

Том, 94 Номер 1

ISSN 0044-460X  
Январь 2024



# ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА  
— 1727 —

# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

Том 94, номер 1, 2024

---

---

Окисление диэтилсульфида пероксоборатом натрия в системе вода–ацетонитрил. Кинетика и механизм <i>А. К. Любимова, В. Л. Лобачев, Т. В. Безбожная</i>	3
Множественное нековалентное связывание в интермедиатах и продуктах реакции N,N-диметилформамида с бромом <i>О. М. Заречная, В. А. Михайлов</i>	10
Современные подходы к синтезу пиразолов (обзор) <i>Л. А. Баева, Р. Р. Гатауллин</i>	29
Синтез тетрацинильных бирадикалов, содержащих в своем составе 1,1'-бифенильный фрагмент <i>С. Г. Кострюков, А. А. Буртасов, А. В. Долганов, А. Ш. Козлов, И. А. Конушкин, Н. А. Малов, Д. В. Стульников, Н. В. Янцен</i>	56
Синтез 5,5'-динитро- и 5,5'-диаминобис(циклопента[ <i>b</i> ]индоллов), связанных по атомам N <sup>4</sup> ,N <sup>4'</sup> диоксоалкановым спейсером <i>Р. Р. Гатауллин, Д. А. Складчиков</i>	68
Поиск ингибиторов моноаминоксидазы среди производных пиразолинов и пиримидинов и изучение люминесцентных свойств полученных соединений <i>А. У. Исаханян, Н. З. Акопян, З. А. Овасян, Г. С. Григорян, Р. П. Мхитарян, Д. Л. Есаян, А. С. Григорян, Г. В. Гаспарян, Г. А. Паносян, А. А. Арутюнян</i>	80
Синтез новых макролактонов оксопиридинового ряда с нафтопиразиновыми фрагментами <i>Л. Ю. Ухин, Л. Г. Кузьмина, В. А. Подшибякин, Л. В. Белоусова, А. С. Морковник, Е. Н. Шепеленко, Г. С. Бородкин, П. Б. Чепурной</i>	92
Синтез фосфоизомеров дипептидных компонент амилоида <i>С. Р. Головаш, Д. Е. Иванов, А. В. Бородачев, В. И. Шестов, М. Э. Дмитриев, В. В. Рагулин</i>	98
Кватернизация метилпиколината некоторыми фенацилбромидами. Синтез алкалоида DL-байкиаина <i>Д. А. Ломов, М. Г. Абрамянц, О. О. Запорожец, Т. М. Пехтерева</i>	105
Структурно-механическая модификация аморфного полиэтилентерефталата и гибридных нанокомпозиционных материалов на его основе <i>А. А. Долгова, Д. Н. Столбов, С. А. Сорочинская, А. С. Заикин, А. Ю. Ярышева, С. В. Савилов, Л. М. Ярышева, О. В. Аржакова</i>	113
Морфология поверхности различных матриц с цирконийоксидными покрытиями, синтезированными путем попеременной обработки поверхности парами <i>трет</i> -бутоксид циркония(IV) и воды <i>А. В. Москалев, В. В. Антипов, А. С. Ципанова, А. А. Малыгин</i>	122
Углеродные наноточки: получение, свойства, применение (обзор) <i>Е. А. Карпушкин, Е. С. Харочкина, Л. И. Лопатина, В. Г. Сергеев</i>	136

---

---

# ОКИСЛЕНИЕ ДИЭТИЛСУЛЬФИДА ПЕРОКСОБОРАТОМ НАТРИЯ В СИСТЕМЕ ВОДА–АЦЕТОНИТРИЛ. КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМ

© 2024 г. А. К. Любимова<sup>1</sup>, В. Л. Лобачев<sup>1,\*</sup>, Т. В. Безбожная<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии и углекислоты имени Л. М. Литвиненко, Донецк, 283048 Россия  
\*e-mail: lobachev.vl51@yandex.ru

Поступило в редакцию 30 сентября 2023 г.

После доработки 20 ноября 2023 г.

Принято к печати 1 декабря 2023 г.

Установлено, что в водных растворах ацетонитрила (1 об%) скорость реакции окисления диэтилсульфида пероксоборатом натрия  $\text{Na}_2[\text{B}_2(\text{O}_2)_2(\text{OH})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в области pH 8.5–11 значительно выше скорости окисления в воде и превышает скорость реакции  $\text{Et}_2\text{S}$  с пероксидом водорода в системе  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$ . Порядок реакции по субстрату, близкий к нулевому, позволяет предположить, что лимитирующей стадией процесса является реакция пероксоборат-анионов с  $\text{MeCN}$ , приводящая к образованию активных борпероксиимидатов, которые затем на быстрой стадии взаимодействуют с  $\text{Et}_2\text{S}$ .

