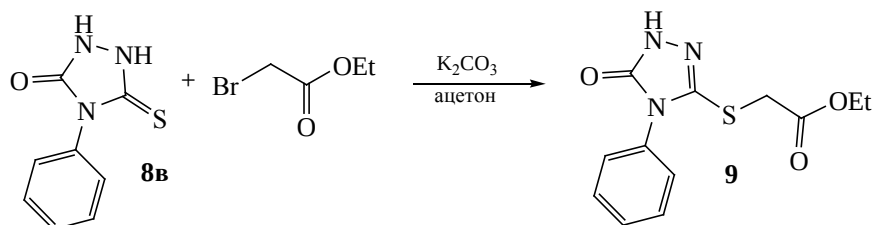
сталлов существенно различается, что обусловлено рядом факторов: числом независимых молекул и присутствием сольватных молекул в кристаллической решетке. Если в кристалле соединения **6a** кристаллоформирующие мотивы представлены centrosимметричными димерами с участием молекул основного соединения, то в кристалле соединения **6б** наличие двух независимых молекул приводит к одномерной цепочке с участием обеих молекул разной конфигурации. Параметры основных межмолекулярных взаимодействий для соединений **6a** и **6б** представлены в табл. 2.

Далее нами предпринята попытка гетероциклизации тиосемикарбазидов **6a–в**. Оказалось, что в водно-щелочной среде образование 1,2,4-триазол-3-тионов не происходит, вместо ожидаемых гетероциклов выделены продукты реакции **7** и **8** (схема 4). Дифенилфосфиновая кислота **7** и 5-ти-

Таблица 2. Параметры межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединений **6a**, **6б** и **9**

№	Длина связи, Å				Угол NHN, град	Операция симметрии
	N–H...N	N–H	H...N	N...N		
6a	N ⁴ –H ^{4A} ...O ^{20'}	0.904(19)	2.057(19)	2.9143(15)	157.9(16)	–x+1, –y+1, –z
	N ² –H ² ...O ^{22''}	0.84(2)	1.97(2)	2.7806(15)	162.4(17)	–x+1, –y+1, –z+1
	N ⁴ –H ^{4B} ...O ^{20'''}	0.83(2)	2.10(2)	2.9066(15)	163.3(18)	x+1, y, z
	N ¹ –H ¹ ...O ^{6'}	0.847(19)	1.93(2)	2.7365(14)	158.5(18)	–x+1, –y+1
6б	N ^{4A} –H ^{4A} ...S ^{3B'}	0.83(3)	2.62(2)	3.3517(15)	148(2)	x–1, y, z
	N ^{2B} –H ^{2B} ...O ^{6A''}	0.89(2)	1.89(2)	2.7390(17)	157(2)	x+1, y, z
	N ^{1A} –H ^{1A} ...O ^{5B'}	0.96(3)	1.984(3)	2.8266(16)	152(2)	x–1, y, z
	N ^{2A} –H ^{2A} ...O ^{6B}	0.80(2)	2.01(2)	2.7975(18)	166(2)	–
	N ^{1B} –H ^{1B} ...O ^{5A}	0.90(3)	1.96(2)	2.8346(17)	161(2)	–
	N ^{4B} –H ^{4B} ...S ^{3A}	0.90(2)	2.50(2)	3.3178(14)	151.6(19)	–
	N ² –H ² ...O ^{3'}	0.90(2)	1.89(2)	2.7831(17)	168(2)	–x+1, –y, –z+1
9						

Схема 5.



оксо-1,2,4-триаколидин-3-оны **8a–в**, которые образуются в результате разрыва P–C связи. Соединения **7** и **8** известны, полученные нами данные ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии и элементного анализа выделенных соединений **7** и **8** не противоречат предлагаемым структурам и соответствуют литературным данным [23–31].

Окончательное подтверждение строения соединения **8** мы получили после проведения реакции S-алкилирования этилбромацетатом в присутствии карбоната калия в ацетоне (схема 5).

Структура соединения **9** изучена с помощью РСА. Соединение **9** кристаллизуется с одной молекулой в независимой части ячейки без включения сольватных молекул. Геометрия молекулы приведена на рис. 3. Интересной особенностью данного соединения в кристалле является наличие контакта $\text{C}=\text{O}\cdots\text{O}-\text{C}$ с участием атомов кислорода сложноэфирной группировки и кратчайшее

расстояние между взаимодействующими атомами равно 2.981(2) Å.

Таким образом, предложен новый метод синтеза биологически активного гидразида дифенилфосфинилмуравьиной кислоты, на основе которого синтезированы новые фосфорилированные тиосемикарбазиды. Показано, что в водно-щелочной среде тиосемикарбазиды не гетероциклизуются в 1,2,4-триазол-3-тионы. В результате разрыва P–C связи образуется дифенилфосфиновая кислота и 5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-оны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на століке Voetius. ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum 65 в области волновых чисел 4500–400 cm^{-1} . Спектры ЯМР ^1H соединений записывали на спектрометре Bruker AVANCE-400 с рабочей частотой

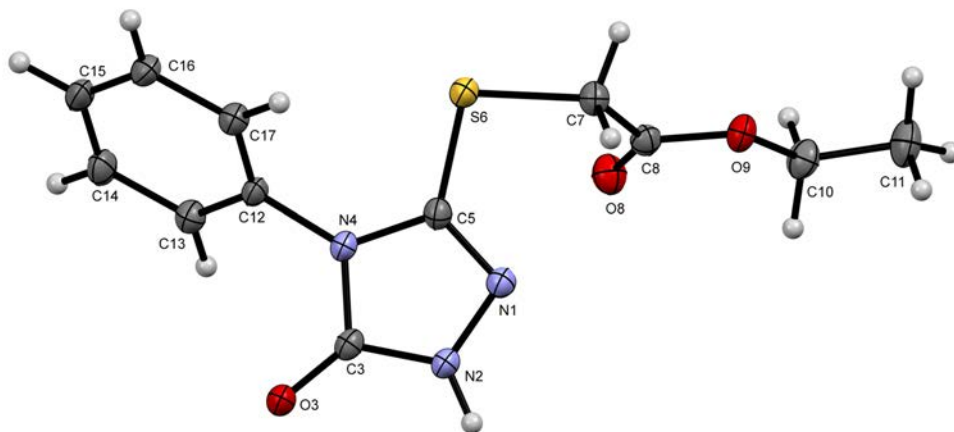


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **9** в кристалле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний (p 50%).

400.13 МГц и Bruker AVANCE-600 с рабочей частотой 600.13 МГц. Спектры ЯМР ^{31}P записаны на приборе Bruker AVANCE-600 с рабочей частотой 240 МГц. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы ДМСО- d_6 .

Рентгеноструктурные эксперименты для соединений **6a** и **9** выполнены на четырехкружном дифрактометре Rigaku Synergy S [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{CuK}_\alpha)$ 1.54184 Å], оснащенном детектором HyPix6000HE при 100 К. Сбор, обработка данных, определение параметров элементарной ячейки и учет поглощения выполнены с помощью программы CrysAlisPro [35]. Эксперимент для соединения **6b** выполнен на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker Quest D8 [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$ 0.71073 Å] при 100 К. Сбор, обработка данных и определение параметров элементарной ячейки выполнены в программе SAINT [33]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов по F^2 вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ SHELXL-2018 [34] и OLEX2 [35]. Координаты атомов водорода всех NH-групп соединений **6a** и **6b** определены из разностных рядов электронной плотности и уточнены изотропно, координаты остальных атомов водорода определены на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям жесткого тела. Рисунки выполнены в программе Mercury [36].

Кристаллографические данные и параметры уточнения структур **6a**, **6b** и **9** приведены в табл. 1. Структурные данные депонированы в Кембриджский банк структурных данных [CCDC 2216676 (**6a**), 2216674 (**6b**) и 2216675 (**9**)].

Этил(дифенилфосфорил)формиат (5). К раствору 12.77 г (63.2 ммоль) дифенилфосфиноксида в 20 мл хлористого метилена последовательно добавляли 8.98 г (69.95 ммоль) диизопропилэтиламина, 7.55 г (69.95 ммоль) триметилхлорсилана и 8.23 г (75.84 ммоль) этилхлорформиата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Полученную реакционную массу промывали водой, органический слой сушили сульфатом магния, затем концентрировали. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 16.63 г (96%), т. пл. 56–57°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1186 с (P=O), 1710 с

(C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.23 т (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 4.34 к (2H, OCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.55–7.85 м (10H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 15.16 м. д. Найдено, %: C 64.98; H 5.40; P 11.20. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: C 65.69; H 5.51; P 11.29.

(Дифенилфосфорил)формогидразид (4). К раствору 15.08 г (57.94 ммоль) этил(дифенилфосфорил)формиата в 15 мл этанола добавляли 9.21 г (289.73 ммоль) гидразина гидрата. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили. Выход 11.71 г (82%), т. пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1172 с (P=O), 1641 с (C=O), 2923 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.79 с (2H, NH_2), 7.46–7.88 м (10H, CH_{Ar}), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 13.31 м. д. Найдено, %: C 60.20; H 5.34; N 10.65; P 11.76. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: C 60.00; H 5.04; N 10.76; P 11.90.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]гидразинкарботиоамид (6a). К раствору 1.00 г (3.884 ммоль) (дифенилфосфорил)формогидразида **4** 0.6 мл соляной кислоты в 3.3 мл воды добавляли 0.75 г (7.69 ммоль) тиоцианата калия. Смесь кипятили в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом (2×3 мл) и сушили. Выход 0.90 г (74%), т. пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1169 с (P=O), 1212 с (C=S), 1691 с (C=O), 3326 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.54–7.84 м (10H, CH_{Ar}), 9.43 с (1H, NH), 11.01 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 14.61 м. д. Найдено, %: C 52.56; H 4.37; N 12.96; P 9.67; S 9.94. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{PS}$. Вычислено, %: C 52.66; H 4.42; N 13.16; P 9.70; S 10.04.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]-N-метилгидразинкарботиоамид (6b). К раствору 3.20 г (12.29 ммоль) (дифенилфосфорил)формогидразида **4** в 10 мл этанола добавляли 0.9 г (12.29 ммоль) метилизотиоцианата. Смесь кипятили в течение 3 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили. Выход 3.60 г (88%), т. пл. 196–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1175 с (P=O), 1213 с (C=S), 1655 с (C=O), 3429 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.85 д (3H, CH_3), 7.54–7.84 м (10H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, NH), 9.43 с (1H, NH), 10.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 14.79 м. д. Найдено, %: C

53.95; Н 4.73; N 12.53; P 9.19; S 9.50. $C_{15}H_{16}N_3O_2PS$. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.84; N 12.61; P 9.29; S 9.62.

2-[(Дифенилфосфорил)карбонил]-N-фенилгидразинкарботиоамид (6в) получали аналогично из 0.31 г (1.19 ммоль) (дифенилфосфорил)-формогидразида **4** и 0.16 г (1.19 ммоль) фенилизоотиоцианата. Выход 0.35 г (73%), т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1153 с (P=O), 1197 с (C=S), 1677 с (C=O), 3435 ш (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.06–7.93 м (15H, CH_{Ar}), 9.83 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH), 11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_p 15.13 м. д. Найдено, %: С 61.00; Н 4.35; N 10.53; P 7.56; S 8.01. $C_{20}H_{18}N_3O_2PS$. Вычислено, %: С 60.75; Н 4.59; N 10.63; P 7.83; S 8.11.

Дифенилфосфиновая кислота (7). Т. пл. 193–195°C (т. пл. 194–194.5°C [23, 24]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.50–7.76 м (10H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_p 23.49 м. д. (δ_p 22.74 м. д. [25], δ_p 25.81 м. д. [26]). Найдено, %: С 66.03; Н 5.09; P 14.17. $C_{12}H_{11}O_2P$. Вычислено, %: С 66.06; Н 5.08; P 14.20.

Синтез 5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-онов 8а–в. Раствор 1 ммоль соответствующего гидразинкарботиоамида **6а–в** в 5 мл 5%-ного раствора NaOH кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 1. Осадок отфильтровывали и промывали водой до нейтральной среды, затем этанолом и сушили.

5-Тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8а). Выход 30%, т. пл. 201–204°C (т. пл. 203–205°C [31]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 12.53 уш. с (3H, NH). Найдено, %: С 20.47; Н 2.48; N 35.76; S 27.39. $C_2H_3N_3OS$. Вычислено, %: С 20.51; Н 2.58; N 35.87; S 27.38.

4-Метил-5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8б). Выход 25%, т. пл. 209–212°C (т. пл. 209–211°C [29], 217°C [30]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.13 с (3H, CH_3), 12.45 с (2H, NH). Найдено, %: С 27.45; Н 3.79; N 32.02; S 24.38. $C_3H_5N_3OS$. Вычислено, %: С 27.47; Н 3.84; N 32.04; S 24.45.

4-Фенил-5-тиоксо-1,2,4-триаколидин-3-он (8в). Выход 33%, т. пл. 195–197°C (т. пл. 190–192°C [27], 197°C [28]). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.18 д (2H, CH_{Ar} , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.48 д. д (3H, CH_{Ar} , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 12.53 с (2H, NH) {7.35–7.51 м (5H, CH_{Ar}), 12.66 с (2H, NH) [28]}. Найдено, %:

С 49.63; Н 3.58; N 21.68; S 16.50. $C_8H_7N_3OS$. Вычислено, %: С 49.73; Н 3.65; N 21.75; S 16.59.

Этил-2-[(5-оксо-4-фенил-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)тио]ацетат (9). К раствору 1.00 г (2.65 ммоль) 3-меркапто-4-фенил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-она в 30 мл ацетона добавляли 0.20 г (1.45 ммоль) карбоната калия и 0.5 г (2.91 ммоль) этилбромацетата. Смесь кипятили в течение 9 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой (2×10 мл) и сушили. Выход 0.6 г (42%), т. пл. 160–161°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.16 т (3H, CH_3 , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 3.87 с (2H, SCH_2), 4.08 к (2H, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 7.1 Гц), 7.37–7.54 м (5H, CH_{Ar}), 12.05 с (1H, NH). Найдено, %: С 51.53; Н 4.60; N 14.94; S 11.30. $C_{12}H_{13}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 51.60; Н 4.69; N 15.04; S 11.48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаева Анастасия Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3330-9157>

Крутов Иван Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8507-1785>

Самигуллина Аида Ильдусовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6791-9973>

Гаврилова Елена Леонидовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-7095>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств бюджета организации. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным исследованием получено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кухарь В.П., Свистунова Н.Ю., Солоденко В.А., Соломонов В.А. // Усп. хим. 1993. Т. 62. № 3. С. 284.
2. Benveniste M., Mayer M. L. // Brit. J. Pharmacol. 1991. Vol. 104. N 1. P. 207.
3. Юделевич В.И., Комаров Е.В., Ионин Б.И. // Хим.-фарм. ж. 1985. № 6. С. 668.
4. Разумов А.И., Исмаилов Р.К., Яфарова Р.Л., Тарзилова Т.А. // ЖОХ. 1977. Т. 47. № 1. С. 41.

5. Исмагилов Р.К., Разумов А.И., Безбородова Т.А. // ЖОХ. 1982. Т. 52. № 6. С. 1436.
6. О'Брайн Р. Токсичные эфиры кислот фосфора. М.: Мир, 1964. 631 с.
7. Разумов А.И., Лиорбер Б.Г. // Тр. КХТИ. 1965. № 34. С. 262.
8. Яфарова Р.Л. Дис. ... канд. хим. наук. Казань, 1968. 149 с.
9. Ржевская Г.Ф. Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 1973. 221 с.
10. Исмагилов Р.К. Дис. ... канд. хим. наук. Казань, 1975. 158 с.
11. Журавлева Г.Г., Исмагилов Р.К., Колла В.Е. // Хим.-фарм. ж. 1978. Т. 12. № 4. С. 79.
12. Tarasova R.I., Pavlov V.A., Moskva V.V., Semina I.I. Pat. WO 95/18810 (1994).
13. Tarasova R.I., Semina I.I., Voskresenskaja O.V., Bucharaeva A.E., Pavlov V.A., Moskva V.V. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elements. 1996. Vol. 109. N 1–4. P. 373. doi 10.1080/10426509608545168
14. Исмагилов Р.К., Разумов А.И., Журавлева Г.Г., Зыкова В.В., Яфарова Р.Л., Безбородова Т.А. // Хим.-фарм. ж. 1982. Т. 16. № 3. С. 296.
15. Тарасова Р.И., Воскресенская О.В., Семина И.И., Курмышева Т.В., Балашов В.П., Москва В.В. // Хим.-фарм. ж. 2002, Т. 36. № 6. С. 17.
16. Ilinskaja O.N., Trubnikova G.G., Ivanchenko O.B., Bagautdinova D.B., Tarasova R.I., Moskva V.V., Valimuchametova D.A. // Abstracts of XI Int. Conf. Chemistry of Phosphorus Compounds. Kazan, 1996. P. 240.
17. Семина И.И. Дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2000. 329 с.
18. Крутов И.А., Гаврилова Е.Л., Бурангулова Р.Н., Корнилов С.С., Валиева А.А., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Синяшин О.Г., Семина И.И., Никитин Д.О., Плотникова А.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 12. С. 1977; Krutov I.A., Gavrilova E.L., Burangulova R.N., Kornilov S.S., Valieva A.A., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Sinyashin O.G., Semina I.I., Nikitin D.O., Plotnikova A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 12. P. 2794. doi 10.1134/S1070363217120076
19. Гаврилова Е.Л., Крутов И.А., Валиева А.А., Хаяров Х.Р., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Шаталова Н.И., Бурангулова Р.Н., Синяшин О.Г. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1789; Gavrilova E.L., Krutov I.A., Valieva A.A., Khayarov Kh.R., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Shatalova N.I., Burangulova R.N., and Sinyashin O. G. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 11. P. 2269. doi 10.1134/S1070363218110051
20. Газизов М.Б., Хайруллин Р.А., Шайхутдинова Л.Р., Волков М.Ю., Иванова С.Ю., Каримова Р.Ф., Хайруллина О.Д. Пат. 2783121 (2022). РФ.
21. Газизов М.Б., Исмагилов Р.К., Иванова С.Ю., Каримова Р.Ф., Писцова А.Л., Хайруллин Р.А., Газизова Н.Н., Шайхутдинова Л.Р., Губайдуллин А.Т., Гнездилов О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 457; Gazizov M.B., Ismagilov R.K., Ivanova S.Yu., Karimova R.F., Pistsova A.L., Khairullin R.A., Gazizova N.N., Shaikhutdinova L.R., Gubaidullin A.T., Gnezdilov O.I. // Russ. Chem. Bulletin 2022. Vol. 71. N 3. P. 457. doi 10.1007/s11172-022-3433-2
22. Zhang J.-Q., Han L.-B. // Org. Lett. 2020. Vol. 22. N 12. P. 4633. doi 10.1021/acs.orglett.0c01384
23. Цветков Е.Н., Бондаренко Н.А., Малахова И.Г., Кабачник М.И. // ЖОХ. 1985. Т. 55. № 1. С. 11.
24. Ocone L.R., Schaumann C.W., Block B.R., Walsh E.N. // Inorg. Synth. 1966. Vol. 8. P. 71.
25. Zhang G.-Q. // J. Chem. Eng. Data. 2008. Vol. 53. N 5. P. 1192. doi 10.1021/je800049b
26. Rao H., Jin Y., Jiang Y.A. // Chem. Eur. J. 2006. Vol. 12. P. 3636. doi 10.1002/chem.200501473
27. Ghorbani-Choghamarani A. // Chem. Pap. 2012. Vol. 66. N 11. P. 1078. doi 10.2478/s11696-012-0228-1
28. Guha P.C., Guha S.C. // J. Ind. Chem. Soc. 1927. Vol. 4. P. 43.
29. Altland H.W. // J. Het. Chem. 1978. Vol. 15. N 3. P. 377. doi 10.1002/jhet.5570150305
30. Hoffman H., Hammann I. Pat. US 3862125 (1975).
31. Kurzer F., Secker J.L. // Tetrahedron. 1977. Vol. 33. N 15. P. 1999. doi 10.1016/0040-4020(77)80391-8
32. CrysAlisPro. Version 1.171.41.106a. Rigaku Oxford Diffraction, 2021.
33. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
34. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
35. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. N 2. P. 229. doi 10.1107/S0021889808042726
36. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. // J. Appl. Cryst. 2020. Vol. 53. P. 226. doi 10.1107/S1600576719014092

Reaction of Diphenylphosphinal Formic Acid Hydrazide with Isothiocyanates

A. O. Isaeva^{a,*}, I. A. Krutov^a, R. N. Burangulova^a, D. K. Komunarova^a,
A. I. Samigullina^b, and E. L. Gavrilova^a

^a Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia

^b N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: tasaisaeva@gmail.com

Received September 30, 2023; revised September 30, 2023; accepted October 4, 2023

A new method was proposed for the preparation of diphenylphosphinylformic acid hydrazide based on the reaction of phosphine oxide and trimethylchlorosilane in the presence of a tertiary amine, followed by interaction with chloroformic acid ester and then hydrazine hydrate. The hydrazide moiety was modified into a thiosemicarbazide moiety by reacting diphenylphosphinylformic acid hydrazide with organic isothiocyanates. It was found that in an aqueous alkaline medium, thiosemicarbazides do not heterocyclize to 1,2,4-triazole-3-thiones, as expected. As a result of the rupture of the P–C bond, diphenylphosphinic acid and a 5-thioxo-1,2,4-triazolidin-3-one were formed.

Keywords: phosphorylcarboxylic acid hydrazides, thiosemicarbazides, heterocyclization

МЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СУБСТРАТОВ АЛКИЛ (N-АЛКИЛ-N,N-ДИОКТИЛАММОНИОМЕТИЛ)- ФОСФОНАТАМИ

© 2023 г. Н. В. Давлетшина^{1,*}, Е. А. Ермакова¹, А. Р. Хабибуллина¹, Д. Р. Долгова¹,
Т. Р. Гимадиев¹, Р. Р. Давлетшин¹, И. И. Стойков¹, **Р. А. Черкасов¹**

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420088 Россия

*e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Поступило в редакцию 19 июля 2023 г.

После доработки 20 октября 2023 г.

Принято к печати 7 ноября 2023 г.

Изучены мембранно-транспортные свойства фосфорилированных бетаинов по отношению к моно- и полифункциональным карбоновым кислотам. Обсуждено строение переносимых Н-комплексов; методом ИК спектроскопии установлены основные центры координации переносчиков. С использованием метода квантово-химических расчетов показана взаимосвязь между величиной потока субстратов, их липофильностью и структурой образующихся Н-комплексов.