**Ключевые слова:** диэтилсульфид, пероксоборат натрия, пероксид водорода, ацетонитрил, окисление, кинетика

DOI: 10.31857/S0044460X24010016, EDN: HLZRPV

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых окислительных систем быстрого селективного окисления органических сульфидов ( $\text{R}^1\text{SR}^2$ ) является актуальной задачей для утилизации активных компонентов пестицидов и отравляющих веществ [1, 2], обессеривания углеводородного сырья и топлив [3, 4], а также синтеза сульфонов и сульфоксидов, являющихся важными интермедиатами в синтезе биологически активных соединений [5, 6]. Решение этой задачи основывается на поиске экологически чистых окислителей и подборе систем растворителей, позволяющих существенно повысить растворимость практически нерастворимых в воде сульфидов и при этом сохранить высокую скорость их окисления.

Среди многочисленных окислителей [7], используемых для окисления  $\text{R}^1\text{SR}^2$ , наиболее экологически чистым и дешевым является пероксид водорода, который, однако, в этих реакциях имеет ряд недостатков. Во-первых,  $\text{H}_2\text{O}_2$  проявляет низкую

активность в реакциях с сульфидами, что требует его активации – превращение в более активные пероксиокислоты с использованием различных активаторов [7]. Во-вторых, хранение и использование концентрированных растворов  $\text{H}_2\text{O}_2$  является нежелательным с точки зрения безопасности.

Натриевая соль пероксобората  $\text{Na}_2[\text{B}_2(\text{O}_2)_2(\text{OH})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  будучи дешевым, нетоксичным, стабильным и простым в использовании соединением, производимым в промышленных масштабах, способна успешно заменять  $\text{H}_2\text{O}_2$  в окислительных реакциях. В водных растворах анион пероксобората распадается с образованием  $\text{H}_2\text{O}_2$  и борной кислоты [8].

Ранее было показано [9–11], что борная кислота является эффективным активатором пероксида водорода в реакциях окисления тиоэфиров, в частности, диэтилсульфида в водных и водно-спиртовых средах при pH 8–12. Этот эффект связан с образованием активных анионов монопероксобората  $\text{B}(\text{OH})_3(\text{OOH})^-$  и дипероксобората с  $\text{B}(\text{OH})_2(\text{OOH})_2^-$ ,

для которых константы скорости второго порядка в реакциях с  $\text{Et}_2\text{S}$  соответственно в 2.5 и 100 раз выше, чем с  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Для повышения растворимости сульфидов, а, следовательно, и скорости их окисления используют водно-органические системы [12, 13]. В этом плане особый интерес представляют растворы вода–ацетонитрил. Например, добавки 1 об%  $\text{MeCN}$  повышают растворимость  $\text{Et}_2\text{S}$  почти в два раза по сравнению с водой [14]. Кроме того, известно, что в щелочных средах нитрилы, в частности ацетонитрил, взаимодействуют с  $\text{H}_2\text{O}_2$  с образованием короткоживущих пероксиимидных кислот,  $\text{MeC}(\text{O}_2\text{H})=\text{NH}$ , или пероксиимидатов,  $\text{MeC}(\text{O}_2\text{H})=\text{N}^-$  [15–17], которые эффективно окисляют алкены в эпоксиды [18], амины в N-оксиды [15] и сульфиды в сульфоксиды и сульфоны [14, 16, 17].

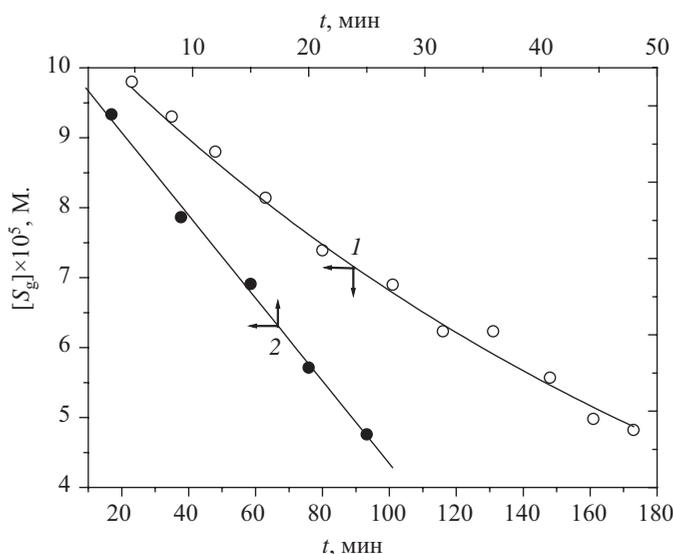
Ранее нами было установлено [14], что скорость окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  пероксидом водорода в водных растворах  $\text{MeCN}$  (1 об%) растет с увеличением pH среды от 8 до 11. Порядок реакции по субстрату близкий к нулевому указывает на то, что лимитирующей стадией процесса является реакция  $\text{HOO}^-$  с  $\text{MeCN}$ , приводящая к образованию активного пероксиимидата, который затем на быстрой стадии взаимодействует с  $\text{Et}_2\text{S}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  с образованием сульфоксида и амида соответственно [14, 17]. При значении pH 10

скорость убыли  $\text{Et}_2\text{S}$  в системе вода–ацетонитрил ( $[\text{MeCN}] = 1 \text{ об\%}$ ) почти в 15 раз превышает скорость окисления диэтилсульфида пероксидом водорода в воде [14]. Это позволяет сделать вывод о том, что ацетонитрил является эффективным активатором  $\text{H}_2\text{O}_2$  в реакции окисления органических сульфидов. Данные об окислении сульфидов пероксодом в растворах вода– $\text{MeCN}$  в литературе отсутствуют.

Цель настоящей работы – исследование механизма и установление природы активной частицы в реакции окисления диэтилсульфида пероксодом натрия в водных растворах  $\text{MeCN}$ . Можно было ожидать, что в этой системе пероксодат-анионы (монопероксодат и дипероксодат) в реакциях с  $\text{MeCN}$  могут образовывать активные борпероксиимидаты, обладающие более высокой активностью по сравнению с пероксиимидатом. Для этого было проведено исследование зависимости начальных скоростей реакций  $\text{Et}_2\text{S}$  с пероксодом от pH среды в широком диапазоне изменения значений последнего и от концентраций пероксодата и  $\text{MeCN}$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В воде реакция окисления диэтилсульфида пероксодом натрия имеет первый порядок как по  $\text{Et}_2\text{S}$ , так и по пероксоду в области pH от 9 до 12 [19]. В растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  (1 об%) порядок



**Рис. 1.** Кинетические кривые окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  пероксодом натрия в растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  при pH 8.48 (1), 11.05 (2).  $[\text{ПБ}] = 0.002 \text{ M.}$ ,  $[\text{CH}_3\text{CN}] = 1 \text{ об\%}$ ,  $N_0^S/V_g = 1.08 \cdot 10^{-4} \text{ M.}$ ,  $25^\circ\text{C}$ .

**Таблица 1.** Зависимости начальных скоростей окисления Et<sub>2</sub>S пероксоборатом и порядка реакции по субстрату (*n*) от pH среды в растворах H<sub>2</sub>O–MeCN (*w*<sub>MeCN</sub>), вклады маршрутов реакций с пероксоборатом (*w*<sub>ПБ</sub>)<sup>а</sup> и пероксиимидатами (*w*<sub>ПИ</sub>)<sup>б</sup> при [ПБ] = 0.002 М., [MeCN] = 0.19 М. (1 об%), *N*<sub>0</sub><sup>S</sup> 8.4 · 10<sup>-7</sup> моль, λ 2.12, α 0.06, 25°С.

pH	<i>w</i> <sub>MeCN</sub> · 10 <sup>8</sup> , М./с	<i>n</i>	<i>w</i> <sub>ПБ</sub> · 10 <sup>8</sup> , М./с	<i>w</i> <sub>ПИ</sub> · 10 <sup>8</sup> , М./с
8.49	1.5	0.75	0.67	0.83
9.09	1.8	0.55	0.75	1.1
9.46	2.8	0.32	0.81	2.0
10.0	4.7	0.25	0.95	3.8
10.5	8.2	0.16	0.94	7.3
11.05	13	0.10	0.70	12

<sup>а</sup> По данным работы [19].

<sup>б</sup> *w*<sub>ПИ</sub> = *w*<sub>MeCN</sub> – *w*<sub>ПБ</sub>.