Ключевые слова: мембранный транспорт, органические кислоты, фосфорилированные бетаины, Н-комплексы, квантово-химические расчеты

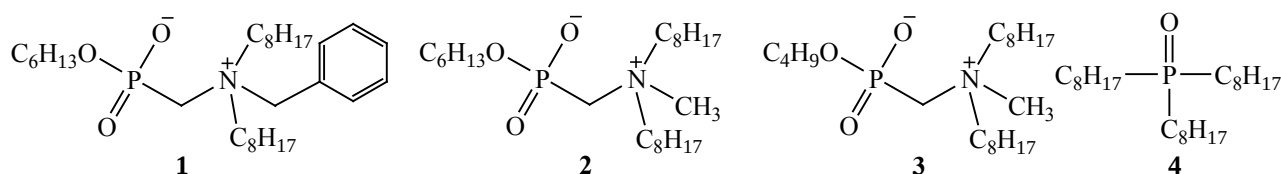
DOI: 10.31857/S0044460X23120120, **EDN:** OCUHQC

Синтез и изучение свойств фосфор- и азотсодержащих бетаинов приобрели в последние десятилетия актуальное значение в органической и элементоорганической химии. Так, например, бетаины, содержащие в своей структуре до 18 атомов углерода, относятся к амфотерному классу поверхностно-активных веществ, что повышает их практическое использование в качестве антистатиков, диспергаторов, эмульгаторов [1, 2]. Производство косметических и антисептических средств также основано на поверхностно-активных свойствах производных бетаинов [3–8]. Цвиттер-ионные полимеры обладают способностью подавлять адсорбцию белков, адгезию тромбоцитов, бактерий и клеток [9–12], что открывает перспективы их использования в биомедицинских целях для получения специальных покрытий.

Алкил[(N-алкил-N,N-диоктиламмоний)метил]-фосфонаты (фосфорилированные бетаины) пред-

ставляют собой цвиттер-ионные соединения, включающие отрицательно заряженную фосфонатную группу и положительно заряженный четвертичный атом азота. Подобные структуры с одной стороны, являются производными α -аминофосфоновых кислот, с другой стороны – фосфорилированными аналогами солей четвертичного аммония, что делает их интересными объектами для изучения. Ранее мы показали, что фосфорилированные бетаины проявляют селективность к ионам редкоземельных металлов в процессах мембранной экстракции [13], изучили структуру их комплексов методами рентгеноструктурного анализа и ИК спектроскопии [14–16]. В ходе исследований нами было сделано предположение о перспективности использования подобных структур в качестве мембранных переносчиков органических кислот [13]. Целью настоящей работы является изучение мембранно-транспортных свойств серии

Схема 1.



липофильных фосфорилированных бетаинов **1–3** (схема 1), содержащих длинноцепочечные октильные заместители у атома азота, по отношению к ряду полифункциональных карбоновых кислот.

В качестве контрольного соединения нами был выбран промышленный переносчик триоктилфосфиноксид **4**. Основным центром координации у переносчиков **1–3** выступает фосфорильная группа, представленная двумя донорными центрами, триоктилфосфиноксид **4** обладает одним центром координации – фосфиноксидная группа $P=O$.

Ранее было показано, что транспорт протон-донорных субстратов (органических кислот) происходит с образованием Н-комплексов между переносимым субстратом и молекулой переносчика, содержащей основные группы [17]. Мы полагаем, что мембранный перенос органических кислот фосфорилированными бетаинами, также будет подчиняться механизму образования Н-комплексов, в которых в качестве донора электронов выступают два кислорода фосфорильной группы.

В соответствии с технологией неиндуцированного пассивного транспорта субстраты способны самостоятельно переходить через импрегнированные жидкие мембраны, содержащие мембранный растворитель (без переносчика). Для оценки этого вклада определены потоки всех используемых субстратов через мембрану, пропитанную только мембранным растворителем (табл. 1, значение J_0). Эффективность неиндуцируемого транспорта определяется в основном липофильностью субстратов, количественной характеристикой которой является значение $\log P$ – константа распределения вещества между водой и октанолом-1 [18, 19]. При этом обнаруживается тенденция увеличения потока с ростом липофильности субстратов: потоки значения J_0 в ряду моноосновных кислот увеличиваются в порядке возрастания длины их углеводородной цепочки. Для миндальной кислоты значения потоков для переносчиков близки к J_0 , что свидетельствует об определяющей роли неиндуцированного пассивного транспорта в пе-

Таблица 1. Потоки трансмембранного переноса карбоновых и гидроксикарбоновых кислот, индуцированного переносчиками **1–4** (J_i) и транспорта металлов в отсутствие переносчика (J_0)

Кислота	$\log P$	$J_0 \times 10^5$	Величины потока $J_i \times 10^5$, моль/(мин·м ²)							
			1	$\varepsilon_1 = j_i/j_0$	2	$\varepsilon_2 = j_i/j_0$	3	$\varepsilon_3 = j_i/j_0$	4	$\varepsilon_4 = j_i/j_0$
Муравьиная	–0.47	10.5	36.5±0.7	3.5	26.1±0.5	2.5	23.4±0.2	2.2	35.1±1.2	3.3
Уксусная	–0.12	14.4	34.5±1.0	2.4	34.1±0.8	2.4	30.1±2.0	2.1	39.4±0.6	2.7
Пропионовая	0.31	22.2	46.2±7.0	2.1	45.2±1.1	2.0	40.5±1.1	1.8	43.4±4.0	1.9
<i>d,l</i> -Миндальная	0.66	26.4	47.2±1.1	1.3	136.4±3.7	5.2	50.1±0.9	1.4	45.2±6.5	1.3
Щавелевая	–0.51	3.2	58.9±6.6	18.4	23.2±2.0	7.2	10.1±0.5	3.2	36.5±7.2	11.4
Малоновая	–0.6	7.2	59.1±10.5	8.2	32.0±1.1	4.4	22.9±0.6	3.2	51.0±1.4	7.1
Янтарная	–0.53	12.8	35.5±3.6	2.8	24.5±1.7	1.9	8.4±0.2	0.7	40.0±3.7	3.1
Глутаровая	–0.25	16.8	46.1±2.9	2.7	35.7±1.9	2.1	24.9±1.1	2.9	50.5±9.3	3.0
Адипиновая	0.08	19.5	32.5±0.7	1.7	41.4±0.9	2.1	24.0±0.1	1.2	35.7±1.2	1.8
<i>d,l</i> -Яблочная	–0.87	2.5	19.7±0.9	7.9	14.2±0.4	5.7	12.5±1.6	5.0	15.3±2.5	6.1
<i>d</i> -Винная	–1.3	1.4	14.3±0.3	10.2	9.8±0.6	7.0	10.0±0.8	7.1	11.6±3.5	8.3
Лимонная	–1.3	0.8	29.6±0.8	37.0	22.3±0.7	27.8	24.0±1.0	32.5	10.0±3.0	12.5

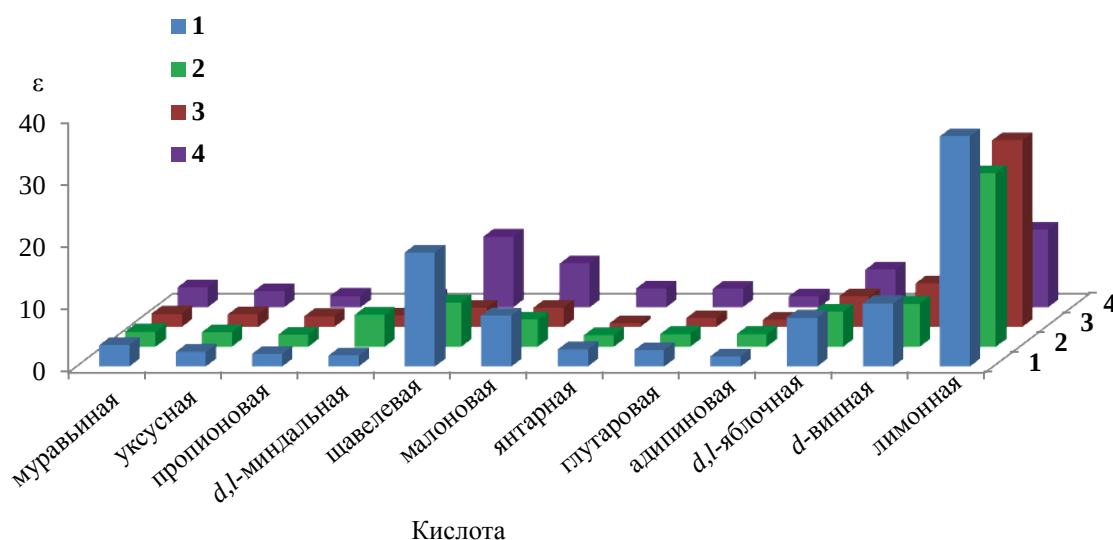


Рис. 1. Коэффициенты усиления потока (ϵ) для ряда кислот через жидкую импрегнированную мембрану.

реносе этой кислоты. Данный эффект нами был обнаружен и ранее при использовании в качестве переносчиков фосфорилированных диазоподандов [Давлетшина Н.В. и др., ЖОХ, 2019, т. 89, вып. 12, с. 1915; Davletshina N.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2019, vol. 89, no. 12, p. 2424. doi 10.1134/S1070363219120168].

Эффективность переноса субстратов представлена в виде коэффициента усиления потока ϵ , который представляет собой отношение потока субстрата, индуцированного переносчиком, к потоку холостого опыта $-j_i/j_0$ (рис. 1).

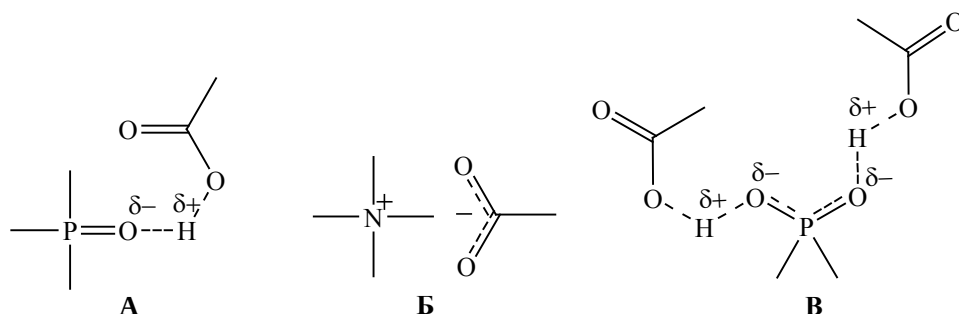
Согласно представленным данным, эффективность транспорта моноосновных субстратов низкая, ввиду их липофильности. Обращают на себя внимание высокие значения потоков полифункциональных субстратов – потоки щавелевой, d,l-яблочной, лимонной и d-винной кислот. Ранее было показано, что потоки двухосновных кислот и гидроксикислот фосфорилированными азаподандами и диаминами ниже, чем для моноосновных, что связано с наличием в их молекулах двух карбоксильных групп, которые снижают липофильность субстрата и затрудняют диффузию образуемых ими комплексов в мембрану [Черкасов Р.А. и др., ЖОХ, 2009, т. 79, вып. 9, с. 1480; Cherkasov R.A. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2009, vol. 79, no. 9, p. 1835. doi 10.1134/S1070363209090114]. В случае же фосфо-

рилированных бетаинов наблюдается совсем иная закономерность.

Нами было показано, что фосфорилированные бетаины образуют кристаллические структуры совместно с молекулами воды [16, 20, 21], в том числе и в составе комплексов с металлами [22]. Данные структуры характеризуются наличием множественных водородных связей между молекулами воды и фосфорильной группой лиганда. Таким образом, можно сделать предположение, что высокие значения потока полифункциональных субстратов объясняются образованием Н-комплексов со множественными водородными взаимодействиями между молекулами воды отдающей фазы, субстратом и переносчиком.

Ввиду близкой структурной организации основного центра координации исследуемые переносчики 1–3 обнаруживают схожие тенденции низкой эффективности транспорта моноосновных и двухосновных субстратов и от средней до высокой эффективности переноса гидроксикарбоновых кислот, за некоторыми исключениями. Замена гексоксильного заместителя у атома фосфора в переносчике 2 на бутоксилильный приводит к снижению потока всех субстратов, что можно объяснить уменьшением липофильности образующегося комплекса. Введение метильного заместителя к атому азота (переносчики 2 и 3) приводит к снижению потока всех субстратов $J_1 > J_2 > J_3$. От-

Схема 1.



метим, что исследуемые переносчики не уступают в эффективности триоктилфосфиноксиду и в некоторых случаях оказываются более эффективными.

Можно предположить присутствие следующих межмолекулярных взаимодействий между молекулами переносчика и субстратов (схема 2): образование межмолекулярной водородной связи между донорным атомом кислорода фосфорильной группы и протоном карбоксильной группы кислоты (структура А); образование сольватного комплекса между четвертичным атомом азота или фосфонат-анионом переносчика и карбоксилат анионом кислоты (структура Б); межмолекулярное взаимодействие фосфонат-аниона переносчика с карбоксильной группой кислоты (структура В).

Для проверки предположений провели жидкость-жидкостную экстракцию в системе переносчик в 1,2-дихлорбензоле–водный раствор кислоты с последующей регистрацией ИК спектров органической фазы после экстракции (рис. 2, табл. 2). На примере соединения **1** методом ИК спектроскопии нами показано, какие именно центры участвуют в координации, поскольку в зависимости от типа реализуемого комплекса в ИК спектрах можно регистрировать характеристичные полосы поглощения [23, 24]. В соответствии с предложенными выше комплексами, в ИК спектрах должно фиксироваться изменение интенсивности или сдвиг полос поглощения фосфорильной и карбоксильных групп.

Таблица 2. Полосы поглощения (см^{-1}) характеристичных групп в молекулах переносчиков и их комплексов

Кислота	Комплекс переносчик–кислота				
	1			4	
	$\delta_{\text{P=O}}$	ν_{OPOO^-}	ν_{COOH}	$\delta_{\text{P=O}}$	ν_{COOH}
Переносчик	1233	1030, 1043, 1060, 1070	–	1144	–
Муравьиная	1236 ш	1024, 1063, 1084			
Уксусная	1232 ш	1023, 1043, 1062, 1083	1704	1158	–
Пропионовая	1236 ш	1024, 1044, 1063, 1084			
<i>d,l</i> -Миндальная	1232 ш	1034, 1043, 1060, 1084	1702		1715
Щавелевая					–
Малоновая					
Янтарная	1235 ш	1023, 1043, 1060, 1084			1715
Глутаровая			1705	1156	
Адипиновая					
<i>d,l</i> -Яблочная	1237 ш				
<i>d</i> -Винная	1234 ш	1023, 1043, 1063, 1084			–
Лимонная	1237 ш				

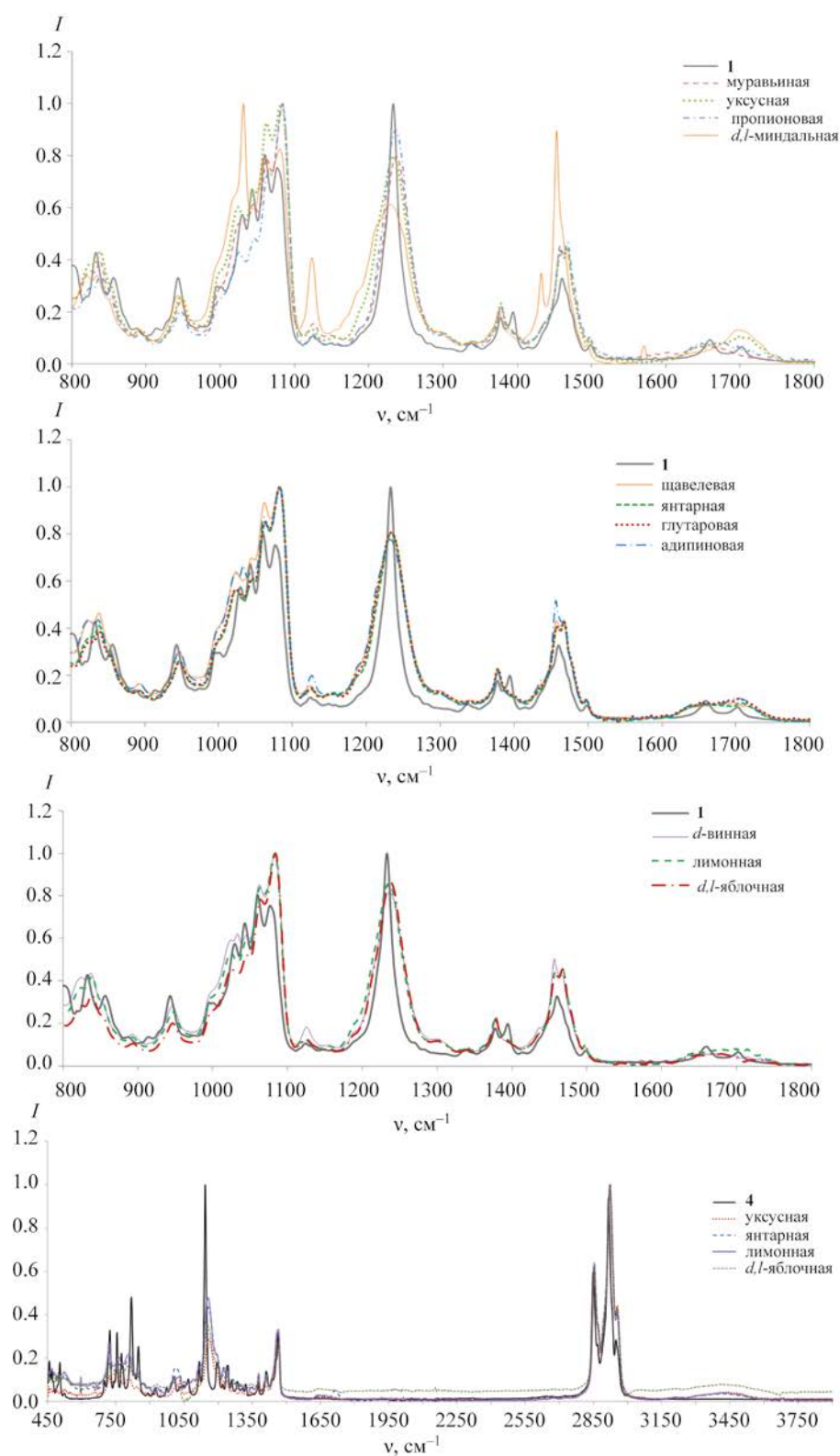


Рис. 2. Фрагменты нормализованных ИК спектров пробы органической фазы после экстракции органических кислот соединениями **1** и **4** и упаривании растворителя.

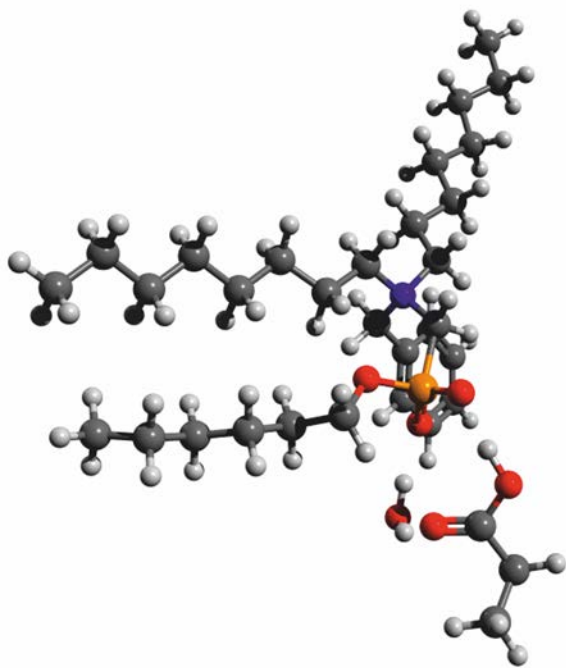


Рис. 3. Н-Комплекс пропионовой кислоты с переносчиком **1** и водой.

Согласно данным ИК спектрального исследования, при комплексообразовании происходит снижение интенсивности полосы поглощения $\text{P}=\text{O}$ группы переносчика и уширение ее сигнала, что свидетельствует о вступлении ее в координацию.

Ввиду липофильности (значение $\log P$) моноосновные кислоты экстрагируются в органическую фазу без участия переносчика: наблюдается сигнал небольшой интенсивности в области 1700 см^{-1} , характерный для димеров алифатических кислот и принадлежащий $\text{C}=\text{O}$ группе кислоты. Вместе с тем, появление в ИК спектре данной полосы поглощения может свидетельствовать также о наличии водородного связывания между гидроксильной группой карбоксильной группы и основными группами переносчика (рис. 2). Представляется интересным, что в ИК спектрах комплексов не наблюдается полос поглощения карбоксилат-аниона, которые проявляются в ИК спектрах в виде двух полос поглощения в области $1600\text{--}1550$ и $1400\text{--}1300\text{ см}^{-1}$, что соответствует асимметричным и симметричным колебаниям группы COO^- [23].

В случае фосфорилированных бетаинов полоса поглощения $\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$ перекрывается с полосами

поглощения переносчика и не может быть определена однозначно, в то время как асимметричные колебания $\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$ можно было бы зафиксировать. Нами было показано [Давлетшина Н.В. и др., ЖОХ, 2019, т. 89, вып. 12, с. 1915; Davletshina N.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2019, vol. 89, no. 12, p. 2424. doi 10.1134/S1070363219120168], что наличие полосы поглощения $\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$ в спектрах комплексов, свидетельствует о практически полном отрыве протона от молекулы кислоты и, следовательно, прочном водородном связывании с переносчиком, что является причиной низкого значения величины потока кислых субстратов. В случае же фосфорилированных бетаинов мы закономерно наблюдаем высокие значения коэффициента эффективности переноса гидроксикислот в совокупности с отсутствием полосы поглощения $\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$, что подтверждает сделанные ранее предположения.

В ИК спектре комплексов с триоктилфосфиноксидом **4** наблюдается сильное смещение полосы $\text{P}=\text{O}$ группы – единственного центра координации этого переносчика ($\sim \Delta = 12$). Отмечено также появление полос поглощения в области $\sim 3420\text{ см}^{-1}$ в комплексах с триоктилфосфиноксидом **4**, относящиеся к гидроксигруппам; значительное уширение сигналов, вероятно, связано с образованием многочисленных водородных связей,

Наряду с липофильностью субстрата на величину потока большое влияние оказывает прочность образующихся Н-комплексов, поэтому для анализа возможных взаимодействий субстрата с переносчиком **1** были проведены квантово-химические расчеты и получены структуры некоторых Н-комплексов (рис. 3), а также выполнена оценка их прочности.

Согласно полученным геометриям комплексов между переносчиком **1**, кислотами и молекулами воды, наблюдается образование трех видов комплексов (рис. 4–6, для удобства на рисунках показаны только вода, кислотные группы и первое окружение атома фосфора в переносчике). Комплексы типа Г и Д образуются с участием фосфорильной группы переносчика [$\text{P}=\text{O}$, $\text{P}(\text{O})\text{O}^-$] и молекулы воды (рис. 4.). Такие комплексы образуются со всеми субстратами за исключением щавелевой и глутаровой кислот. В этих структурах образуются водородные связи между $\text{P}(\text{O})\text{O}^-$ -группой переносчика и водородом карбоксильной группы, $\text{P}=\text{O}$

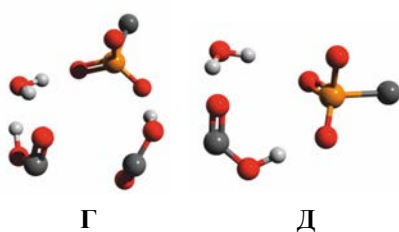


Рис. 4. Пример Н-комплексов с участием двух групп $[P=O, P(O)O^-]$ переносчика и молекулы воды. Г – двухосновная кислота (или моноосновная с дополнительной ОН-группой), Д – моноосновная кислота.

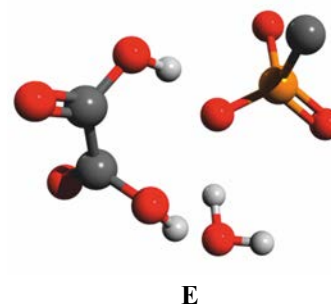


Рис. 5. Н-комплекс со щавелевой кислотой.

группой переносчика и водородом молекулы воды, и $C=O$ группой кислоты и водородом молекулы воды. В случае лимонной кислоты происходит дополнительное протонирование фосфонат-аниона.

Комплекс типа Е образуется с участием только фосфонат-аниона и молекулы воды (рис. 5). Согласно расчетам, комплекс типа Е наблюдается только при участии щавелевой кислоты, по-видимому, для образования комплексов типа Г и Д, расстояния между карбоксильными группами должно быть больше. В данном случае водородная связь образуется между $P(O)O^-$ -группой переносчика и водородом кислотной группы, $P(O)O^-$ -группой и водородом молекулы воды, водородом карбоксильной группы и кислородом молекулы воды.

Комплекс типа Ж образуется с участием фосфонат-аниона $P(O)O^-$ только для глутаровой кислоты (рис. 6). Здесь водородная связь образуется между $P(O)O^-$ -группой переносчика, водородом карбоксильной группы, $C=O$ группой кислоты, водородом молекулы воды, водородом карбоксильной группы и кислородом молекулы воды.

Из результатов квантово-химических расчетов следует вывод, что переносчик **1** больше склонен образовывать комплексы типа Г и Д, которые позволяют наиболее прочно связать субстрат при участии двух основных центров $P=O, P(O)O^-$ и молекулы воды. Полученные данные ИК спектроскопии и квантово-химических расчетов могут быть перенесены на переносчики **2** и **3** ввиду идентичной структурной организации донорных центров.

Можно заключить, что на потоки трансмембранного переноса органических кислот фосфорилированными бетаинами оказывают влияние два

фактора: липофильность переносимых субстратов и прочность образуемых комплексов. Так, при увеличении липофильности органических кислот эффективность переноса (ϵ) снижается, как наблюдается в случае моноосновных субстратов. При трансмембранном переносе двухосновных кислот наблюдается образование прочного комплекса типа Г и эффективность переноса также остается низкой. При снижении липофильности субстратов (как в случае *d,l*-яблочной, *d*-винной и лимонной кислот), образуется более гидрофильный комплекс, который легко разрушается на границе раздела фаз мембрана–принимающий раствор – эффективность переноса увеличивается

Таким образом, исследование мембранного транспорта полифункциональных органических субстратов новым типом мембранных экстрагентов – фосфорилированных бетаинов, позволило выявить некоторые закономерности в зависимости величины потока переноса субстратов от структурных особенностей переносчиков, от липофильности субстратов и прочности образующихся комплексов. Сопоставление данных эффективности

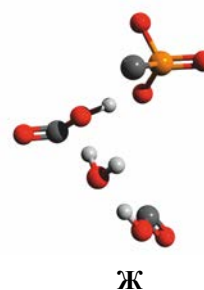


Рис. 6. Н-комплекс с глутаровой кислотой.

трансмембранного переноса обсуждаемых субстратов с результатами ИК-спектрального исследования и квантово-химических расчетов их комплексов позволило установить основные центры координации участников мембранного процесса, сделать предположения о структуре переносимых комплексов и факторах влияющих на трансмембранный перенос полифункциональных субстратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали нитраты металлов квалификации ХЧ и ЧДА, триоктилфосфин-оксид и 1,2-дихлорбензол производства «Asgos Organics». Синтез и спектральные данные переносчиков описаны в работах [17, 25].

ИК спектры регистрировали на спектрометре PerkinElmer UATR Two. Спектры скорректированы и нормализованы по базовой линии. Электропроводность растворов измеряли кондуктометром inoLab Cond Level 1 с кондуктометрической ячейкой LR 325/01 со стальным электродом (WTW GmbH, Германия), константа ячейки K 0.1 см⁻¹. Гидрофобной матрицей служили пористые тефлоновые фильтры Millipore Type FA (толщина 1 мкм, размер пор 100 нм, пористость 85%, армированные капроновой сеткой), которые пропитывались переносчиками.

Изучение мембранной экстракции проводили в классической вертикальной ячейке с подвижным цилиндром. Принимающий раствор, объемом 30 мл находился во внутреннем тефлоновом стакане, дном которого служила импрегнированная жидкая мембрана; растворитель мембранной фазы – 1,2-дихлорбензол. Объем отдающей фазы – 80 мл. Изменение концентрации субстрата в принимающей фазе измеряли кондуктометрическим датчиком. Величины потоков переноса через мембрану [J_i , моль/(м²·мин)] рассчитывали по начальным линейным участкам зависимости концентрации транспортируемого вещества в принимающей фазе от времени по уравнению:

$$J_i = \frac{c_s 1000 S_m}{tV},$$

где c_s – изменение концентрации вещества в растворе во времени t [(моль/л)/·мин], V – объем принимающей фазы (30 мл), S_m – площадь мембраны

(4.75×10^4 м²). Концентрацию субстрата в принимающей фазе методом кондуктометрии. В качестве потока холостого эксперимента использовали значение, при котором мембрана пропитывалась чистым растворителем.

Жидкостную экстракцию осуществляли смешением 150 мкл 0.1 М. раствора переносчика в 1,2-дихлорбензоле с 1000 мкл 0.01 М. раствора кислоты. После интенсивного встряхивания в течение минуты и расслоения фаз на алмазный диск ИК спектрометра помещали 10 мкл образца, сушили и регистрировали спектр от 450 до 4000 см⁻¹ с разрешением 4 см⁻¹.

Структуры подготовлены с помощью программы Avogadro version 1.2 [26], первичная оптимизация индивидуальных молекул и комплексов проведена с использованием силовых полей GAFF [27]. Последующая оптимизация проведена в программном комплексе MOPAC version 22.06 [28] с использованием полуэмпирического метода PM7 [29].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Давлетшин Рустам Рифхатович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1708-6985>

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

Черкасов Рафаэль Асхатович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8604-9953>

Гимадиев Тимур Рустемович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5012-0308>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-00335, <https://rscf.ru/project/22-23-00335/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li P., Yang C., Cui Z., Song B., Jiang J., Wang Z. // *J. Surfact. Deterg.* 2016. Vol. 19. P. 967. doi 10.1007/s11743-016-1839-2
2. Zuo Z.H., Zhou M., Zhang J., Peng P. // *Tenside Surfact. Deterg.* 2021. Vol. 58. P.468-474. doi 10.1515/tsd-2021-2350
3. Burnett C., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Hill R.A., Klaassen C.D., Liebler D.C., Shank R.C., Slaga T.J., Snyder P.W., Andersen F.A., Heldreth B. // *Int. J. Toxic.* 2018. Vol. 37. P. 28. doi 10.1177/1091581818773354
4. Bengani-Lutz P., Converse E., Cebe P., Asatekin A. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 24. N 9. P. 20859. doi 10.1021/acsami.7b04884
5. Pat. US 9963425B2 (2018).
6. Li L., Wang H., Jin Y., Wang P., Jia D. // *ChemistrySelect.* 2019. Vol. 4. N 39. P. 11455. doi 10.1002/slct.201902555.
7. Amiraslani B., Sabouni F., Abbasi S., Nazem H., Sabet M. // *Iran Biomed. J.* 2012. Vol. 2. N 16. P.84. doi 10.6091/IBJ.1012.2012
8. Nogales L., Jiménez L.L., Abarca L.E., Gil M.M. // *Int. J. Pharm. Comp.* 2020. Vol. 24. N 5. P. 358.
9. Gu Y.H., Liu H.W., Dong X.H., Ma Z.Z., Li Y.X., Li L., Shen J. // *Rare Metals.* 2022. Vol. 41. N 2. P. 700. doi 10.1007/s12598-021-01807-z
10. Lu M., Yu S., Wang Z., Xin Q., Sun T., Chen X., Liu Z., Chen X., Weng J., Li J. // *Eur. Polymer J.* 2020. Vol. 134. P. 109821. doi 10.1016/j.eurpolymj.2020.109821
11. Chien H. W., Lin H.Y., Tsai C.Y., Chen T.Y., Chen W.N. // *Polymers.* 2020. Vol. 12. N 9. P. 2008. doi 10.3390/polym12092008
12. Lin X., Jain P., Wu K., Hong D., Hung H.C., O'Kelly M.B., Jiang S. // *Langmuir.* 2018. Vol. 35. N 5. P. 1544. doi 10.1021/acs.langmuir.8b02540
13. Давлетишина Н.В., Долгова Д.Р., Ермакова Е.А., Давлетишин Р. Р., Султанова Д.Р., Стойков И.И., Черкасов Р.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. С. 1932; Davletshina N.V., Ermakova E.A., Dolgova D.R., Davletshina R.R., Sultanova D.R., Stoikov I.I., Cherkasov R.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. P. 2653. doi 10.1134/S1070363222120143
14. Davletshina N., Khabibullina A., Davletshin R., Ivshin K., Kataeva O., Cherkasov R. // *J. Organomet. Chem.* 2021. Vol. 951. P. 121996. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121996
15. Davletshina N., Khabibullina A., Ushakova J., Davletshin R., Islamov D., Usachev K., Cherkasov R. // *J. Organomet. Chem.* 2020. Vol. 916. P. 121267. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121267
16. Давлетишина Н.В., Долгова Д.Р., Ермакова Е.А., Давлетишин Р.Р., Ившин К.А., Черкасов Р.А. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып.7. С. 1052; Davletshina N.V., Dolgova D.R., Ermakova E.A., Davletshin R.R., Ivshin K.A., Cherkasov R.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 7. P. 1221. doi 10.1134/S1070363222070076
17. Гарифзянов А.Р., Давлетишина Н.В., Ахмадуллин Л.И., Сафиуллин И.Т., Черкасов Р.А. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 11. С.1923; Garifzyanov A.R., Davletshina N.V., Akhmadullina L.I., Safiullin I.T., Cherkasov R.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 11. P. 2445. doi 10.1134/S1070363218110324
18. Tetko I.V., Tanchuk V.Y., Kasheva T.N., Villa A.E.P. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001. N 41. P. 246. doi 10.1021/ci000393l
19. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02. 2018
20. Gayneev A., Davletshin R., Galkina I., Davletshina N., Sedov A., Mirkhuzina M., Kuchaev E., Islamov D. // *PSSR Elem.* 2021. Vol. 197. N 5–6. P. 654. doi 10.1080/10426507.2021.2021527
21. Davletshin R., Gayneev A., Ermakova E., Davletshina N., Galkina I., Ivshin K., Shulaeva M., Pozdeev O. // *Mendelev Commun.* 2022. Vol. 32. N 2. P. 180. doi 10.1016/j.mencom.2022.03.009
22. Davletshina N., Ermakova E., Dolgova D., Davletshin R., Ivshin K., Fedonin A., Stoikov I., Cherkasov R. // *Inorg. Chim. Acta.* 2023. Vol. 545. P. 121245. doi 10.1016/j.ica.2022.121245
23. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 590 с.
24. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: ВШ, 1971. 264 с.
25. Davletshina N.V., Ermakova E.A., Dolgova D.R., Davletshin R.R., Shulaeva M.P., Stoikov I.I., Gareev B.I., Cherkasov R.A. // *Mendelev Commun.* 2023. Vol. 33. N 5. P. 627 doi 10.1016/j.mencom.2023.09.012
26. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. // *J. Cheminform.* 2012. Vol. 4. Is. 1. P. 17. doi10.1186/1758-2946-4-17
27. Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K.B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001. Vol. 40. P. 2004. doi 10.1002/1521-3773
28. МОРАС 2016. Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, USA.
29. Stewart J.J.S. // *J. Mol. Model.* 2013. Vol. 19. N 1. P. 1. doi 10.1007/s00894-012-1667-x

Membrane Transport of Polyfunctional Alkyl (*N*-Alkyl-*N,N*-dioctylammoniomethyl)phosphonates

N. V. Davletshina^{a,*}, E. A. Ermakova^a, A. R. Khabibullina^a, D. R. Dolgova^a,
T. R. Gimadiev^a, R. R. Davletshin^a, I. I. Stoykov^a, and R. A. Cherkasov^a

^a Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420088 Russia

*e-mail: kurnosova.nataliya@yandex.ru

Received July 19, 2023; revised October 20, 2023; accepted November 7, 2023

The membrane transport properties of phosphorylated betaines in relation to mono- and polyfunctional carboxylic acids were studied. The structure of transferred H-complexes was discussed; using IR spectroscopy, the main coordination centers of carriers were revealed. Using the method of quantum chemical calculations, the relationship between the amount of substrate flux, their lipophilicity and the structure of the resulting H-complexes was shown.

Keywords: membrane transport, organic acids, phosphorylated betaines, H-complexes, quantum chemical calculations

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СОПОЛИМЕРОВ КУМАРИНА С N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ

© 2023 г. Н. А. Нестерова^{1,*}, Н. В. Захарова¹, Ю. А. Сажина¹,
И. И. Гаврилова¹, Е. Ф. Панарин¹

¹ Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Большой пр. В.О. 31, Санкт-Петербург, 199004 Россия
*e-mail: lab.2305@mail.ru

Поступило в редакцию 26 июля 2023 г.

После доработки 13 ноября 2023 г.

Принято к печати 14 ноября 2023 г.

Радикальной сополимеризацией синтезированы сополимеры кумарина с N-винилпирролидоном с широким диапазоном молекулярных масс и состава. Методами динамического и статического светорассеяния исследовано влияние условий сополимеризации кумарина с N-винилпирролидоном в массе и растворе этанола на молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики сополимеров.

Ключевые слова: N-винилпирролидон, кумарин, сополимеры кумарина, радикальная полимеризация, статистическое и динамическое светорассеяние, молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики

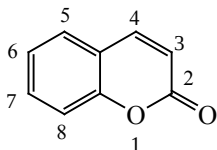
DOI: 10.31857/S0044460X23120132, **EDN:** OCYAKG

Синтез реакционноспособных полимеров и их модификация путем химических превращений с целью получения новых веществ с определенным комплексом свойств в том числе собственной биологической активностью является важной и актуальной задачей химии высокомолекулярных соединений. Эта задача решается как поиском новых функциональных мономеров с высокой реакционной способностью в реакциях гомо- и сополимеризации, так и реакциями в цепях уже известных полимеров. Перспективным мономером с этой точки зрения представляется кумарин, имеющий в своей структуре, наряду с двойной связью в положении 3, лактонное кольцо [1]. Кумарин не способен к гомополимеризации, но вступает в реакцию сополимеризации. Описаны сополимеры кумарина с N-винилпирролидоном, которые впервые были

синтезированы Карчмарчиком О.С. с соавторами [2, 3]. Эти сополимеры обладают гипотензивным и противоаритмическим действием, при этом было выявлено существенное влияние молекулярной массы на уровень активности и продолжительности их действия в организме экспериментальных животных [4].

Раскрытие лактонного кольца позволяет получать водорастворимые сополимеры N-винилпирролидона с оксикоричной кислотой, которые не могут быть получены путем радикальной сополимеризации. На основе сополимеров N-винилпирролидона с кумарином разработан метод синтеза водорастворимых сополимеров солей оксикоричной кислоты, обладающих высокой активностью против респираторно синцитиального вируса человека А 2, вызывающего острые респираторные

Схема 1.



вирусные инфекции [5]. Сополимеры N-винилпирролидона с кумарином перспективны также для использования в медицине, ветеринарии, растениеводстве как полимеры-носители при синтезе полимерных БАВ с полифункциональной активностью. Поскольку, для полимеров медицинского назначения, используемых в фармацевтике, предъявляются жесткие требования к молекулярной массе [6], то для нового потенциального полимера – носителя, обладающего собственной биологической активностью, целесообразно исследовать влияние условий синтеза на молекулярную массу и гидродинамические характеристики его макромолекул.

В связи с этим, целью данного исследования является синтез сополимеров кумарина с N-винилпирролидона заданного строения и установление влияния условий радикальной сополимеризации кумарина с N-винилпирролидоном в массе и этаноле на молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики их макромолекул.

Кумарин – ненасыщенный ароматический лактон *цис*-оксикоричной кислоты. Его химические свойства обусловлены наличием в структуре сопряженных колец: бензольного и лактонного (схема 1), а также двойной связи α -пиронового кольца. Кумарин вступает в реакцию радикальной сополимеризации за счет двойной связи в положении 3 α -пиронового кольца [7].

Синтез сополимеров кумарина с N-винилпирролидоном проводили в массе и в этаноле, ва-

рьируя содержание инициатора и соотношение мономеров в реакционной среде. Это позволило синтезировать сополимеры с широким диапазоном составов и молекулярных масс.

Строение полученных сополимеров подтверждали данными ИК спектроскопии по присутствию полосы с частотой 1660 см^{-1} , относящейся к C=O группе амида, что подтверждает наличие в сополимере звеньев N-винилпирролидона, а также полосы с частотой 1750 см^{-1} , относящейся к группе C=O лактонного кольца звеньев кумарина.

Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики синтезированных сополимеров были определены в диметилсульфоксиде методами статического (СРС) и динамического светорассеяния (ДРС). Условия сополимеризации и характеристики полученных сополимеров, а именно состав, выход, средневесовая молекулярная масса (M_w), инкремент показателя преломления (dn/dc), второй вириальный коэффициент (A_2), гидродинамический радиус (R_{h-D}), и характеристическая вязкость $[\eta]$ представлены в табл. 1, 2. Положительные значения A_2 свидетельствуют о хорошем термодинамическом качестве растворителя ДМСО для данных систем.

В исследованной области концентраций методом ДРС для сополимеров N-винилпирролидона с кумарином зафиксировано унимодальное распределение рассеивающих объектов (рис. 1), т. е. частицы являются изолированными молекулами сополимера. Значения их гидродинамического радиуса R_{h-D} не зависели от концентрации с исследуемых сополимеров. Поэтому для макромолекул брали среднее значение R_{h-D} по концентрации с. При измерении M_w асимметрия светорассеяния отсутствовала, поэтому молекулярную массу полимера рассчитывали по методу Дебая.

Сополимеризация N-винилпирролидона ($r_{N-ВП} = 0.114$) и кумарина ($r_K = 0.0$) [2] в массе

Схема 2.

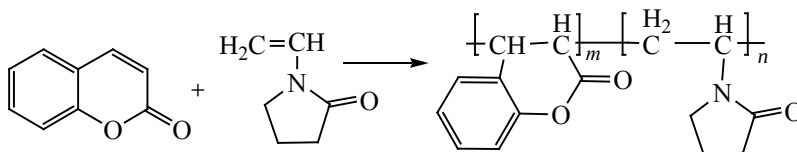


Таблица 1. Условия сополимеризации N-винилпирролидона с кумарином в массе при 65°C и характеристики синтезированных сополимеров

№	Состав мономерной смеси, мол%		$c_{\text{AIBN}}, \%$	$\tau_p, \text{ч}$	Выход, %	Состав сополимера, мол%		$dn/dc, \text{см}^3/\text{г}$	$M_w \times 10^{-3}$	$R_{\text{H-D}}, \text{нм}$	$[\eta]^{25}, \text{см}^3/\text{г}$
	N-винилпирролидон	кумарин				N-винилпирролидон	кумарин				
1	90	10	1	24	96	92	8	0.0598	262	9.0	62.4
2	80	20	1	24	90	76	24	0.0635	202	8.1	48.9
3	60	40	1	24	76	67	33	0.0725	144	6.4	39.2
4	50	50	1	24	67	63	37	0.0792	136	6.4	41.8
5	90	10	3	48	96	90	10	0.0791	220	11.1	60.2
6	80	20	3	48	93	82	18	0.0853	156	7.7	41.9
7	70	30	3	48	86	65	35	0.1046	89	5.7	28.6
8	50	50	3	48	83	56	44	0.1491	57	5.4	25.2
9	90	10	1	48	96	88	12	0.0449	240	9.5	56.6
10	80	20	1	48	88	72	28	0.0577	177.3	8.1	46.9
11	70	30	1	48	84	76	34	0.0737	130.3	6.9	43.9
12	60	40	1	48	82	63	37	0.1174	84.2	5.9	41.9
13	50	50	1	48	80	58	42	0.1487	61.5	5.4	38.4

Таблица 2. Условия сополимеризации N-винилпирролидона с кумарином в 30%-ном этаноле (1% AIBN, 72 ч, 65°C) и характеристики синтезированных сополимеров

№	Состав мономерной смеси, мол%		Выход, %	Состав сополимера, мол%		$dn/dc, \text{см}^3/\text{г}$	$M_w \times 10^{-3}$	$R_{\text{H-D}}, \text{нм}$	$[\eta]^{25}, \text{см}^3/\text{г}$
	N-винилпирролидон	кумарин		N-винилпирролидон	кумарин				
1	90	10	94	90	10	0.0654	53.8	6.1	31.0
2	70	30	47	67	33	0.0760	42.6	5.4	19.9
3	60	40	36	60	40	0.0762	44.9	4.2	21.1
4	50	50	29	57	43	0.0791	42.1	4.6	18.2

протекает в соответствии с основными закономерностями радикальной сополимеризации, когда один из сомономеров не способен к гомополимеризации. В этом случае определяющим фактором, влияющим на молекулярную массу и скорость процесса, является содержание малоактивного сомономера кумарина в реакционной массе. Повышение содержания кумарина до 50 мол% приводит к существенному снижению молекулярной массы в несколько раз (табл. 1, рис. 2), и формированию структуры макромолекул, в которых звенья кумарина отделены друг от друга микроблоками N-винилпирролидона длиной ~1 звено.

Многочисленные исследования по сополимеризации N-винилпирролидона с сомономерами различного химического строения (акрилаты, виниловые эфиры, ненасыщенные карбоновые кислоты и др.), обобщенные в обзоре [8], указывают на значительное влияние среды на активность N-винилпирролидона. При сополимеризации N-винилпирролидона с кумарином в этиловом спирте это влияние проявлялось на скорости процесса, молекулярной массе сополимеров и их составе (табл. 2). Наличие в молекулах N-винилпирролидона сопряжения между электронной парой атома азота, двойной связью и карбонильной

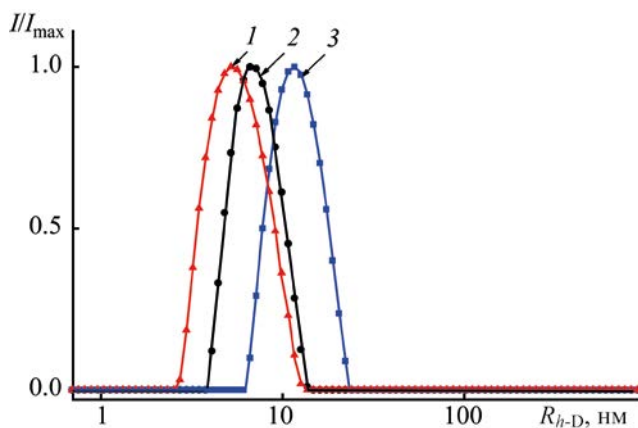


Рис. 1. Зависимость интенсивности рассеянного света I от гидродинамического радиуса R_h рассеивающих объектов для растворов сополимеров N-винилпирролидона с кумарином в ДМСО в зависимости от содержания кумарина в сополимере: 1 – 44 мол% (с 1.142 г/дл), 2 – 34 мол% (с 1.55 г/дл), 3 – 10 мол% (с 0.834 г/дл).