реакции по субстрату зависит от pH и, как в реакции с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в этих условиях [14], изменяется от 0.75 при pH 8.49 до близкого к нулевому при pH 11.05 (рис. 1, табл. 1).

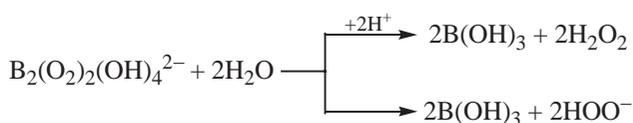
Скорость реакции Et<sub>2</sub>S с пероксоборатом натрия в растворах H<sub>2</sub>O–MeCN при постоянном значении pH 10.5 линейно растет с увеличением концентрации MeCN и пероксобората, при этом порядок реакции по субстрату в пределах точности измерений практически не изменяется (табл. 2).

Для анализа кинетических данных в растворах H<sub>2</sub>O–MeCN в различных условиях и сопоставления их с данными по окислению Et<sub>2</sub>S пероксоборатом натрия в воде и пероксидом водорода в системе вода–ацетонитрил использовали значения начальных скоростей (*w*) реакции. С учетом того, что молекула пероксобората в нейтральных и слабокислотных средах при распаде дает две молекулы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, а в щелочных растворах – две молекулы НОО<sup>-</sup> [8] (схема 1), для сравнения реакционной способности

систем с пероксидом водорода и перборатом натрия концентрация пероксобората во всех опытах была в два раза ниже, чем концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в работе [14].

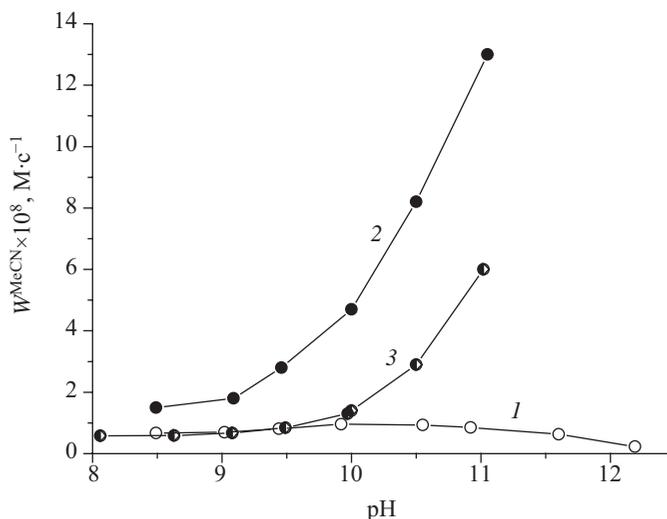
По данным работ [13, 19], зависимость скорости реакции Et<sub>2</sub>S с пероксоборатом в воде в области pH 6–12 проходит через максимум при pH ~ 10 (рис. 2, 1). Ранее аналогичную зависимость, наблюдавшуюся для реакции окисления Et<sub>2</sub>S в водных растворах В(ОН)<sub>3</sub>–H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> при [В(ОН)<sub>3</sub>] >> [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>], объяснили на количественном уровне образованием активных анионов монопероксобората и дипероксобората [11]. В этой системе окисление диэтилсульфида протекает по четырем параллельным маршрутам с

**Схема 1.**



**Таблица 2.** Зависимости начальных скоростей (*w*<sub>MeCN</sub>) окисления Et<sub>2</sub>S и порядка реакции по субстрату (*n*) от концентрации пероксобората при [MeCN] = 0.19 М. (1 об%) и от концентрации MeCN при [ПБ] = 0.002 М. в растворах H<sub>2</sub>O–MeCN (pH 10.5, 25°С).

[ПБ], М.	<i>w</i> <sub>MeCN</sub> · 10 <sup>8</sup> , М./с	<i>n</i>	[MeCN], об%	<i>w</i> <sub>MeCN</sub> · 10 <sup>8</sup> , М./с	<i>n</i>
0.0010	4.0	0.20	0	0.94	0.17
0.0015	5.8	0.19	0.2	1.8	0.19
0.0020	8.2	0.16	0.3	2.7	0.17
0.0025	10	0.16	0.5	4.2	0.17
0.0030	12	0.15	1.0	8.2	0.16



**Рис. 2.** pH-Зависимости начальных скоростей окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  при  $25^\circ\text{C}$ ,  $N_0^S 8.4 \cdot 10^{-7}$  моль,  $\lambda 2.12$ ,  $[\text{MeCN}] = 0.19$  М. (1 об%). 1 – реакции с пероксоборатом натрия в водных растворах ( $[\text{ПБ}] = 0.002$  М.) [19]; 2 – в системе  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$ –пероксоборат ( $[\text{ПБ}] = 0.002$  М.); 3 – в системе  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{MeCN}$ – $\text{H}_2\text{O}$  [14].