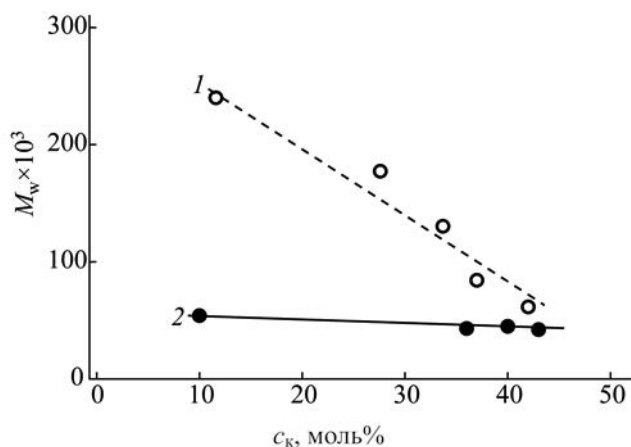


Рис. 2. Зависимость средневесовой молекулярной массы (M_w) сополимеров от содержания кумарина в сополимере. 1 – сополимеризация в массе (1% AIBN, 48 ч, 65°C), 2 – сополимеризация в растворе этанола (1% AIBN, 72 ч, 65°C).

группой, а также образование водородной связи с протонодонорным растворителем (в нашем случае этанолом) позволяет в значительной степени регулировать активность сополимеризующихся мономеров путем использования растворителей различной природы и синтезировать сополимеры с высокой композиционной однородностью при сополимеризации N-винилпирролидона с мономерами, сильно отличающимися по своей реакционной способности от N-винилпирролидона [8].

Эти особенности N-винилпирролидона проявляются и при его сополимеризации с кумарином в спирте. Она протекает с более низкой скоростью, чем в массе, что обусловлено сольватацией растущего концевго радикала и снижением его реакционной способности в реакции бимолекулярного обрыва [9]. Выход сополимеров зависит от состава мономерной смеси и снижается при содержании в ней кумарина больше 20 мол%. При этом молекулярная масса сополимеров во всем диапазоне составов изменяется незначительно (рис. 2).

Таким образом, молекулярную массу сополимеров N-винилпирролидона с кумарином можно регулировать условиями проведения сополимеризации: концентрацией инициатора и малоактивного мономера (кумарина), природой растворителя. На рис. 2–4 показаны зависимости характери-

ческой вязкости $[\eta]$, средневесовой молекулярной массы (M_w) и гидродинамического радиуса R_{h-D} от содержания кумарина в сополимерах. Эти зависимости имеют линейный характер, сохраняются во всем изученном диапазоне составов и демонстрируют хорошую воспроизводимость результатов.

Исследовано влияние условий сополимеризации N-винилпирролидона с кумарином на молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики сополимеров. Показано, что характеристическая вязкость, гидродинамические размеры макромолекул и молекулярная масса зависят от состава сополимера, их значения снижаются с повышением содержания кумарина в сополимере. Величина гидродинамического радиуса макромолекул сополимеров находится в диапазоне от 4 до 12 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали кумарин (Sigma Aldrich), N-винилпирролидон (Aldrich), 2,2'-азобис(изобутиронитрил) (AIBN, Порофор ЧХ357, 99%, ООО «ЛДХим»), диэтиловый эфир (ЧДА, ООО «Кузбасоргхим»), NaOH (ХЧ, АО «Ленреактив»), ДМСО (ХЧ, Вектон), этанол (ГОСТ Р 51652-2000, Вектон), диметилформамид (ХЧ, Вектон).

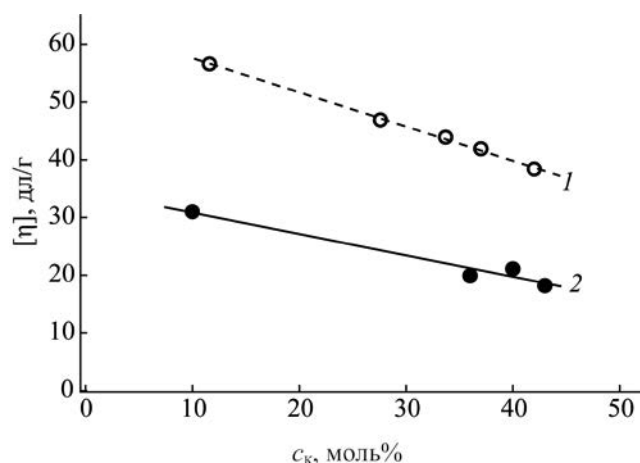


Рис. 3. Зависимость характеристической вязкости сополимеров $[\eta]$ в ДМСО от содержания кумарина в сополимере. 1 – сополимеризация в массе (1% AIBN, 48 ч, 65°C), 2 – сополимеризация в растворе этанола (1% AIBN, 72 ч, 65°C).

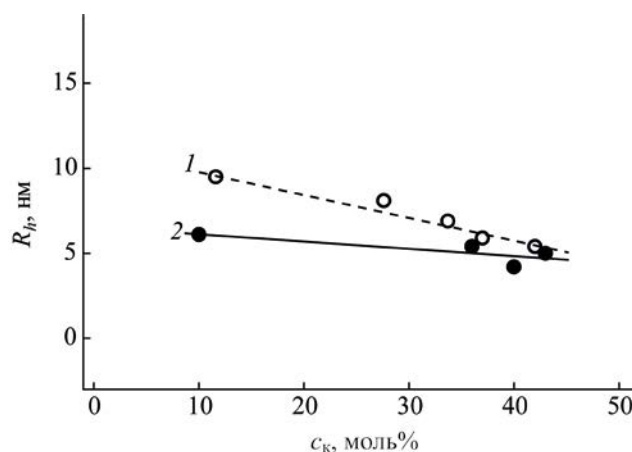


Рис. 4. Зависимость гидродинамического радиуса R_{h-D} сополимеров N-винилпирролидона с кумарином в ДМСО от содержания кумарина в сополимере. 1 – сополимеризация в массе (1% AIBN, 48 ч, 65°C), 2 – сополимеризация в растворе этанола (1% AIBN, 72 ч, 65°C).

Сополимеризацию кумарина с N-винилпирролидоном проводили в массе и в этаноле в атмосфере аргона при 65°C, используя AIBN в качестве инициатора. Сополимеры выделяли из реакционной смеси осаждением в диэтиловый эфир из раствора ДМФА или этанола с последующей сушкой в вакууме ($p_{\text{ост}} 1 \times 10^{-2}$ мм рт. ст.) при комнатной температуре до постоянной массы.

Состав полученных сополимеров определяли потенциометрическим титрованием: обратным титрованием 0.1 н HCl гидроксида натрия, не вступившего в реакцию после гидролиза 0.1 н. NaOH лактонного кольца звеньев кумарина в сополимере, а также по данным элементного анализа на азот, УФ спектроскопии (λ 266.5 нм).

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрофотометре Vertex-70 Bruker с приставкой ATR Pike. УФ спектры регистрировали на УФ спектрофотометре UV-1280 Shimadzu. Рассеяние света исследовали на установке Фотокор Комплекс (Photocor Instruments Inc. Россия), источником света служил диодный лазер Potocor-DL (мощность 5–30 мВт, λ 659.1 нм). Калибровку прибора проводили с использованием толуола ($R_v 1.38 \times 10^{-5}$ см⁻¹). Измерения проводили при углах рассеяния θ в диапазоне 45–135°. Корреляционную функцию интенсивности рассеянного света реги-

стрировали с помощью коррелятора PhotocorPC2 с 288 каналами и обрабатывали с помощью программного обеспечения DynalS (версия 8.2.3, SoftScientific, Tirat Carmel, Israel). Опыты проводили при 21°C. Инкремент показателя преломления (dn/dc) измеряли на рефрактометре RA-620 (КЕМ, Япония). Характеристическую вязкость $[\eta]$ сополимеров определяли с использованием капиллярного вискозиметра Оствальда в ДМСО при 25°C.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нестерова Наталья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5459-3513>

Захарова Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8863-1653>

Панарин Евгений Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7005-5838>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность А.В. Добродумову за помощь в экспериментальной работе.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 122012100171-8,

Институт высокомолекулярных соединений
Российской академии наук).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stefanachi A., Muncipinto G., Leonetti F.* // *Front. Chem.* 2023. Vol. 10. P. 1124816. doi 10.3389/fchem.2022.1124816
2. *Карчмарчик О.С., Кропачев В.А.* А. с. 221288 СССР // Б. И. 1969. № 25. С. 179.
3. *Абышев А.З., Денисенко П.П., Бродский И.В., Кропачев В.А.* // *ХПС.* 1974. № 6. С. 714; *Abyshev A.Z., Denisenko P.P., Brodskii I.V., Kropachev V.A.* // *Chem. Nat. Compd.* 1974. Vol. 10. N 6. P. 737. doi 10.1007/BF00563985
4. *Абышев А.З., Бродский И.В., Денисенко П.П., Кропачев В.А., Мельник Ю.К., Савельева Н.И., Симонина И.Г.* // *Хим.-фарм ж.* 1977. № 3. С. 41.
5. Пат. RU 2796753. 2023.
6. *Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.С., Шальнова Л.И.* Полимеры – носители биологических активных веществ. СПб: ЦОП «Профессия», 2014. 304 с.
7. *Кропачев В.А., Бродский И.В., Абышев А.З., Гусарова И.О.* // *ХПС.* 1979. N 5. P. 637; *Kropachev V.A., Brodskii I.V., Abyshev A.Z., Gusarova I.O.* // *Chem. Nat. Compd.* 1979. Vol. 15. N 5. P. 557. doi 10.1007/BF00565923
8. *Горбунова М.Н., Воробьева А.И., Толстиков А.Г., Монаков Ю.Б.* // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2006. Т. 49. Вып. 2. С. 3.
9. *Кириш Ю.Э.* Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды. М.: Наука, 1998. С. 50.

Effect of Synthesis Conditions on Molecular Characteristics of Coumarin and N-Vinylpyrrolidone Copolymers

N. A. Nesterova^{a,*}, N. V. Zakharova^a, Yu. A. Sazhina^a, I. I. Gavrilova^a, and E. F. Panarin^a

^a *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199004 Russia*
**e-mail: lab.2305@mail.ru*

Received July 26, 2023; revised November 13, 2023; accepted November 14, 2023

Radical copolymerization was used to synthesize copolymers of coumarin and N-vinylpyrrolidone with molecular masses and compositions varying over wide limits. Molecular and hydrodynamic characteristics of the prepared copolymers and their dependence on the synthesis conditions were studied by dynamic and static light scattering.

Keywords: N-vinylpyrrolidone, coumarin, copolymers of coumarin, radical polymerization, static and dynamic light scattering, molecular and hydrodynamic characteristics

ГИДРОЛИЗ ПОЛИАКРИЛАМИДА В ПРИСУТСТВИИ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ МЕДИ

© 2023 г. Л. Ю. Донецкова¹, А. С. Озерин^{1,*}, А. Е. Михайлюк², Ф. С. Радченко¹,
Д. С. Андреев³, Е. С. Титова¹, В. А. Бабкин³, И. А. Новаков¹

¹ Волгоградский государственный технический университет, пр. В. И. Ленина 28, Волгоград, 400005 Россия

² Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

³ Волгоградский государственный технический университет (Себряковский филиал), Михайловка, 403343 Россия

*e-mail: asozerin@vstu.ru

Поступило в редакцию 29 сентября 2023 г.

После доработки 8 ноября 2023 г.

Принято к печати 9 ноября 2023 г.

Изучен процесс гидролиза амидных групп полиакриламида в присутствии дисперсии наноразмерных частиц меди, полученных восстановлением катионов меди тетраборатом натрия. Квантово-химический расчет показал увеличение эффективного положительного заряда на атоме углерода в амидной группе полиакриламида при образовании комплекса с медью. Рассчитаны энергии взаимодействия звеньев макромолекул полиакриламида и полиакриловой кислоты с единицей поверхности наночастицы меди. Значительная разница этих энергий приводит к замещению амидных групп полимера, подвергшихся гидролизу, с поверхности частиц меди на амидные группы, не участвовавшие в реакции. Степень гидролиза полиакриламида в присутствии наночастиц меди составила 89%, а в отсутствие частиц – 22%.

Ключевые слова: полиакриламид, сульфат меди, наночастицы меди, гидролиз, полимераналогичные реакции

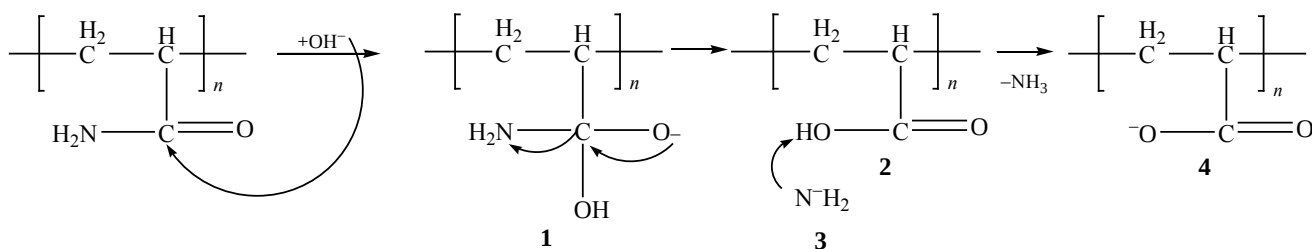
DOI: 10.31857/S0044460X23120144, **EDN:** ODGMEQ

Исследованиям в области химических превращений макромолекул, в настоящее время уделяется большое внимание [1–5]. Повышенный интерес к данной тематике обусловлен потребностью в направленной модификации полимеров с целью получения полимерных материалов с заданными химическими, физическими и механическими свойствами.

Одним из видов химических превращений полимеров являются полимераналогичные превращения, при протекании которых происходит взаимодействие функциональных групп макромолекул с низкомолекулярными агентами [3–5]. Для обеспечения полноты доступа низкомолекулярных агентов к функциональным группам полимера, реакции проводят в растворах или расплавах полимеров в кислых или щелочных средах и при

повышенной температуре среды [4, 5]. Естественным ограничением применения данного способа модификации полимеров является возможность протекания деструкции макромолекул. Таким образом, полимераналогичные превращения необходимо проводить в относительно мягких условиях с использованием катализаторов, в качестве которых часто используют неорганические кислоты и щелочи [3–5]. Однако в работах [6, 7] исследованы закономерности каталитического гидролиза лактамовых циклов поли-N-винилпирролидона, адсорбированного на поверхности наноразмерных частиц меди. Авторами [6, 7] установлена зависимость максимальной степени конверсии реакции гидролиза от устойчивости комплекса макромолекул полимера с частицами меди. Предложенный метод проведения полимераналогичных превращений с применением в качестве катализаторов на-

Схема 1.



норазмерных частиц металлов может существенно расширить возможности модификации полимеров и, следовательно, дальнейшие исследования в этой области являются актуальными.

Целью данной работы является разработка подходов к определению возможности осуществления катализа наноразмерными частицами меди полимераналогичных превращений и его практическая реализация.

В качестве модельной реакции была выбрана реакция гидролиза амидных звеньев полиакриламида. Сополимеры акриламида и акриловой кислоты, которые являются продуктами гидролиза полиакриламида, находят широкое применение, например, в процессах водоподготовки, для водонепроницаемости нефтяных пластов, бумажной промышленности [8–10].

Возможность использования наноразмерных металлических частиц для катализа реакции гидролиза амидных групп полиакриламида и достижения значительных степеней конверсий определяется двумя условиями. Первое – непосредственно само каталитическое воздействие медных частиц на химическую реакцию [6]. Известно, что реакция гидролиза амидов протекает очень медленно, так как амины, особенно анионы аминов, являются плохой уходящей группой [11]. Поэтому гидролиз амидов проводится в присутствии кислот или оснований при повышенной температуре [2]. Получение частиц меди восстановлением катионов меди тетраборатом натрия приводит к сильному смещению pH среды в щелочную сторону (pH 10–11), поэтому, в дальнейшем рассмотрим механизм щелочного гидролиза полиакриламида.

Известно, что гидролиз амидных групп в полиамидах в щелочной среде протекает по 2 бимолекулярному ацильному механизму (схема 1) [12].

Лимитирующей стадией щелочного гидролиза амидов карбоновых кислот является атака карбонильного кислорода гидроксил-анионом с образованием тетраэдрического интермедиата **1** (схема 1) [12]. Следовательно, при увеличении эффективного положительного заряда на центральном атоме углерода интермедиата следует ожидать увеличение скорости реакции.

Нами был произведен квантово-химический расчет геометрического и электронного строения молекулы $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CONH}_2)$ (структура **1**), как структурного аналога изучаемого полимера (рис. 1). Поскольку первой стадией гидролиза является нуклеофильное присоединение к углероду карбонильной группы, важным

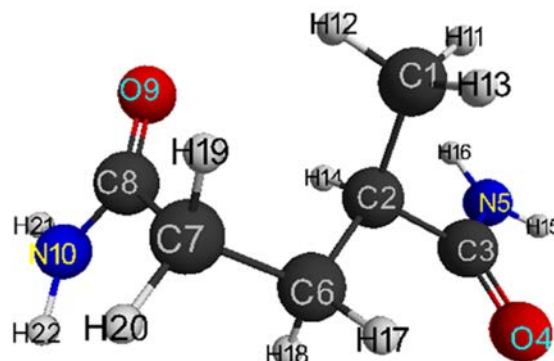


Рис. 1. Геометрическое и электронное строение структуры **1** (E_0 –1286570 кДж/моль).

Таблица 1. Оптимизированные длины связей, валентные углы и заряды на атомах структуры 1

Связь	$d, \text{\AA}$	Валентный угол	$\omega, \text{град}$	Атом	Заряд
C ² –C ¹	1.55	C ¹ C ² C ³	109	C ¹	–0.574
C ³ –C ²	1.52	C ⁶ C ² C ³	109	C ²	–0.44
O ⁴ –C ³	1.22	C ² C ³ O ⁴	123	C ³	+0.912
N ⁵ –C ³	1.36	N ⁵ C ³ O ⁴	122	O ⁴	–0.647
C ⁶ –C ²	1.54	C ² C ³ N ⁵	114	N ⁵	–0.94
C ⁷ –C ⁶	1.55	C ¹ C ² C ⁶	112	C ⁶	–0.359
C ⁸ –C ⁷	1.51	C ² C ⁶ C ⁷	114	C ⁷	–0.535
O ⁹ –C ⁸	1.22	C ⁶ C ⁷ C ⁸	110	C ⁸	+0.865
N ¹⁰ –C ⁸	1.35	C ⁷ C ⁸ O ⁹	122	O ⁹	–0.649
H ¹¹ –C ¹	1.08	N ¹⁰ C ⁸ O ⁹	123	N ¹⁰	–0.931
H ¹² –C ¹	1.08	C ⁷ C ⁸ N ¹⁰	115	H ¹¹	+0.20
H ¹³ –C ¹	1.08	C ² C ¹ H ¹¹	111	H ¹²	+0.254
H ¹⁴ –C ²	1.08	C ² C ¹ H ¹²	109	H ¹³	+0.207
H ¹⁵ –N ⁵	1.00	C ² C ¹ H ¹³	110	H ¹⁴	+0.25
H ¹⁶ –N ⁵	0.99	C ¹ C ² H ¹⁴	108	H ¹⁵	+0.359
H ¹⁷ –C ⁶	1.08	C ³ N ⁵ H ¹⁵	119	H ¹⁶	+0.356
H ¹⁸ –C ⁶	1.08	C ³ N ⁵ H ¹⁶	122	H ¹⁷	+0.258
H ¹⁹ –C ⁷	1.08	C ² C ⁶ H ¹⁷	108	H ¹⁸	+0.219
H ²⁰ –C ⁷	1.08	C ² C ⁶ H ¹⁸	109	H ¹⁹	+0.26
H ²¹ –N ¹⁰	1.00	C ⁶ C ⁷ H ¹⁹	110	H ²⁰	+0.218
H ²² –N ¹⁰	0.99	C ⁶ C ⁷ H ²⁰	109	H ²¹	+0.361
		C ⁸ N ¹⁰ H ²¹	119	H ²²	+0.356
		C ⁸ N ¹⁰ H ²²	123		

моментом является величина положительного эффективного заряда на атомах углерода карбоксильной группы. На рис. 1 это атомы C³ и C⁸. В табл. 1 приведены длины связей, валентные углы и заряды, возникающие на атомах в структуре 1. Расчеты выполнялись с соблюдением закона сохранения заряда: сумма зарядов на всех атомах структур должна быть равной 0. Как видно из табл. 1, закон сохранения заряда выполняется в полной мере. При добавлении меди к структуре 1, происходит координация ее с атомами O⁴ (структура 2) или O⁹ (структура 3) (рис. 2, 3). Координация меди с атомами азота не происходит.

Расчеты показали, что координация меди с атомом O⁴ приводит к увеличению эффективного положительного заряда на атоме C⁸ с +0.865 до +0.926, а в случае координации меди с атомом O⁹ положительный заряд на атоме C³ возрастает с +0.912 до +1.036. Рассчитана общая энергия структуры 1 – E_0 –1286570 кДж/моль, структу-

ры 2 – E_0 –5567838 кДж/моль, структуры 3 – E_0 –5567874 кДж/моль. Таким образом, видно, что общая энергия системы в присутствии частиц меди снижается практически в 4.5 раза. Таким образом, можно сделать предположение, что присутствие в растворе полиакриламида дисперсии частиц меди должно способствовать увеличению скорости гидролиза амидных групп.

Вторым необходимым условием для достижения глубоких степеней превращения в реакции гидролиза амидных групп полиакриламида является разница в энергиях взаимодействия звеньев макромолекулы полимера, содержащих амидные или карбоксильные группы, с поверхностью медных частиц. Если энергия взаимодействия звеньев с карбоксильными группами будет меньше, то в этом случае будет проходить замещение модифицированных фрагментов макромолекул с поверхности медных частиц на исходные не модифицированные фрагменты [7].

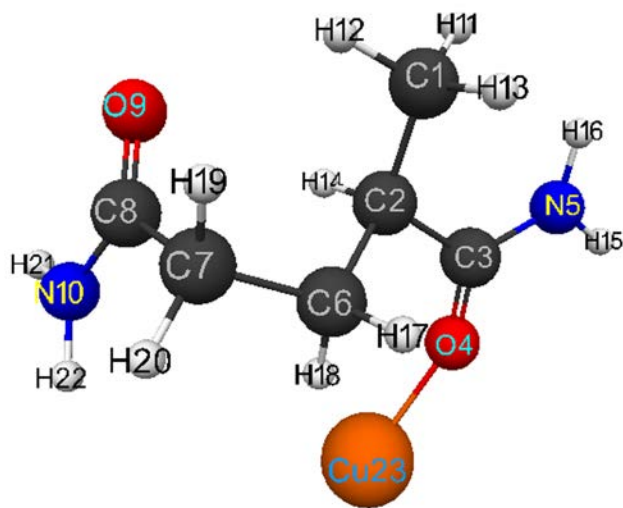


Рис. 2. Геометрическое и электронное строение структуры 2 (E_0 –5567838 кДж/моль).

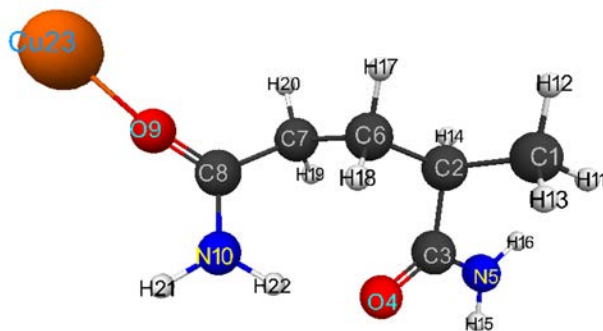


Рис. 3. Геометрическое и электронное строение структуры 3 (E_0 –5567874 кДж/моль).

Для расчета энергии взаимодействия функциональных групп полиакриламида или полиакриловой кислоты с поверхностью частиц меди, были получены дисперсии частиц меди восстановлением катионов меди тераборатом натрия в присутствии указанных полимеров. Дисперсии исследовали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рис. 4).

Дисперсия частиц, полученная в присутствии полиакриламида, представляет собой совокупность малых частиц размером 1.7–5.8 нм (рис. 4а) и характеризуется узким распределением частиц по размерам, с максимумом распределения 2.7 нм, а дисперсия, полученная в присутствии полиакриловой кислоты – размерами 3–20 нм и максимумом 3.8 нм (рис. 4б). Большая доля частиц каждой дисперсии имеет форму близкую к сферической (рис. 4).

На картине электронной дифракции от дисперсий частиц, полученной в присутствии полиакриламида (рис. 4), дифракционные кольца соответствуют межплоскостным расстояниям 2.05, 1.24 и 1.07 Å, что согласуется с межплоскостными расстояниями 2.08, 1.27 и 1.08 Å кристаллической решетки меди [13]. Для дисперсии частиц, полученных с использованием полиакриловой кислоты дифракционные кольца соответствуют межплос-

костным расстояниям 2.08, 1.84 и 1.25 Å, что так же согласуется с межплоскостными расстояниями 2.08, 1.81 и 1.27 Å кристаллической решетки меди [13].

Энергию взаимодействия функциональных групп полимеров с поверхностью наночастиц меди рассчитывали по уравнению (1), принимая допущение, что полученные наночастицы сферической формы.

$$\Delta G = \frac{kT \ln c_n}{\pi d^2}, \quad (1)$$

где k – константа Больцмана, T – температура, c_n – концентрация полимера в момент получения частиц, d – диаметр частиц [14].

Расчеты показали, что энергия взаимодействия макромолекулы полиакриламида с наночастицей меди -3.52×10^{-4} Дж/м², а полиакриловой кислоты – -1.77×10^{-4} Дж/м². Таким образом, второе условие, необходимое для достижения глубоких степеней превращения реакции гидролиза амидных групп полиакриламида, выполняется.

Для оценки эффективности катализа наночастицами меди реакции гидролиза амидных групп полиакриламида был проведен гидролиз двумя способами: в присутствии наночастиц меди,

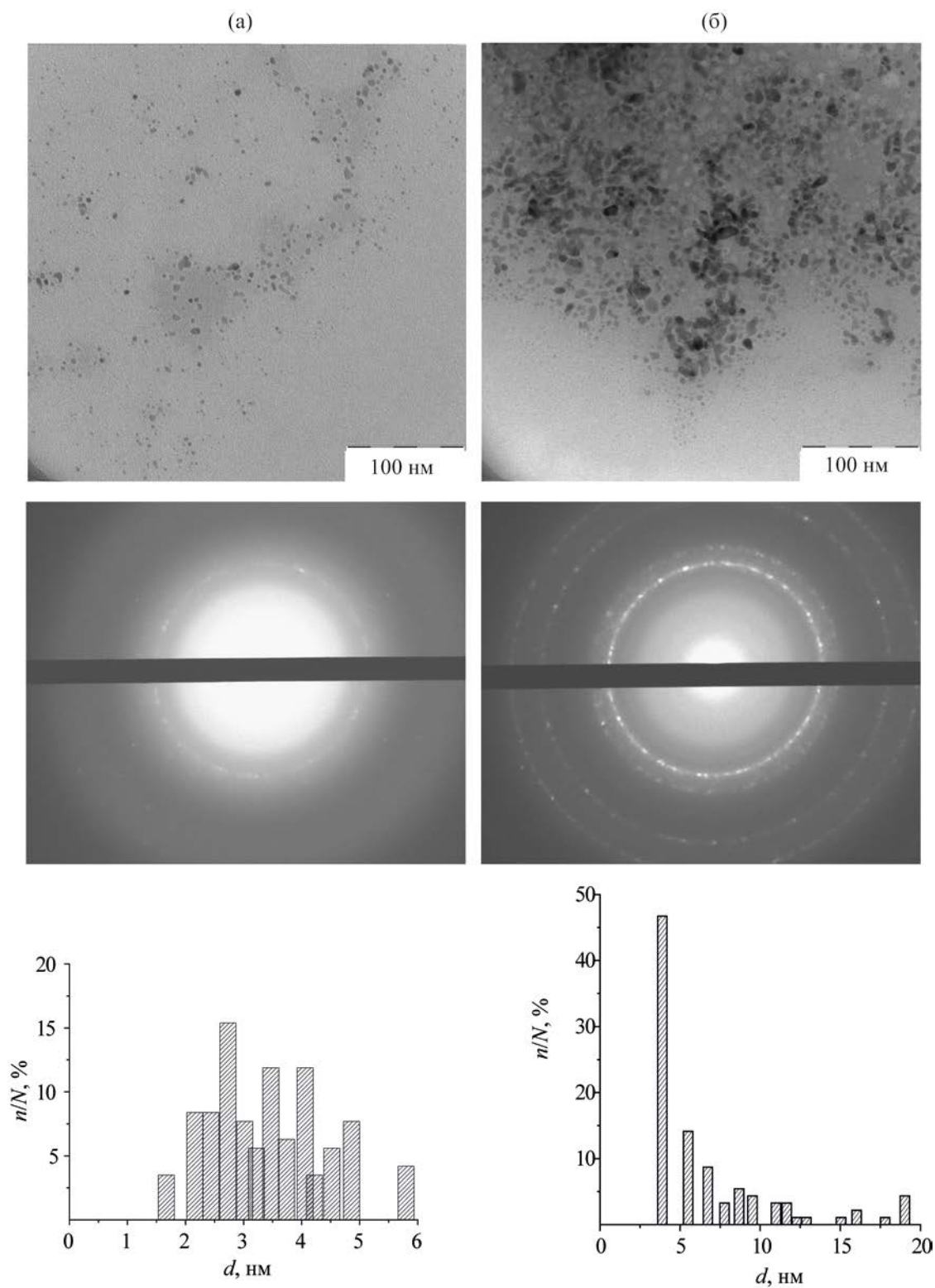


Рис. 4. ПЭМ-Микрофотографии, дифрактограммы дисперсий и гистограммы численного распределения частиц меди по размеру: дисперсии, полученные в присутствии полиакриламида (а) и полиакриловой кислоты (б).

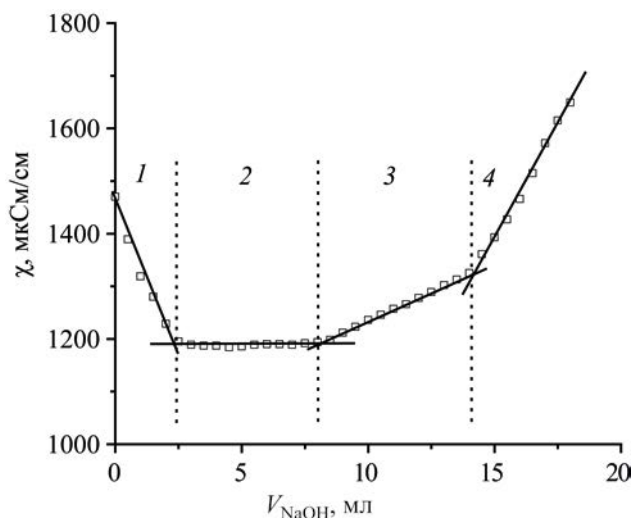


Рис. 5. Кривая кондуктометрического титрования смеси полиакриламида с дисперсией частиц меди по истечении 1 сут.

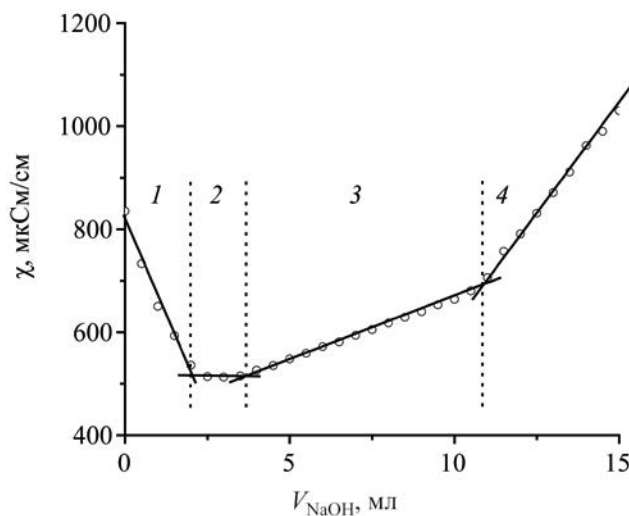


Рис. 6. Кривая кондуктометрического титрования смеси полиакриламида и тетрабората натрия по истечении 1 сут.

полученных восстановлением катионов меди тетраборатом натрия, и при добавлении только тетрабората натрия. Определение степени гидролиза методом кондуктометрического титрования алиquotы реакционной смеси, проводили в присутствии избытка соляной кислоты, титрованием раствором гидроксида натрия. На кривых титрования (рис. 5 и 6) можно выделить 4 участка. Первый участок соответствует титрованию избыточной HCl. Второй – титрованию карбоксильных групп гидролизованного полиакриламида (показателю константы диссоциации акриловой кислоты pK_a 4.26 [15]). На третьем участке происходит титрование борной кислоты с показателями констант диссоциации каждой ступени pK_{a1} 9.24, pK_{a2} 12.74 и pK_{a3} 13.80 [15]. На четвертом участке возрастание удельной электропроводности обусловлено добавлением избытка титранта.

Произведенные расчеты показывают, что степень гидролиза полиакриламида в присутствии дисперсии наночастиц меди составила 89%, а без частиц – 22%, следовательно, наноразмерные частицы меди являются эффективным катализатором процесса гидролиза амидных групп полиакриламида. Для корректного сравнения результатов, гидролиз проводили в течение одних суток, так как в отсутствие частиц меди и за меньший промежуток

времени степень гидролиза амидных групп полиакриламида достигала значений недостаточных для точного определения методом кондуктометрического титрования.

Предложенный теоретический подход оценки возможности осуществления катализа наноразмерными частицами меди полимераналогичных превращений, основанный на использовании квантово-химических расчетов изменения реакционной способности функциональных групп при координации с атомами меди и термодинамических расчетов энергии взаимодействия функциональных групп полимеров (до и после полимераналогичного превращения) с поверхностью частиц меди, нашел практическое подтверждение в реакции гидролиза амидных звеньев полиакриламида в присутствии наночастиц меди.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 50 мас%-ный водный раствор полиакриламида (M 10000 Да, Aldrich Chemical Co., Inc), 25 мас%-ный водный раствор полиакриловой кислоты (M 250000 Да Aldrich Chemical Co., Inc), $CuSO_4 \cdot 7H_2O$ (98%, Aldrich Chemical Co., Inc), $NaBH_4$ (99%, Aldrich Chemical Co., Inc.), 0.1 моль/л HCl (стандарт-титр, ООО «Экрос-Аналитика»), NaOH (ХЧ, ООО «Экрос-А-

налитика»). В качестве растворителя для приготовления растворов использовали дистиллированную воду, полученную перегонкой при нормальных условиях с последующим пропусканием через установку для получения особо чистой воды «Водолей» (ООО «НПП Химэлектроника»).

Получение наноразмерных частиц меди в присутствии полиакриламида и полиакриловой кислоты проводили восстановлением Cu^{2+} водным раствором NaBH_4 , внося при интенсивном перемешивании свежеприготовленный водный раствор NaBH_4 (0.2 моль/л) в водный раствор смеси полимера (0.14 моль/л) и CuSO_4 (0.1 моль/л). После введения восстановителя перемешивание продолжали до прекращения выделения газа.

Размерные характеристики образцов дисперсий частиц меди, полученных в присутствии полиакриламида, определяли непосредственно после получения с помощью электронного микроскопа LEO912 AB OMEGA (CarlZeissMicroImaging GmbH) при ускоряющем напряжении 100 кВ и с разрешающей способностью 0.2–0.3 нм. Каплю исследуемой дисперсии помещали на подложку из формвара и высушивали при комнатной температуре. Для построения диаграммы распределения дисперсии частиц меди использовали программный комплекс ImageJ [16], обрабатывали выборку из 500 частиц.

Кондуктометрическое титрование раствора полиакриламида проводили водным раствором NaOH (0.096 моль/л). Измерение электропроводности проводили с использованием кондуктометра inoLabCond 7110 (Xylem Analytics GmbH&Co. KG, WTW), при перемешивании.

Для квантово-химических расчетов использовали метод HF/3-21g с оптимизацией геометрии по всем параметрам стандартным градиентным методом, встроенным в программу Firefly [17], который частично основан на исходном коде GAMESS (US) [18], в приближении изолированной молекулы в газовой фазе. Для визуального представления модели молекулы использовали программу MacMolPlt [19].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 12 2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Озерин Александр Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7447-5055>

Новаков Иван Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0980-6591>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (шифр проекта FZUS-2021-2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермаков С.Н., Кербер М.Л., Кравченко Т.П., Шитов Д.Ю., Костягина В.А., Горбунова И.Ю. // Пластические массы. 2014. № 1–2. С. 10.
2. Семчиков Ю.Д., Жильцов С.Ф., Зайцев С.Д. Введение в химию полимеров. СПб: Лань, 2012. С. 360.
3. Puzyrkov A.A., Popova E.A., Selyutin A.A., Eremin A.V. // Mendeleev Commun. 2023. Vol. 33. N 3. P. 362. doi 10.1016/j.mencom.2023.04.021
4. Oberlintner A., Huš M., Likozar B., Novak U. // ACS Sust. Chem. Eng. 2022. Vol. 47. N 10. P. 15480. doi 10.1021/acssuschemeng.2c04686
5. Aruldass S., Mathivanan V., Mohamed A.R., Tye C.T. // J. Env. Chem. Eng. 2019. Vol. 7. P. 103238. doi 10.1016/j.jece.2019.103238
6. Литманович О.Е., Мармузов Г.В., Елисеева Е.А., Литманович А.А., Богданов А.Г., Паписов И.М. // Высокомол. соед. (А). 2003. Т. 45. № 3. С. 476; Litmanovich O.E., Marmuzov G.V., Eliseeva E.A., Litmanovich A.A., Bogdanov A.G., Papisov I.M. // Polymer Sci. (A). 2003. Vol. 45. N 3. P. 287.
7. Литманович О.Е., Паписов И.М., Елисеева Е.А. // Высокомол. соед. (А). 2007. Т. 49. № 10. С. 1783; Litmanovich O.E., Papisov I.M., Eliseeva E.A. // Polymer Sci. (A). 2007. Vol. 49. N 10. P. 1093. doi 10.1134/S0965545X07100057
8. Radchenko S.S., Novakov I.A., Radchenko F.S., Ozerin A.S., Manoylina O.A. // J. Mater. Sci. Res. 2012. Vol. 1. N. P. 119. doi 10.5539/jmsr.v1n2p119
9. Радченко С.С., Зельцер П.С., Шамрей И.А., Озерин А.С. // Нефть. Газ. Новации. 2013. № 7(174). С. 19.
10. Абдуллазянова Г.Г., Барабанов В.П. // Вестн. Казанск. технол. унив. 2014. Т. 17. № 17. С. 26.
11. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса. М.: Химия, 1983. Т. 4. 728с.
12. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1991. С.137.

13. Миркин Л.И. Справочник по рентгеноструктурному анализу поликристаллов. М.: Физматгиз, 1961. С. 481.
14. Литманович А.А., Паписов И.М. // Высокомолекулярное соединение (Б). 1997. Т. 39. № 2. С. 326. *Litmanovich A.A., Papisov I.M. // Polymer Sci. (B). 1997. Vol. 39. N 1–2. P. 41.*
15. Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. М.: Химия, 1978. С. 233.
16. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. // *Nature Methods*. 2012. Vol. 9. P. 671. doi 10.1038/nmeth.2089
17. Granovsky A.A. Firefly version 8. 2013. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
18. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S.J., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. // *J. Comput. Chem.* 1993. Vol. 14. P. 1347. doi 10.1002/jcc.540141112
19. Bode B.M., Gordon M.S. // *J. Mol. Graphics*. 1998. Vol. 16. P. 133. doi 10.1016/S1093-3263(99)00002-9

Hydrolysis of Polyacrylamide in the Presence of Nano-Sized Copper Particles

L. Yu. Donetskova^a, A. S. Ozerin^{a,*}, A. E. Mikhailyuk^b, F. S. Radchenko^a, D. S. Andreev^c,
E. S. Titova^a, V. A. Babkin^c, and I. A. Novakov^a

^a Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia

^b Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia

^c Volgograd State Technical University (Sebryakovsky Branch), Mikhailovka, 403343 Russia

*e-mail: asozerin@vstu.ru

Received September 29, 2023; revised November 8, 2023; accepted November 9, 2023

The process of hydrolysis of amide groups of polyacrylamide in the presence of a dispersion of nanosized copper particles obtained by the reduction of copper cations with sodium tetraborate was studied. Quantum chemical calculations showed an increase in the effective positive charge on the carbon atom in the amide group upon formation of a complex with copper. Calculation of the energy of interaction of polyacrylamide and polyacrylic acid macromolecule units with copper particles showed the possibility of replacing amide groups of the polymer that underwent hydrolysis from the surface of copper particles with amide groups that did not participate in the reaction. The degree of hydrolysis of polyacrylamide in the presence of copper particles was 89%, and in the absence of particles 22%.

Keywords: polyacrylamide, copper sulfate, copper nanoparticles, hydrolysis, polymer-analogous reactions

К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ ЛАНТАНОИДОВ С ЛИМОННОЙ КИСЛОТОЙ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

© 2023 г. П. Б. Гусева¹, А. Р. Бадиков¹, Е. Д. Кадыгроб¹, Я. Э. Саитов¹, Н. А. Богачев¹,
М. Ю. Скрипкин¹, О. Н. Пестова¹, А. С. Мерещенко^{1,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Поступило в редакцию 17 июля 2023 г.

После доработки 8 ноября 2023 г.

Принято к печати 8 ноября 2023 г.

Методом потенциометрического титрования в широком диапазоне pH определены константы устойчивости комплексов ионов трехзарядных ионов лантаноидов с анионами лимонной кислоты стехиометрии 1:2 и проведен анализ связи констант и природы лантаноида. Предложена математическая модель, описывающая равновесия в исследуемых растворах.

Ключевые слова: комплексы лантаноидов, редкоземельные элементы, лимонная кислота, цитраты, константы устойчивости

DOI: 10.31857/S0044460X23120156, **EDN:** ODJWQC

Соединения редкоземельных элементов (РЗЭ) интенсивно исследуют вследствие их высокой практической значимости – возможности создания на их основе перспективных материалов, проявляющих оптические, магнитные, каталитические, биологически активные свойства [1, 2]. Особое внимание в последние годы привлекают металлоорганические каркасные соединения, содержащие ионы РЗЭ – основа полифункциональных материалов, сенсоров, источников белого света, соединений полимодального биоимиджинга, систем доставки лекарств и др. [3]. Разработка методик направленного дизайна таких соединений требует всестороннего понимания влияния условий синтеза на механизм формирования зародышей металлоорганических каркасных соединений и последующих процессов нуклеации и кристаллизации целевых соединений [4–8]. В частности, для понимания механизма формирования зародышей металлоорганических каркасных соединений необходимо знать константы устойчивости соответствующих комплексов. Для систем на основе РЗЭ такие исследования в

настоящий момент носят несистемный характер. Цитрат-ион является одним из часто используемых и экологически безопасных полидентатных лигандов при синтезе металлоорганических каркасных соединений [9–11]. Однако, литературные сведения о константах устойчивости ионов лантаноидов с лимонной кислотой [12–21] носят разрозненный, а иногда и противоречивый характер. Для систематического сравнения устойчивости комплексов требуется иметь данные для всего ряда лантаноидов, полученные одним методом при одинаковых условиях. В целях восполнения этого недостатка в данной работе мы приводим результаты исследования комплексообразования лантаноидов с лимонной кислотой в широком диапазоне pH.

Методом исследования выбрано потенциометрическое титрование со стеклянным индикаторным электродом. Данный метод привлекателен простотой исполнения эксперимента, повсеместной распространенности и доступности потенциометрического оборудования. Метод потенциометрического титрования обладает преимуществом

непрерывности эксперимента и часто используется в комбинации с методами исследования равновесий комплексообразования, требующими приготовления отдельных растворов. Значение водородного показателя исследуемого раствора в каждой точке экспериментально регистрируемой кривой титрования является результатом установления кислотно-основного равновесия между всеми присутствующими в растворе формами комплексов, а также несвязанными в комплексы формами – остатками лимонной кислоты и свободными ионами металла. Обработка кривой титрования предполагает математическое моделирование равновесий с введением наиболее вероятных форм комплексов и не связанных в комплексы форм.

Лимонная кислота содержит в своем составе четыре функциональные группы: три карбоксильные и одну гидроксильную. В процессе комплексообразования диссоциация кислоты может происходить по всем группам, что приводит к появлению полностью депротонированного цитрат-иона $C_6H_4O_7^{4-}$ [17–22]. По этой причине при моделировании равновесий комплексообразования в растворах, содержащих катионы металлов и лимонную кислоту, последнюю часто рассматривают как четырехосновную (H_4Cit).

Анализ литературных данных показал, что целесообразно исследовать равновесные процессы при соотношении металл:лиганд $\leq 1:2$, поскольку при этом соотношении вклад гидролиза и образования полиядерных комплексов РЗЭ незначительно и может не учитываться при построении модели [17, 18]. Распределение форм комплексов определяется pH раствора: при низких значениях pH 2–4 образуются $Ln(H_3Cit)_2^+$ ($Ln = Ce, Pr$) [16], в диапазоне pH 3–5, $Ln(H_2Cit)_2^-$ ($Ln = Tb-Tm$) [19], при pH 3.5–5.5 обнаруживается небольшое количество комплекса $Ln(H_2Cit)(HCit)^{2-}$ ($Ln = Er, Dy$) [17, 18], при pH 4–9 в растворе преобладает комплекс $Ln(HCit)_2^{3-}$ ($Ln = Ce, Nd, Eu, Dy, Er, Yb$) [13, 15, 17, 18]. Сведения о составе и устойчивости перечисленных комплексов довольно надежны, во-первых, ввиду всесторонности их исследования. Например, комплекс $Ln(HCit)_2^{3-}$ обнаружен в разных работах разными методами, такими как потенциометрический, ЯМР, электромиграция, ионообменный. Во-вторых, в кислой и нейтральной области pH цитратные растворы РЗЭ содержат

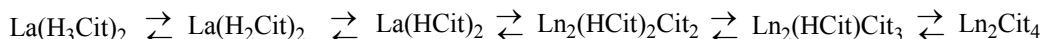
ограниченное число мало влияющих друг на друга форм, диапазон индивидуального существования каждой из которых довольно широк. Это свойство систем дает возможность экспериментального подбора области превалирования конкретной комплексной формы и детального ее изучения. Некоторые методы исследования, например, ионообменный, хроматографический, позволяют изучать комплексные соединения напрямую, а не косвенно, посредством выделения их из раствора и количественного анализа их состава.

Дальнейшее депротонирование цитратов в составе комплексных соединений лантаноидов связано с отрывом четвертого протона от лимонной кислоты. Как показывают результаты работ [17–20], этот процесс сопровождается димеризацией комплексов как способом преодоления стерических ограничений, возникающих при замыкании большого количества циклов с участием центрального атома. Насыщение координационной сферы лантаноида и реализация максимальной дентатности лимонной кислоты за счет депротонирования и образования мостиковых связей – термодинамически выгодный процесс для систем, содержащих ион лантаноида и цитрато-лиганд. Он реализуется при образовании большого числа устойчивых комплексов, сосуществующих в узкой области pH, что затрудняет их исследование. Вопрос существования, состава и устойчивости форм с близкой степенью протонирования носит уже вероятностный характер и решается нахождением наивысшей корреляции между экспериментальными и расчетными данными. Авторами работ [18, 19] обнаружены наиболее протонированные гомологи $Dy_2(H_3Cit)_3(H_2Cit)^+$ и $Ln_2(H_2Cit)_2(HCit)_2^{4-}$ ($Ln = Tb-Tm$), а при увеличении pH системы образование димеров еще более характерно, что подтверждается разнообразием обнаруженных в работах [17–18] комплексов: $Ln_2(HCit)_4^{6-}$, $Ln_2(HCit)_3Cit^{7-}$, $Ln_2(HCit)_2Cit_2^{8-}$, $Ln_2(HCit)Cit_3^{9-}$, $Ln_2Cit_4^{10-}$ ($Ln = Dy, Er$). Образование смешанных гидроксцитратных комплексов характерно только для соотношения металл–лиганд 1:1 (2:2) – $Ln_2OHCit_2^{3-}$ и $Ln_2(OH)_2Cit_2^{4-}$ ($Ln = Dy, Er$) [17, 18]. Моделирование равновесий в предположении одновременного нахождения в растворе тех или иных вероятных форм комплексов с расчетом констант их устойчивости, проводили в программе CLINP 2.1 [23].

Модель 2



Базовая модель



Модель 3

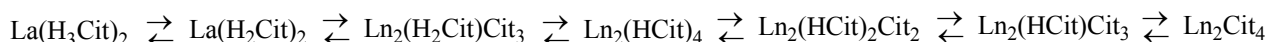


Рис. 1. Модели математического моделирования равновесий в системах Ln^{3+} – H_4Cit , 1:2 (заряды комплексов опущены).

Исходными данными служили экспериментально полученные зависимости pH раствора смеси нитрата РЗЭ и лимонной кислоты в соотношении 1:2 от объема прибавленного титранта (NaOH) или степени оттитрованности α – количества эквивалентов щелочи на один протон лимонной кислоты. Комплексообразование между ионами лантаноидов и нитрат-ионами в исследуемых системах в первоначальных расчетах не учитывалось ввиду того, что константы устойчивости цитратных комплексов лантаноидов по крайней мере на пять порядков превышают таковые для нитратных ($\lg \beta_1$ от -0.85 до 0.3) [24].

Для аппроксимации экспериментальных кривых титрования на основе анализа литературных данных предложено три модели комплексообразования (базовая модель, модель 2 и модель 3) (рис. 1). Базовая модель учитывает наиболее вероятные по стехиометрии комплексы в системе и возможность образования димеров в щелочной среде. Модель 2 включает лишь мономерные формы, что оказалось оптимальным для описания системы, содержащей катион лантана. Усложненным вариантом относительно базовой модели, с расширенным в кислую область раствора числом димерных форм, является модель 3. Использование этой модели позволяет достичь максимального согласования с экспериментальными данными для систем, содержащих катионы церия, празеодима и гольмия. Так, значения относительной остаточной

дисперсии S_0 составляли около 3% побазовой модели и менее 2% по модели 3.

Использованные модели являются модификациями моделей, приведенными в литературе [17–19], но помимо известных комплексных форм они дополнены формами, ввод которых улучшает корреляцию и адекватен для данной области pH и данного РЗЭ. Некоторые комплексные формы прямо подсказаны видом кривых титрования: судя по наличию четко разрешенных точек эквивалентности при α 3 и 4 (где α – степень оттитрованности, т. е. количество эквивалентов щелочи на один протон лимонной кислоты), в растворе обязательно присутствуют комплексы стехиометрии $\text{Ln}(\text{HCit})_3^{2-}$ и LnCit_5^{5-} с константами устойчивости, существенно отстоящими по величине от более гидролизированных форм. Другие формы найдены путем тщательной аппроксимации расчетной кривой титрования. Так, при построении базовой модели для улучшения корреляции потребовался ввод частицы, промежуточной по стехиометрии между $\text{Ln}(\text{HCit})\text{Cit}_4^{4-}$ и LnCit_5^{5-} . Такая частица существует только в предположении димеризации комплексов: между $\text{Ln}_2(\text{HCit})_2\text{Cit}_2^{8-}$ и $\text{Ln}_2\text{Cit}_4^{10-}$ может образовываться $\text{Ln}_2(\text{HCit})\text{Cit}_3^{9-}$. Предположение димеризации в еще более кислой области раствора требует учет частицы $\text{Ln}_2(\text{HCit})_3\text{Cit}_7^{7-}$. Однако ее ввод в математическую модель не улучшает корреляцию, что позволяет оценить приблизительную границу димеризации: образование биядерных комплексов

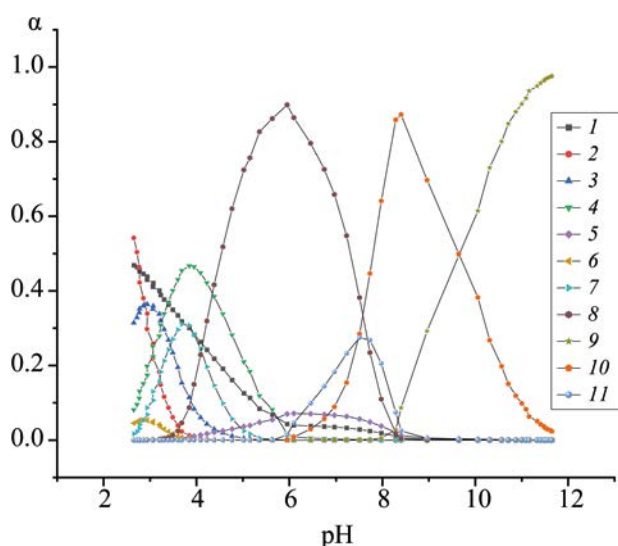


Рис. 2. Рассчитанные мольные доли компонентов системы, содержащей ионы лютеция, в зависимости от pH. 1 – Lu^{3+} , 2 – H_4Cit , 3 – H_3Cit^- , 4 – $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$, 5 – HCit^{3-} , 6 – $\text{Lu}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$, 7 – $\text{Lu}(\text{H}_2\text{Cit})_2$, 8 – $\text{Lu}(\text{HCit})_3^{3-}$, 9 – $\text{Lu}_2(\text{Cit})_4^{10-}$, 10 – $\text{Lu}_2(\text{HCit})(\text{Cit})_3^{9-}$, 11 – $\text{Lu}_2(\text{HCit})_2(\text{Cit})_2^{8-}$.

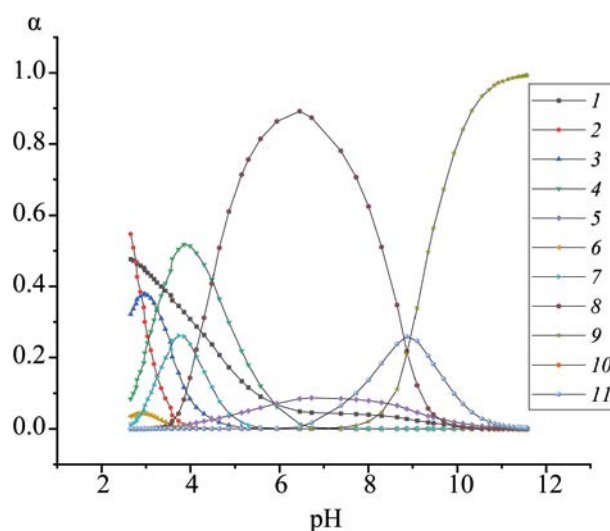


Рис. 3. Рассчитанные мольные доли компонентов системы, содержащей ионы лантана, в зависимости от pH. 1 – La^{3+} , 2 – H_4Cit , 3 – H_3Cit^- , 4 – $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$, 5 – HCit^{3-} , 6 – $\text{La}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$, 7 – $\text{La}(\text{H}_2\text{Cit})_2$, 8 – $\text{La}(\text{HCit})_3^{3-}$, 9 – $\text{La}(\text{Cit})_5^{5-}$, 10 – $\text{La}(\text{HCit})(\text{Cit})_4^{4-}$, 11 – $\text{La}(\text{OH})(\text{HCit})(\text{Cit})^{5-}$.

еще не характерно для пар $\text{Ln}(\text{HCit})_2^{3-}$ – $\text{Ln}(\text{HCit})\text{Cit}^{4-}$, но характерно для $\text{Ln}(\text{HCit})\text{Cit}^{4-}$ – $\text{Ln}(\text{HCit})\text{Cit}^{4-}$ или, по крайней мере, $\text{Ln}(\text{HCit})\text{Cit}^{4-}$ – LnCit^{5-} .

Распределение комплексных форм, моделирующих равновесия в системах в зависимости от pH, представлено на рис. 2–4 на примере систем с катионами лантана, церия и лютеция. В дополнительных материалах представлены данные для остальных систем, а также расчетные и экспериментальные кривые титрования.

Из приведенных данных видно, что преобладающими во всех системах являются формы $\text{Ln}(\text{HCit})_2^{3-}$ и $\text{Ln}(\text{Cit})_5^{5-}$ (или димеры данной стехиометрии). Более протонированные комплексы $\text{Ln}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$ и $\text{Ln}(\text{H}_2\text{Cit})_2$ заметно менее устойчивы, что приводит к одновременному существованию в равновесии с ними соответствующих свободных лигандов H_3Cit^- и $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$. Система, содержащая ионы лантана, обнаруживает типичское поведение: для нее не характерно формирование димеров, и она являет собой единственный случай конкуренции процесса диссоциации лимонной кислоты по четвертой ступени с гидролизом иона лантаноида. По всей видимости, вокруг самого крупно-

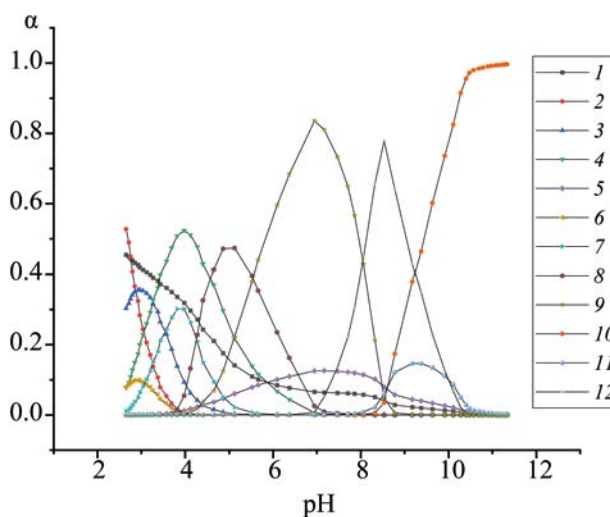


Рис. 4. Рассчитанные мольные доли компонентов системы, содержащей ионы церия, в зависимости от pH. 1 – Ce^{3+} , 2 – H_4Cit , 3 – H_3Cit^- , 4 – $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$, 5 – HCit^{3-} , 6 – $\text{Ce}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$, 7 – $\text{Ce}(\text{H}_2\text{Cit})_2$, 8 – $\text{Ce}_2(\text{H}_2\text{Cit})(\text{HCit})_5^{5-}$, 9 – $\text{Ce}_2(\text{HCit})_6^{6-}$, 10 – $\text{Ce}_2(\text{Cit})_4^{10-}$, 11 – $\text{Ce}_2(\text{HCit})(\text{Cit})_3^{9-}$, 12 – $\text{Ce}_2(\text{HCit})_2(\text{Cit})_2^{8-}$.

Таблица 1. Значения десятичных логарифмов общих констант устойчивости комплексов лантаноидов с лимонной кислотой, базовая модель, и аналогичные значения из данных литературы^a

Ln	$\text{Ln}(\text{H}_3\text{L})_2$	$\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})_2$	$\text{Ln}(\text{HL})_2$	$\text{Ln}_2(\text{HL})_2\text{L}_2$	$\text{Ln}_2(\text{HL})\text{L}_3$	Ln_2L_4	$S_0, \%$
La	4.35	5.03	7.99	28.3	30.0	35.8	3.03
Ce	4.78 6.2 [18]	5.09	9.45 [13] 7.49 9.65 [13] 7.73 [14]	27.4	32.6	35.8	2.87
Pr	5.66 6.4 [18]	5.96	8.49	29.9	36.2	39.8	3.02
Nd	5.74	6.30	9.03 9.70 [13]	32.1	37.1	38.4	2.20
Sm	6.68	7.27	10.20	35.3	40.9	45.0	3.04
Eu	5.09	6.06	9.19 9.80 [13]	34.7	38.3	45.7	2.42
Gd	1.35	5.16	8.17	31.9	37.1	41.2	2.06
Tb	5.71	5.41 5.47 [19] ^b	8.40	30.4	33.9	37.8	3.04
Dy	5.30	6.04	8.88	33.0	38.9	42.6	2.80
Ho	6.30	7.50 [18] ^b 4.37 [19] ^b 6.27	8.54 [18] ^b	30.4 [18] ^b	34.1 [18] ^b		
Er	5.96	6.39 6.37 [17] ^b 6.77 [19] ^b	9.13 9.02 [17] ^b	32.5 32.2 [17] ^b	37.6 37.0 [17] ^b	40.1 40.8 [17] ^b	2.52
Tm	6.24	7.03 6.57 [19] ^b	9.95	35.0	40.7	44.4	2.91
Yb	6.06	6.38	9.53 8.00 [15]	34.6	40.9	46.1	3.37
Lu	4.49	5.23	8.22	31.2	37.2	40.7	2.35

^a В таблице принято обозначение L = Cit.^b Пересчет констант равновесия на общую константу устойчивости.**Таблица 2.** Значения десятичных логарифмов общих констант устойчивости комплексов лантаноидов с лимонной кислотой (модель 3)^a

Ln	$\text{Ln}(\text{H}_3\text{L})_2$	$\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})_2$	$\text{Ln}_2(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})_3$	$\text{Ln}_2(\text{HL})_4$	$\text{Ln}_2(\text{HL})_2\text{L}_2$	$\text{Ln}_2(\text{HL})\text{L}_3$	Ln_2L_4	$S_0, \%$
Ce	4.78	5.09	17.29	17.52	28.3	31.9	36.5	1.63
Pr	5.66	5.96	19.08	19.14	30.0	35.6	39.6	0.85
Ho	6.30	6.27	19.69	19.27	30.8	34.7	38.9	2.08

^a В таблице принято обозначение L = Cit.

го в ряду лантаноидов катиона лантана лиганды способны сформировать структурно ненапряженные хелатные циклы без построения мостиковых связей. Для меньших по размеру катионов РЗЭ это

невозможно. По этой причине систему $\text{La}^{3+}-\text{H}_4\text{Cit}$, на наш взгляд, некорректно сравнивать с другими системами $\text{Ln}^{3+}-\text{H}_4\text{Cit}$, особенно в щелочной области pH.

В табл. 1, 2 представлены общие константы устойчивости комплексных форм лантаноидов с лимонной кислотой. В рамках базовой модели приведены результаты для всех систем. Значения логарифмов общих констант устойчивости комплексов лантана с лимонной кислотой, рассчитанные по модели 2 представлены ниже. Полученные

Ln	$\text{Ln}(\text{H}_3\text{L})_2$	$\text{Ln}(\text{H}_2\text{L})_2$	$\text{Ln}(\text{HL})_2$	LnHL_2	LnL_2	$\text{Ln}_2(\text{OH})(\text{HL})_2$	$S_0, \%$
La	4.35	5.03	7.99	12.6	17.1	4.5	1.84

На рис. 5 представлено изменение констант устойчивости цитратных комплексов в ряду лантаноидов, рассчитанных в рамках базовой модели равновесий. Из рисунка видно, что для частиц, содержащих протонированные лиганды, реализуется один из характерных видов зависимости константы устойчивости от атомного номера лантаноида – двугорбая кривая с изломом на гадолинии (так называемый «гадолиниевый угол»). Яцимирский с сотр. [21] объясняли его в терминах теории кристаллического поля: проявлением энер-

константы устойчивости комплексных форм в основном совпадают с известными литературными данными. Мы считаем, что небольшие расхождения значений связаны с наличием скрытых систематических ошибок измерений, что особенно проявляется при сравнении результатов исследований, выполненных разными методами.

гии экстрастабилизации кристаллическим полем, отсутствующим у ионов с f^0 , f^7 и f^{14} электронной конфигурацией (La^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+}). Среди причин проявления двугорбой зависимости с минимумом на гадолинии отмечается также нарастание дополнительных сил взаимодействия в иттриевой подгруппе, связанных с ковалентной составляющей связи металл–лиганд [25]. В нашем случае наиболее отчетливо «гадолиниевый угол» наблюдается для самой протонированной формы комплекса $\text{Ln}(\text{H}_3\text{Cit})_2$.

Константы устойчивости форм, преобладающих в нейтральной и щелочной области раствора – $\text{Ln}_2(\text{HCit})_2(\text{Cit})_2^{8-}$, $\text{Ln}_2(\text{HCit})(\text{Cit})_3^{9-}$, $\text{Ln}_2(\text{Cit})_4^{10-}$, изменяются в ряду лантаноидов не столь значительно, как константы устойчивости форм, доминирующих в кислой области. Аналогия прослеживается лишь в цериевой подгруппе элементов, а в иттриевой подгруппе константы демонстрируют некоторую разупорядоченность. Отметим, что немонокотное изменение устойчивости однотипных форм цитратных комплексов в иттриевой подгруппе наблюдалось и в предыдущих исследованиях, например, в работе [19] в ряду от тербия до тулия.

Таким образом, в результате работы рассчитаны константы устойчивости ионов лантаноидов с цитрат-ионами в водной среде в большом диапазоне pH. Установлено, что во всех исследованных системах общими комплексными формами являются: $\text{Ln}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$, $\text{Ln}(\text{H}_2\text{Cit})_2^+$, $\text{Ln}(\text{HCit})_2^+$ (или соответствующий димер), $\text{Ln}_2(\text{HCit})_2(\text{Cit})_2^{8-}$, $\text{Ln}_2(\text{HCit})(\text{Cit})_3^{9-}$, $\text{Ln}_2(\text{Cit})_4^{10-}$. Изменение величин констант устойчивости кислых форм комплексов в ряду лантаноидов немонотонно, зависимость

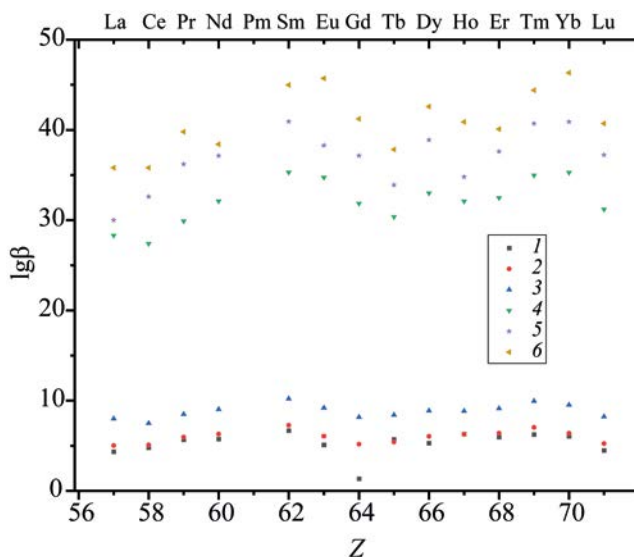


Рис. 5. Константы устойчивости цитратных комплексов лантаноидов, рассчитанные в рамках базовой модели равновесий в зависимости от атомного номера (Z) лантаноида. 1 – $\text{Ln}(\text{H}_3\text{Cit})_2^+$, 2 – $\text{Ln}(\text{H}_2\text{Cit})_2^+$, 3 – $\text{Ln}(\text{HCit})_2^+$, 4 – $\text{Ln}_2(\text{HCit})_2(\text{Cit})_2^{8-}$, 5 – $\text{Ln}_2(\text{HCit})(\text{Cit})_3^{9-}$, 6 – $\text{Ln}_2(\text{Cit})_4^{10-}$.

имеет излом на гадолинии («гадолиниевый угол»). Константы устойчивости щелочных форм изменяются в ряду лантаноидов аналогично константам устойчивости кислых форм в цериевой подгруппе элементов. В целом полученные константы устойчивости коррелируют с известными литературными данными.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Комплексообразование в системах 1:2 Ln^{3+} – H_4Cit (где Ln^{3+} – ион лантаноида, H_4Cit – лимонная кислота) изучено методом потенциометрического титрования с комбинированным стеклянным электродом с усилителем (LPP014, LPPCOLTD, Китай), подключенный к USB-самписцу (iCP12, PICcircuit, Малайзия) при постоянной температуре 25°C с использованием жидкостного термостата (BHS-1, JoanLab, Китай). Калибровку электрода проводили с помощью наборов буферных растворов. Пробу – раствор объемом 50 мл – готовили смешением определенных объемов аликвот растворов лимонной кислоты, фонового электролита (KNO_3) и хлорида лантаноида, аналитические концентрации компонентов составляли соответственно 0.004, 0.1 и 0.002 М. Поскольку предварительное поточечное титрование не выявило зон нестабильности значений pH, считали, что равновесие в системе устанавливается быстро, и титрование производили свежеприготовленным 0.105 М. раствором NaOH со скоростью 3 мл/мин с помощью шприцевого насоса (QHZS-001B, LERORA, Китай).

Для приготовления растворов использованы безводные хлориды редкоземельных металлов (99.9%, Химкрафт, Калининград), гидроксид натрия, водный раствор аммиака, хлорид никеля шестиводный, нитрат калия, лимонная кислота, мурексид, Трилон Б (Невареактив, Санкт-Петербург). Реактивы использованы без дополнительной очистки. Стандартизация растворов солей лантаноидов проведена комплексонометрически с использованием обратного титрования по следующей методике: к 0.5 мл 0.2–0.3 М. раствора определяемого металла прибавляли 10 мл 0.1 н. трилона Б, 10–15 мл аммиачного буфера (pH 10), 30 мл дистиллированной воды и 0.2 г мурексида, затем избыток трилона Б оттитровывали 0.05 М. раствором NiCl_2 до перехода окраски индикатора из фиолетовой в желтую. Стандартизацию растворов лимонной кислоты и гидроксида натрия проводили методом pH-метрии.

Моделирование равновесий в предположении одновременного нахождения в растворе тех или иных вероятных форм комплексов с расчетом констант их устойчивости проводили в программе CLINP 2.1 [23]. Исходными данными служили экспериментально полученные зависимости pH раствора от объема прибавленного титранта или степени оттитрованности α – количества эквивалентов щелочи на один протон лимонной кислоты.

Стехиометрическую матрицу формировали на основе трех частиц – H^+ , Ln^{3+} и H_4L ($\text{L}^{4-} = \text{Cit}^{4-}$). В качестве обязательных форм были выбраны H_4Cit , H_3Cit^- , $\text{H}_2\text{Cit}^{2-}$, HCit^{3-} , Cit^{4-} , Ln^{3+} , H^+ , OH^- . Общие константы устойчивости β выглядят следующим образом:

$$\beta[\text{Ln}(\text{H}_x\text{Cit})_2^{2x-5}] = \frac{[\text{Ln}(\text{H}_x\text{Cit})_2^{2x-5}]}{[\text{Ln}^{3+}][\text{H}_x\text{Cit}^{x-4}]^2}$$

(для гомолигандных мономеров),

$$\beta[\text{Ln}(\text{H}_x\text{Cit})(\text{H}_y\text{Cit}^{x+y-5})] = \frac{[\text{Ln}(\text{H}_x\text{Cit})(\text{H}_y\text{Cit}^{x+y-5})]}{[\text{Ln}^{3+}][\text{H}_x\text{Cit}^{x-4}][\text{H}_y\text{Cit}^{y-4}]}$$

(для гетеролигандных мономеров),

$$\beta[\text{Ln}_2(\text{H}_x\text{Cit})_z(\text{H}_y\text{Cit})_{4-z}^{zx+(4-z)y-10}] = \frac{[\text{Ln}_2(\text{H}_x\text{Cit})_z(\text{H}_y\text{Cit})_{4-z}^{zx+(4-z)y-10}]}{[\text{Ln}^{3+}]^2[\text{H}_x\text{Cit}^{x-4}]^z[\text{H}_y\text{Cit}^{y-4}]^{4-z}}$$

(для димеров).

В расчетах использованы значения первых трех констант диссоциации лимонной кислоты pK_1 2.89, pK_2 3.24, pK_3 5.62 из работы [26], а также значение константы pK_4 13.3, установленное в работе [27]; значения констант диссоциации гидроксидов лантаноидов, рассчитанные из констант гидролиза лантаноидов по данным работы [28]. При моделировании равновесий учет гидролиза проводили только для тех составов раствора, где этот процесс конкурирует с диссоциацией лимонной кислоты по последней, четвертой ступени. За критерий достоверности модели принята относительная остаточная дисперсия, %:

$$S_0 = \frac{\sum Y_p^2 - Y_3^2}{Y_3^2} \times 100, \\ (n-1)^{1/2}$$

где Y_3 , Y_p – экспериментальное и расчетное значение функции (рН) в каждой точке соответственно, n – количество точек на кривой титрования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестова Ольга Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7368-3410>

Богачев Никита Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9495-0669>

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9841-150X>

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9390-1446>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Нанотехнологии», «Оптические и лазерные методы исследования вещества» и «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Криогенный отдел», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Инновационные технологии композитных наноматериалов», «Магнитно-резонансные методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (МД-1191.2022.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S00444460X23120156 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng B., Fan J., Chen B., QIN X., Wang J., Wang F., Deng R., Liu X. // *Chem. Rev.* 2022. Vol. 122. N 6. P. 5519. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00644
2. Chen G., Qiu H., Prasad N.P., Chen X. // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. N 10. P. 5161. doi 10.1021/cr400425h
3. Saraci F., Quezada-Novoa V., Donnarumma P.R., Howarth A.J. // *Chem. Soc. Rev.* 2020. Vol. 49. P. 7949. doi 10.1039/D0CS00292E
4. Han Y., Yang H., Guo X. In: *Synthesis Methods and Crystallization* / Ed. R. Marzouki. IntechOpen, 2019. P. 136. doi 10.5772/intechopen.90435
5. Konrad T.M., Durrani J.T., Cogley C.J., Clarke M.L. // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 3306. doi 10.1039/C3CE41291A
6. Salionov D., Semivrazhskaya O.O., Casati N.P.M., Ranocchiari M., Bjelić S., Verel R., Bokhoven J.A., Sushkevich V.L. // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 29. N 13(1). P. 3762. doi 10.1038/s41467-022-31294-4
7. McKinstry C., Cussen E., Fletcher A., Patwardhan S., Sefcik J. // *Crystal Growth Design.* 2013. Vol. 13. P. 5481. doi 10.1021/cg4014619
8. Van Vleet M.J., Weng T., Li X., Schmidt J.R. // *Chem. Rev.* 2018. Vol. 118. N 7. P. 3681. doi 10.1021/acs.chemrev.7b00582
9. Wu K., Du C., Ma F., Shen Y., Zhou J. // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. P. 32270. doi 10.1039/C9RA06939A
10. Koolivand M., Nikoorazm M., Ghorbani-Choghamarani A., Mohammadi M. // *Appl. Organomet. Chem.* 2022. Vol. 36. N 6. P. e6656. doi 10.1002/aoc.6656
11. Koolivand M., Nikoorazm M., Ghorbani-Choghamarani A., Azadbakht R., Tahmasbi B. // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. N 1. P. 24475. doi 10.1038/s41598-021-03857-w

12. *Tonosaki K., Otomo M.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1962. Vol. 35. N 10. P. 1683.
13. *Степанов А.В., Шведов В.П.* // Радиохимия. 1959. Т. 1. Вып. 6. С. 668
14. *Leal R.S.* // J. Inorg. Nucl. Chem. 1959. Vol. 10. N 1–2. P. 159.
15. *Сенявин М.М., Сорочан А.М.* // ЖНХ. 1958. Т. 3. № 2. С. 301
16. *Tompkins E., Mayer S.* // J. Am. Chem. Soc. 1947. Vol. 69. N 11. P. 2859. doi 10.1021/ja01203a068
17. *Иванова В.Ю., Чевела В.В., Ефремова Ю.В., Безрядин С.Г.* // Бутлеровск. сообщ. 2013. Т. 35. № 8. С. 116.
18. *Безрядин С.Г., Чевела В.В., Айсувакова О.П., Иванова В.Ю.* // Бутлеровск. сообщ. 2013. Т. 35. № 8. С. 67.
19. *Сальников Ю.И., Девятков Ф.В.* // ЖНХ. 1980. Т. 25. № 5. С. 1216.
20. *Иванова В.Ю.* Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Казань, 2008. 19 с.
21. *Яцимирский К.Б., Костромина Н.А., Шека З.А., Давиденко Н.К., Крисс Е.Е., Ермоленко В.И.* Химия комплексных соединений редкоземельных элементов. Киев: Наукова думка, 1966. 494 с.
22. *Иванова В.Ю., Чевела В.В., Безрядин С.Г.* // Изв. АН. Сер. хим. 2015. Т. 64. № 8. P. 1842; *Ivanova V.Yu., Chevela V.V., Bezryadin S.G.* // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. N 8. P. 1842. doi 10.1007/s11172-015-1082-4
23. *Мерный С.А., Коняев Д.С., Холин Ю.В.* CLINP 2.1, Программа для робастной параметрической идентификации моделей комплексообразования. Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина, 1999.
24. *Peppard D.F., Mason G.V., Hucher T.* // J. Inorg. Nucl. Chem. 1962. Vol. 24. N 7. P. 881.
25. *Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Колпакова И.Д.* Комплексоны. М.: Химия, 1970. 416 с.
26. *Haynes W.M.* Handbook of Chemistry and Physics. CRC Press, 2016–2017. P. 5.
27. *Султанова Н.М.* Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Москва, 2008. 22 с.
28. *Millero F.J.* // Geochim. Cosmochim. Acta. 1992. Vol. 56. P. 3123. doi 10.1016/0016-7037(92)90293-R

Complexation of Lanthanide Ions with Citric Acid in Aqueous Solutions

P. B. Guseva^a, A. R. Badikov^a, E. D. Kadygrob^a, Ya. E. Saitov^a, N. A. Bogachev^a, M. Yu. Skripkin^a, O. N. Pestova^a, and A. S. Mereshchenko^{a,*}

^a *St. Petersburg University, St. Petersburg, 199034 Russia*

^{*}*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru*

Received July 17, 2023; revised November 8, 2023; accepted November 8, 2023

The stability constants of triply charged lanthanide ions complexes with citric acid of 1:2 stoichiometry were measured by potentiometric titration in a wide pH range, and the relationship between the constants and the lanthanide type was analyzed. A mathematical model for the equilibrium in studied solutions was proposed.

Keywords: lanthanide complexes, rare earth elements, citric acid, citrates, stability constants

ПРОЦЕССЫ ПАРООБРАЗОВАНИЯ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИСТЕМЫ SrO–ZrO₂ ПРИ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУРАХ

© 2023 г. С. И. Лопатин^{1,2,*}, В. Л. Столярова^{1,2}, А. В. Федорова^{1,2}, А. А. Селютин²

¹ Институт химии силикатов имени И. В. Гребенщикова Российской академии наук,
наб. Макарова 2, Санкт-Петербург, 199034 Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: sergeylopatin2009@yandex.ru

Поступило в редакцию 19 сентября 2023 г.

После доработки 13 ноября 2023 г.

Принято к печати 13 ноября 2023 г.

Методом высокотемпературной дифференциальной масс-спектрометрии изучены процессы испарения и термодинамические свойства системы SrO–ZrO₂. Испарение исследуемых образцов проводили из эффузионных камер Кнудсена, изготовленных из вольфрама. Определены состав и парциальные давления молекулярных форм пара в интервале температур 1975–2800 К. Получены величины активностей SrO и ZrO₂, а также энергии Гиббса и избыточные энергии Гиббса при содержании оксида стронция от 45 до 90 мол% при 1940 К и от 10 до 45 мол% SrO при 2123 К. Установлено, что при указанных температурах в системе SrO–ZrO₂ наблюдаются незначительные отрицательные отклонения от идеального поведения.

Ключевые слова: испарение, термодинамика, система оксид стронция–оксид циркония, высокотемпературная масс-спектрометрия

DOI: 10.31857/S0044460X23120168, **EDN:** ODPXIH

Изучение высокотемпературного поведения керамики, содержащей оксиды стронция и циркония и, особенно процессов испарения и термодинамических свойств, представляет значительный интерес для разработки составов многокомпонентной керамики для ловушек расплава активной зоны ядерного реактора [1–3], а также при комплексном рассмотрении безопасной работы различных ядерных энергетических циклов [4] с целью как предотвращения тяжелых аварий на АЭС, так и ликвидации их последствий.

Неоднократно показано, что ZrO₂ при повышении температуры имеет ряд полиморфных превращений [5]. В нормальных условиях диоксид циркония существует в моноклинной форме. При повышении температуры моноклинная структура переходит в тетрагональную при температуре 1433 К. Моноклинно-тетрагональный переход сопровож-

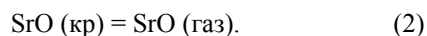
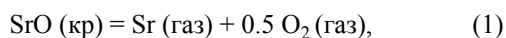
дается эндотермическим эффектом, полностью обратим и протекает с разрушительным изменением объема, препятствуя изготовлению и применению изделий из чистого диоксида циркония. Сохранить тетрагональную фазу путем закалки не удастся. Высокотемпературная кубическая форма нестабильна, и при охлаждении наблюдается переход через тетрагональную модификацию в моноклинную. Добавление 9 мол% оксида иттрия позволило стабилизировать стабильную кубическую форму диоксида циркония, не испытывающую полиморфных превращений. Кубическая модификация ZrO₂ может быть успешно стабилизирована и другими оксидами редкоземельных элементов с кубической структурой, а также оксидами щелочноземельных элементов. При достаточно высоких температурах твердые растворы на основе ZrO₂ и стабилизирующих оксидов распадаются. Как не-

однократно показано, одним из факторов, обуславливающих этот процесс, является изменение химического состава стабилизированной керамики вследствие более высокой летучести стабилизирующих оксидов и их избирательного испарения [6]. Керамика на основе цирконата стронция обладает рядом ценных свойств: высокой температурой плавления в интервале 2919–3073 К в зависимости от содержания SrO, высокой коррозионной устойчивостью, электроизоляционными свойствами при высоких температурах и используется как огнеупорный материал, а также в сверхпроводящих композиционных материалах, как составляющая в производстве радиодеталей и пьезотехнике.

Изучение процессов испарения и термодинамических свойств системы SrO–ZrO₂ представляется весьма актуальным, принимая во внимание широкий спектр применения и эксплуатации оксидной керамики, содержащей оксиды стронция и циркония, при высоких температурах.

Фазовая диаграмма системы SrO–ZrO₂ изучена неоднократно [7–14]. В конденсированной фазе установлено образование четырех соединений: SrZrO₃, Sr₂ZrO₄, Sr₃Zr₂O₇ и Sr₄Zr₃O₁₀. Область твердого раствора существует в интервале концентраций от SrZrO₃ до ZrO₂ вплоть до температуры 2568 К. Показано, что цирконат стронция SrZrO₃ термически устойчив, и плавится при 2919±20 К [8].

Согласно данным, систематизированным в монографии [15], летучести индивидуальных оксидов, образующих систему SrO–ZrO₂, значительно различаются. В интервале температур 1500–2000 К оксид стронция переходит в пар согласно уравнениям (1) и (2).



Следует отметить, что относительное содержание SrO в газовой фазе невелико и зависит от температуры и условий испарения. Согласно справочному изданию [16], в нейтральных условиях испарения зависимость парциальных давлений атомарного стронция и SrO описываются уравнениями (3) и (4).

$$\lg p (\text{Sr, Pa}) = -25549/T + 11.49, \quad (3)$$

$$\lg p (\text{SrO, Pa}) = -28517/T + 12.43. \quad (4)$$

При испарении в слабо восстановительных условиях (испарение вольфрамовых камер) зависимости парциальных давлений атомарного стронция и SrO над индивидуальным оксидом стронция описываются уравнениями (5) и (6) соответственно [17].

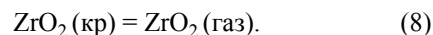
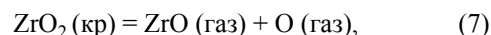
1733–1951 К:

$$\log p (\text{Sr, Pa}) = -\frac{21839 \pm 547}{T} + (11.35 \pm 0.30), \quad (5)$$

1951–2194 К:

$$\log p (\text{SrO, Pa}) = -\frac{29997 \pm 1526}{T} + (12.59 \pm 0.72). \quad (6)$$

Диоксид циркония переходит в пар согласно уравнениям (7) и (8) [13], начиная с температуры порядка 2700 К.



Впервые методом высокотемпературной масс-спектрометрии испарение цирконата стронция при температуре 2130 К было выполнено в работе [18], однако полного термодинамического высокотемпературного описания системы SrO–ZrO₂ проведено не было. Именно поэтому на основании изложенного выше, целью настоящей работы явилось изучение процессов испарения рассматриваемой системы, а также определение парциальных давлений молекулярных форм пара и термодинамических свойств в системе SrO–ZrO₂ при высоких температурах.

Исследуемые образцы системы SrO–ZrO₂ синтезированы традиционным твердофазным методом. В качестве исходных реагентов были выбраны SrCO₃ (99.9% ОСЧ, Россия) и ZrO₂ (99.9% ОСЧ, Россия). Необходимые количества исходных веществ для получения заданных составов системы SrO–ZrO₂ гомогенизировали в течение 1 ч в агатовой ступке в среде этилового спирта. Полученную смесь спрессовывали в таблетки при помощи пресс-формы из органического стекла и прокаливали в следующем температурном режиме: 1073 К в течение 10 ч, затем при 1373 К в течение 10 ч и в заключение 1773 К в течение 20 ч до постоянства

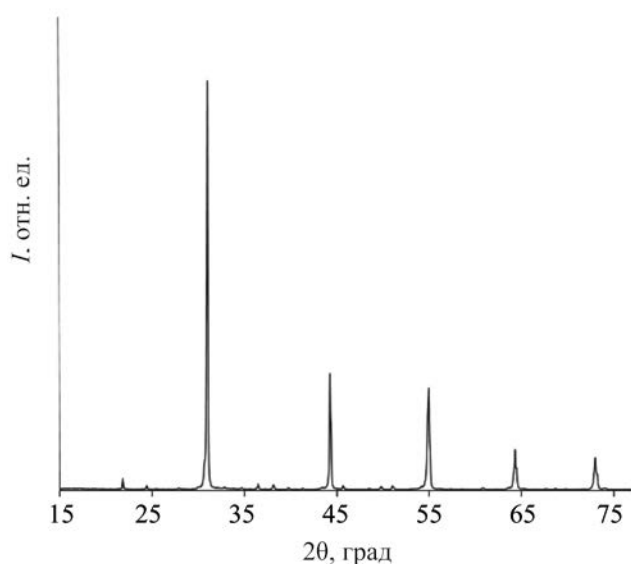


Рис. 1. Дифрактограмма образца системы SrO–ZrO₂, содержащего 50 мол% SrO–50 мол% ZrO₂.

фазового состава. Прокаливание образцов проводили при атмосферном давлении в высокотемпературной печи Nabertherm HTC 03/15 (Германия) с контроллером B180. Образцы охарактеризованы методами рентгенофазового анализа и рентгенофлуоресцентной спектроскопии. На рис. 1 приведена дифрактограмма образца системы SrO–ZrO₂, содержащего 50 мол% SrO. Зарегистрированные дифракционные максимумы в исследованном образце соответствуют фазе SrZrO₃ [*Pbnm*, ICDD (PDF-2 Release 2020 RDB) 01-080-6845] согласно данным работ [19, 20].

На рис. 2 приведена дифрактограмма образца системы SrO–ZrO₂, содержащего 90 мол% SrO. Необходимо отметить, что дифракционная картина этого образца, соответствует дифрактограмме многофазного образца, причем дифракционные максимумы основной фазы соответствуют кристаллической фазе SrZrO₃ [*P213*, ICDD (PDF-2 Release 2020 RDB) 01-074-2231]. Кроме этой фазы, в образце присутствуют также фазы гидроксоформ Sr(OH)₂ [*Pbnm*, ICDD (PDF-2 Release 2020 RDB) 00-027-0847] и Sr(OH)₂·H₂O [*Pb21m*, ICDD (PDF-2 Release 2020 RDB) 00-028-1222], которые могли образоваться при взаимодействии с влагой воздуха на поверхности образца во время его подготовки и

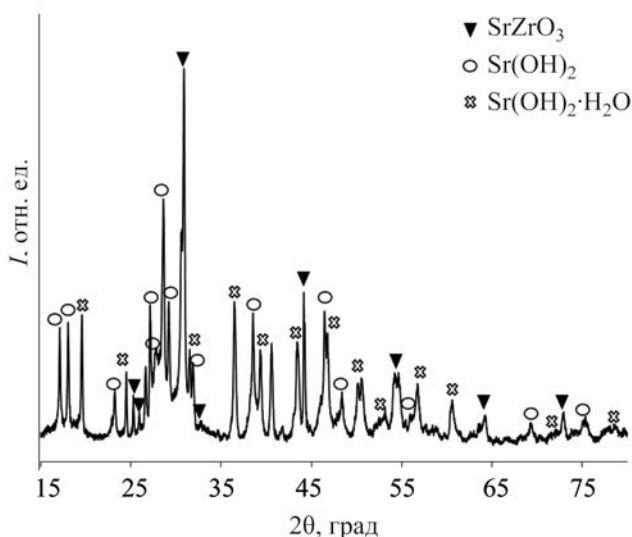


Рис. 2. Дифрактограмма образца системы SrO–ZrO₂, содержащего 90 мол% SrO–10 мол% ZrO₂.

проведения измерения. Дифракционных максимумов исходных веществ обнаружено не было.

В масс-спектре пара над индивидуальным SrO в интервале температур 1500–1860 К найдены только ионы Sr⁺ с энергией появления 5.8 эВ. Полученная величина энергии появления Sr⁺ в пределах погрешности измерений совпала с энергией ионизации атомарного стронция [21]. При более высокой температуре, начиная с 1900 К, в масс-спектре пара над оксидом стронция также идентифицированы ионы SrO⁺, WO₃⁺ и WO₂⁺ с энергиями появления 7.1, 11.9 и 9.7 эВ соответственно. Анализ масс-спектров пара над оксидом стронция, характер зависимости величин ионных токов Sr⁺ и SrO⁺ от температуры, а также энергии появления указанных ионов позволяют утверждать, что при нагревании монооксида стронция в пар преимущественно переходят атомарный стронций и кислород. При более высоких температурах, начиная с 1900 К, в паре над SrO присутствуют оксид стронция и оксиды вольфрама, являющиеся продуктами взаимодействия SrO с материалом камеры. Измерение зависимости интенсивности ионного тока Sr⁺ в масс-спектре пара над индивидуальным оксидом стронция от температуры в интервале 1504–1840 К и определение абсолютных

величин парциального давления стронция $p(\text{Sr})$, полученных методом сравнения ионных токов по уравнению (9), позволило получить зависимость парциального давления атомарного стронция над оксидом стронция от температуры по уравнению (10).

$$\log p(\text{Sr}, \text{Pa}) = -\frac{19822 \pm 7447}{T} + (11.40 \pm 0.46). \quad (9)$$

$$p_i = \frac{p_2 I_1 T_1 \sigma_2 \gamma_2 a_2}{I_2 T_2 \sigma_1 \gamma_1 a_1}, \quad (10)$$

Здесь p_i – парциальное давление i -той молекулярной формы пара, I_i – интенсивность i -того ионного тока, T – температура (К), σ_i – сечение ионизации i -той молекулярной формы пара, фактор γ_i представляет собой средний эффективный коэффициент конверсии на первом электроде вторично-электронного умножителя, коэффициент a_i позволяет учесть изотопное распределение соответствующего иона, индексы 1 и 2 относятся к образцу и стандарту.

При определении парциального давления атомарного стронция в качестве стандарта давления использовали рекомендованное ИЮПАК серебро [22]. Сечения ионизации стронция и серебра были взяты из [23] и равны соответственно 12.91×10^{-16} и $5.05 \times 10^{-16} \text{ см}^2$.

В масс-спектре пара над системами 90 мол% SrO–10 мол% ZrO₂ и 50 мол% SrO–50 мол% ZrO₂, начиная с температуры 1900 К, идентифицирован ион Sr⁺ с энергией появления 5.8 эВ. При повышении до рабочей температуры 1970 К интенсивность ионного тока Sr⁺ сначала повышалась, а при изотермической выдержке начинала понижаться. После того, как величина ионного тока Sr⁺ уменьшалась до уровня фона, температура была повышена до 2170 К. При этом в масс-спектре пара над исследуемыми системами снова появлялся ион Sr⁺, интенсивность которого медленно снижалась. При повышении температуры до 2400 К в масс-спектре пара над исследуемым образцом дополнительно появлялся ион SrO⁺ с энергией появления 7.1 эВ. После того, как интенсивности ионных токов Sr⁺ и SrO⁺ снизились до уровня фона температуру повысили до 2600 К. При этом ионы Sr⁺ и

SrO⁺ не идентифицированы, а в масс-спектре пара над изучаемым образцом найдены ионы ZrO⁺ и ZrO₂⁺ с энергиями появления 6.2 эВ и 9.6 эВ, соответственно. Парциальные давления молекулярных форм пара над исследуемыми образцами системы SrO–ZrO₂ были определены методом сравнения ионных токов по уравнению (9). В качестве стандарта давления использовано серебро [22]. При определении парциального давления атомарного стронция сечения ионизации стронция и серебра взяты согласно данным [23]. Сечения ионизации монооксидов стронция и циркония вычисляли в соответствии с рекомендациями, предложенными в работе [24]. При этом $\sigma(\text{MO})/\sigma(\text{M}) = 0.65$, а при вычислении сечения ионизации ZrO₂ было принято соотношение $\sigma(\text{MO}_2)/\sigma(\text{MO}) = 0.50$ [24].

В паре над исследуемой системой присутствует кислород, парциальное давление которого экспериментально определить, к сожалению, не представлялось возможным. Это связано, с одной стороны, как известно, с наличием кислорода в остаточных газах масс-спектрометра. С другой стороны, это вызвано тем, что кислород, пролетая область ионизации, не конденсируется на холодных частях масс-спектрометра и не перекрывается заслонкой, отделяющей полезный сигнал от фонового. В связи с этим парциальное давление кислорода было рассчитано согласно стехиометрии реакций (1), (7) по уравнению (11), как было предложено ранее [25].

$$p(\text{O}_2) = 0.5 p(\text{Sr}) \sqrt{\frac{M(\text{O}_2)}{M(\text{Sr})}}. \quad (11)$$

Зависимости парциальных давлений молекулярных форм пара над системой SrO–ZrO₂ от времени испарения и температуры представлены на рис. 3, 4.

Различие летучестей оксидов стронция и циркония в изотермических условиях приводит к тому, что в результате изотермической выдержки исследуемого образца наблюдается избирательное испарение оксида стронция из конденсированной фазы исследуемой системы, сопровождающееся уменьшением парциальных давлений стронция и

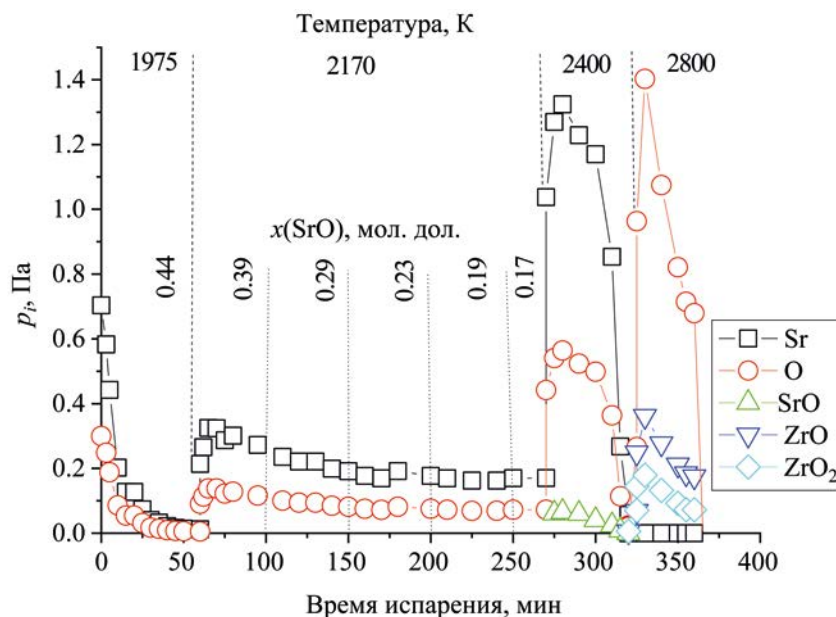


Рис. 3. Зависимость парциальных давлений молекулярных форм пара над образцом системы SrO-ZrO_2 , содержащим 90 мол% от времени испарения и температуры.

кислорода. Сосуществования в газовой фазе продуктов диссоциации оксида стронция и циркония в изученном температурном интервале над исследуемой системой не наблюдалось. Таким образом, при испарении изученных образцов показано, что в процессе испарения мольная доля SrO постепен-

но уменьшается, а мольная доля ZrO_2 повышается. Необходимо отметить, что при температурах, при которых оба оксида будут присутствовать в паре, парциальные давления продуктов диссоциации оксида стронция будут значительно превышать кнудсеновский предел измерений (13 Па). При этом будет нарушаться режим молекулярного истечения, а определение парциального давления атомарного стронция по уравнению (9) станет некорректным. Именно по этим причинам испарение образцов с содержанием легколетучего оксида стронция, равным 50 и 90 мол%, выполнено сначала при температуре 1970 К, а после уменьшения парциального давления атомарного стронция до уровня фона при подъеме температуры до 2123 К при полном удалении оксида стронция из исследуемого образца. Таким образом, при полном избирательном испарении оксида стронция из изученных образцов конденсированная фаза постепенно проходит весь концентрационный интервал исследуемой системы от 10 до 90 мол% SrO . Отметим, что брутто-состав конденсированной фазы системы SrO-ZrO_2 был найден из графика зависимости интенсивности ионного тока Sr^+ от времени полного испарения, согласно методу, предложенному Сидоровым с сотр. [26].

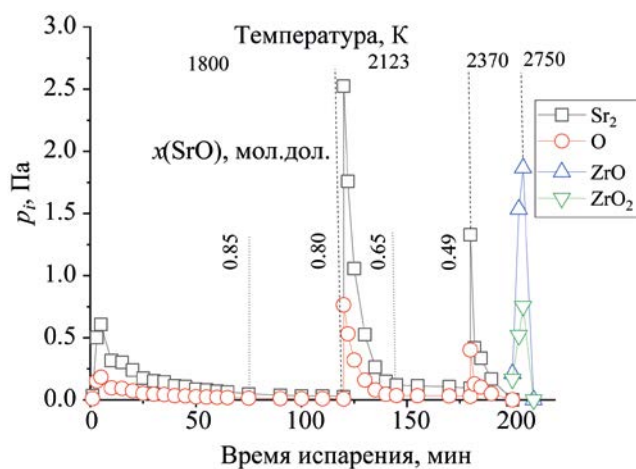


Рис. 4. Зависимость парциальных давлений молекулярных форм пара над образцом системы SrO-ZrO_2 , содержащим 50 мол% SrO , от времени испарения и температуры.

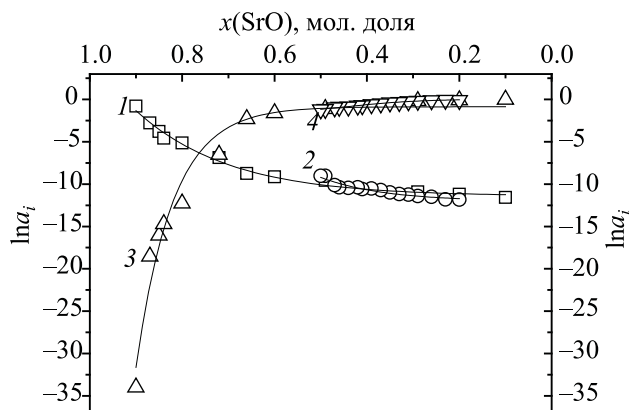


Рис. 5. Зависимость натурального логарифма активностей SrO и ZrO₂ в системе SrO–ZrO₂ при 1970 (1 – SrO, 3 – ZrO₂) и 2123 К (2 – SrO, 4 – ZrO₂).

Используя полученные данные о парциальных давлениях атомарного стронция над изученной системой SrO–ZrO₂ и индивидуальным оксидом стронция, рассчитаны активности SrO (a_i) согласно соотношению (12) в соответствии с уравнением реакции (1), характеризующим испарение оксида стронция.

$$a(\text{SrO}) = \frac{p(\text{SrO})}{p_0(\text{SrO})} = \frac{p^{1.5}(\text{Sr})}{p_0^{1.5}(\text{Sr})}. \quad (12)$$

Здесь нижний индекс «0» относится к индивидуальному оксиду стронция.

Для полного термодинамического описания системы SrO–ZrO₂ необходимо определить величины активности диоксида циркония. При температуре 1970 К, согласно фазовой диаграмме, в исследуемой системе [8] в области концентраций от 50 до 90 мол% SrO находятся области сосуществования нескольких фаз, а в концентрационной области от 10 до 50 мол% SrO при температуре 2123 К сосуществуют SrZrO₃ и ZrO₂. В гетерогенной области составов парциальное давление атомарного стронция и соответствующая ему интенсивность ионного тока Sr⁺ должна быть постоянной. Зависимость интенсивности ионного тока Sr⁺ при постоянной температуре постоянно снижалась. Это характерно для существования области непрерывных твердых растворов. В рамках до-

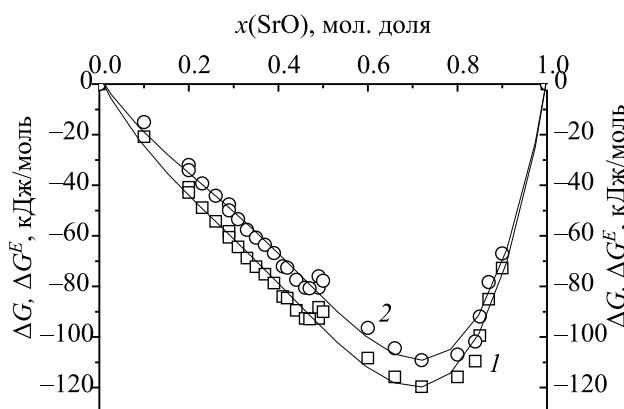


Рис. 6. Зависимость энергий Гиббса и избыточных энергий Гиббса в системе SrO–ZrO₂ при 2123 К: 1 – ΔG , 2 – ΔG^E .

пущения о существовании непрерывных твердых растворов активность диоксида циркония была оценена по уравнению Гиббса–Дюгема, уравнение (13) при 1970 и 2123 К. В рамках именно этого допущения были также оценены величины энергий Гиббса и избыточных энергий Гиббса.

$$\log a(\text{ZrO}_2) = - \int_{x_1(\text{SrO})=x_1(\text{SrO})}^{x_2(\text{SrO})=x_2(\text{SrO})} \frac{x(\text{SrO})}{x(\text{ZrO}_2)} d \log a(\text{SrO}). \quad (13)$$

Полученные зависимости натурального логарифма активностей SrO и ZrO₂ в системе SrO–ZrO₂ в зависимости от температуры приведены на рис 5.

Величины энергий Гиббса и избыточных энергий Гиббса в исследуемой системе найдены из соотношений (14), (15).

$$\Delta G = RT[x(\text{SrO}) \ln a(\text{SrO}) + x(\text{ZrO}_2) \ln a(\text{ZrO}_2)], \quad (14)$$

$$\Delta G^E = RT[x(\text{SrO}) \ln \gamma(\text{SrO}) + x(\text{ZrO}_2) \ln \gamma(\text{ZrO}_2)]. \quad (15)$$

Здесь x_i – мольная доля компонента i . Определенные значения энергии Гиббса и избыточной энергии Гиббса в системе SrO–ZrO₂ приведены на рис. 6. Следует отметить, что положение минимума энергий Гиббса, отвечающего составу 70 мол% SrO в пределах погрешности измерений находится

в соответствии с данными работы [13], в которой зависимость ΔG в исследуемой системе была получена при 1673 К.

Найденные в настоящей работе значения термодинамических свойств системы SrO-ZrO_2 при 1970 и 2123 К свидетельствуют об отрицательных отклонениях от идеального поведения.

Изученный образец системы SrO-ZrO_2 , содержащий 50 мол% SrO , представлял собой цирконат стронция SrZrO_3 . В интервале температур 1844–1989 К была найдена зависимость парциального давления атомарного стронция над SrZrO_3 согласно уравнению (16).

$$\log p(\text{Sr, Pa}) = -\frac{19737 \pm 1727}{T} + (9.27 \pm 0.90). \quad (16)$$

Таким образом, в результате проведенного исследования методом высокотемпературной дифференциальной масс-спектрометрии изучены процессы испарения в системе SrO-ZrO_2 в температурном интервале 1970–2800 К. Установлено, что в изотермических условиях различие летучестей оксидов, образующих рассматриваемую систему, приводит к полному избирательному испарению оксида стронция из конденсированной фазы. Показано, что в изученном температурном интервале в системе SrO-ZrO_2 наблюдаются отрицательные отклонения от идеального поведения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования выполняли на масс-спектрометре МС-1301 при ионизирующем напряжении 30 В. Испарение индивидуального оксида стронция и образцов системы SrO-ZrO_2 выполнено из двойной вольфрамовой однотемпературной эффузионной камеры, позволяющей работать в режиме дифференциальной масс-спектрометрии. Соотношение площадей эффузии и испарения эффузионных камер не превышало 0.01. Нагрев блока камер осуществлялся электронной бомбардировкой, температура измерялась оптическим пирометром ЭОП-66 с точностью ± 10 К в интервале 1500–2800 К. В измеренную величину температуры вводили поправку на поглощение стеклом окна вакуумной системы масс-спектрометра. Энергии появления ионов в масс-спектрах пара над исследуемой си-

стемой определены методом исчезающего ионного тока. Аппаратуру предварительно калибровали по давлению пара CaF_2 [16].

Рентгенофазовый анализ выполнен на дифрактометре Bruker D2 Phaser с медным катодом ($\text{Cu}_{K\alpha 1,2}$ -излучение, напряжение 30 кВ). Идентификация порошкограмм выполнена с использованием базы PDF-2. Рентгенофазовый анализ образцов проведен в Ресурсном центре «Рентгенодифракционные методы исследования» Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лопатин Сергей Игоревич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-5349>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00254).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.Л. Столярова является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусаров В.В., Альмяшев В.И., Столярова В.Л., Хабенский В.Б., Бешта С.В., Грановский В.С., Анискевич Ю.Н., Крушинов Е.В., Витоль С.А., Саенко И.В., Сергеев Е.Д., Петров В.В., Тихомиров В.А., Мигаль В.П., Можжерин В.А., Сакулин В.Я., Новиков А.Н., Салагина Г.Н., Штерн Е.А. Пат. RU 2192053 С 1 (2002); Gusarov V.V., Almyashev V.I., Stolyarova V.L., Khabensky V.B., Beshta S.V., Granovsky V.S., Aniskevich Yu.N., Krushinov E.V., Vitol S.A., Sayenko I.V., Sergeev E.D., Petrov V.V., Tikhomirov V.A., Migal V.P., Mozherin V.A., Sakulin V.Ya., Novikov A.N. Salagina G.N., Stern E.A. Pat. 2192053 С 1 (2002).
2. Гусаров В.В., Альмяшев В.И., Столярова В.Л., Хабенский В.Б., Бешта С.В., Грановский В.С., Анискевич Ю.Н., Крушинов Е.В., Витоль С.А., Саенко И.В., Сергеев Е.Д., Петров В.В., Тихомиров В.А., Мигаль В.П., Можжерин В.А., Сакулин В.Я., Новиков А.Н., Салагина Г.Н., Штерн Е.А. Пат. RU 2212719 С 2 (2003); Gusarov V.V., Almyashev V.I., Stolyarova V.L., Khabensky V.B., Beshta S.V., Granovsky V.S.,

- Aniskevich Yu.N., Krushinov E.V., Vitol S.A., Sayenko I.V., Sergeev E.D., Petrov V.V., Tikhomirov V.A., Migal V.P., Mozherin V.A., Sakulin V.Ya., Novikov A.N. Salagina G.N., Stern E.A. Pat. RU 2212719 C 2 (2003).
3. Gusarov V.V., Khabensky V.B., Stolyarova V.L., Beshta S.V., Granovsky V.S., Almyashev V.I., Krushinov E.V., Vitol S.A., Sergeev E.D., Petrov V.V., Tikhomirov V.A., Bezlepkin V.V., Kukhtevich I.V., Aniskevich Yu.N., Sayenko I.V., Migal V.P., Mozherin V.A., Sakulin V.Ya., Novikov A.N. Pat. 118445 (2007). Finland.
 4. Столярова В.Л., Шилов А.Л., Соколова Т.В., Курата М., Коста Д. // Усп. хим. 2023. Т. 92. № 5. RCR5059; Stolyarova V.L., Shilov A.L., Sokolova T.V., Kurata M., Costa D. // Russ. Chem. Rev. 2023. Vol. 92. N 5. P. RCR5059. doi 10.57634/RCR5059
 5. Диаграммы состояния силикатных систем. Справочник / Под ред. Н.А. Торопова. Л.: Наука, 1969. Вып. 2. 372 с.
 6. Семенов Г.А., Белов А.Н. В кн.: Химия силикатов и оксидов. Л.: Наука, 1982. С. 211.
 7. Диаграммы состояния систем тугоплавких оксидов. Справочник / Под ред. Ф.Я. Галахова. Л.: Наука, 1985. Вып. 5. 384 с.
 8. Noguchi T., Okubo T., Yonemochi O. // J. Am. Ceram. Soc. 1969. Vol. 52. P. 178. doi 10.1111/j.1151-2916.1969.tb13360.x
 9. Smith D.K., Cline C.F. // J. Am. Ceram. Soc. 1962. Vol. 45. N 5. P. 249. doi 10.1111/j.1151-2916
 10. Wolten G.M. // J. Am. Ceram. Soc. 1963. Vol. 46. N 9. P. 418. doi 10.1111/j.1151-2916.1963.tb11768.x
 11. Hubert J. // Rev. Int. Hautes. Temper. Refract. 1974. Vol. 11. N 4. P. 253.
 12. Stubican V.S., Ray S.P. // J. Am. Ceram. Soc. 1977. Vol. 60. N 11-12. P. 534. doi 10.1111/j.1151-2916.1977.tb14100.x
 13. Gong W., Xie Y., Zhao Z., Li Y., Navtotsky A. // J. Am. Ceram. Soc. 2020. Vol. 103. N 2. P. 1425. doi 10.1111/jace.16812
 14. Dash S., Sood D.D., Prasad R. // J. Nucl. Mater. 1996. Vol. 228. N 1. P. 83. doi 10.1016/0022-3115(95)00199-9
 15. Казенас Е.К., Цветков Ю.В. Испарение оксидов. М.: Наука, 1997. 543 с.
 16. Термодинамические свойства индивидуальных веществ / Под ред. В.П. Глушко. М.: Наука, 1978–1982.
 17. Lopatin S.I., Shugurov S.M., Tyurnina N.G., Tyurnina Z.G., Polyakova¹ I.G., Balabanova E.A. // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2022. Vol. 36. N 12. P. e9298. doi 10.1002/rcm.9298
 18. Белов А.Н., Лопатин С.И., Семенов Г.А. // Тезисы докл. Всесоюзн. совещ. «Высокотемпературная химия силикатов и оксидов». Л.: Наука, 1982. С. 19.
 19. Fujimori H., Kakihana M., Ioku K., Goto S., Yoshimura M. // J. Chem. Soc. Japan. 2004. Vol. 112. N 4. P. 189. doi 10.2109/jcersj.112.189
 20. Grube M., Martin D., Weber W.M., Mikolajick T., Riechert H. // J. Appl. Phys. 2013. Vol. 113. 224107. doi 10.1063/1.4811226
 21. Lias S.G., Bartmess J.E., Liebman J.F., Holmes J.L., Levin R.D., Mallard W.G. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1988. Vol. 17. Suppl. 1. P. 1.
 22. Paule R.C., Mandel J. // Pure Appl. Chem. 1972. Vol. 31. N 3. P. 397. doi 10.1351/pac197231030395
 23. Mann J.B. // J. Chem. Phys. 1967. Vol. 46. N 5. P. 1646. doi 10.1063/1.1840917
 24. Drowart J., Chatillon C., Hastie J., Bonnell D. // Pure Appl. Chem. 2005. Vol. 77. P. 683. doi 10.1351/pac200577040683
 25. Zeifert P.L. In: High Temperature Technology / Ed. I.E. Kempbell. New York: John Wiley, 1956. P. 485.
 26. Сидоров Л.Н., Коробов М.В., Журавлева Л.В. Масс-спектральные термодинамические исследования. М.: МГУ, 1985. 208 с.

Vaporization Processes and Thermodynamic Properties of the SrO–ZrO₂ System at High Temperatures

S. I. Lopatin^{a,b,*}, V. L. Stolyarov^{a,b}, A. V. Fedorova^{a,b}, and A. A. Selyutin^b

^a *I.V. Grebenshchikov Institute of Silicate Chemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

^b *St. Petersburg University, St. Petersburg, 199034 Russia*

^{*}*e-mail: sergeylopatin2009@yandex.ru*

Received September 19, 2023; revised November 13, 2023; accepted November 13, 2023

Vaporization processes and thermodynamic properties of the SrO–ZrO₂ system in the concentration range from 10 to 90 mol% SrO were studied by high-temperature differential mass spectrometry. Evaporation of the studied samples were carried out from tungsten Knudsen effusion cell. Partial pressures of vapor species in the temperature range of 1975–2800 K were determined. The values of SrO and ZrO₂ activities, as well as Gibbs energies and excess Gibbs energies in the composition range from 90 to 45 mol% SrO were obtained at the temperature of 1940 K and from 45 to 10 mol% SrO at the temperature of 2123 K. It is established that in the SrO–ZrO₂ system minor negative deviations from ideal behavior are observed.

Keywords: evaporation, thermodynamics, strontium oxide-zirconium oxide system, high-temperature mass spectrometry