участием  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HOO}^-$ , монопероксобората (МП) и дипероксобората (ДП):

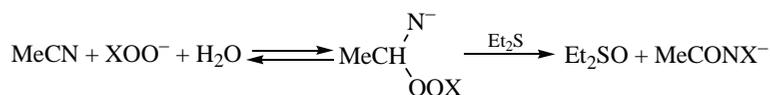
$$-d[\text{Et}_2\text{S}]/dt = (k_{\text{HOOH}}[\text{HOOH}] + k_{\text{HOO}^-}[\text{HOO}^-] + k_{\text{МП}}[\text{МП}] + k_{\text{ДП}}[\text{ДП}])[\text{Et}_2\text{S}]. \quad (1)$$

В работе [11] показано, что наблюдаемая pH-зависимость констант скорости окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  водными растворами  $\text{V}(\text{OH})_3$ – $\text{H}_2\text{O}_2$  хорошо описывается уравнением (1) при значениях  $k_{\text{HOOH}} 2.7 \cdot 10^{-2} \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{\text{HOO}^-} 0.41 \cdot 10^{-2} \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{\text{МП}} 0.05 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ,  $k_{\text{ДП}} 2.4 \text{ М}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . Одинаковые pH-зависимости констант скорости реакций  $\text{Et}_2\text{S}$  с пероксоборатом и с системой  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{V}(\text{OH})_3$  в воде, а также идентичность спектров ЯМР  $^{11}\text{B}$  пероксобората и растворов  $\text{H}_2\text{O}_2$ – $\text{V}(\text{OH})_3$  при  $\text{pH} > 9$  позволили предположить [19], что в обоих случаях реакции протекают по одинаковым маршрутам.

В отличие от водных растворов скорость реакции  $\text{Et}_2\text{S}$  с пероксоборатом в смеси  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  (1 об%) экспоненциально растет с увеличением pH среды (рис. 2, 2) и при pH 11 почти в 20 раз превышает скорость окисления диэтилсульфида пероксоборатом натрия в воде (табл. 1). Отметим, что в области pH 8–9 скорость окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  пероксоборатом натрия в растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  слабо зависит от кислотности среды. Аналогичная зависимость скорости от pH среды ранее была обнаружена [11] для реакции окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  пероксидом водорода в растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  (рис. 2, 3), однако скорость реакции с пероксобората во всей изученной области изменения pH значительно выше, чем с  $\text{H}_2\text{O}_2$  в этих условиях.

Эти данные свидетельствуют о том, что в реакции окисления диэтилсульфида пероксоборатом в водных растворах  $\text{MeCN}$  (1 об%) с ростом pH возрастает

#### Схема 2.



концентрация активных частиц, участвующих в окислении  $\text{Et}_2\text{S}$ . Линейные зависимости скорости окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  от  $[\text{MeCN}]$  и  $[\text{ПБ}]$  при постоянном значении рН (табл. 2) также указывают на образование активных частиц в реакции ацетонитрила с пероксоборатом. Порядок реакции по субстрату близкий к нулевому в основных средах (табл. 1), увеличение скорости реакции при рН > 10, более высокая скорость реакции с пероксоборатом по сравнению с  $\text{H}_2\text{O}_2$  позволяют предположить, что лимитирующей стадией процесса является образование борпероксиимидатов, которые являются более активными в окислении  $\text{Et}_2\text{S}$ , чем пероксиимидная кислота или пероксиимидат.

На схеме 2 представлен общий вид реакции диэтилсульфида с пероксидами ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , монопероксоборатом и дипероксоборатом) в водных растворах ацетонитрила. Реакция образования борпероксиимидатов введена по аналогии с данными работ [14, 17].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, исследованы реакции окисления диэтилсульфида пероксоборатом натрия в области рН 8.5–11 в воде и пероксидом водорода в системе  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$ . Полученные данные позволяют заключить, что в растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  пероксоборат натрия является более эффективным окислителем диэтилсульфида, чем пероксид водорода, даже при более низкой концентрации, чем  $[\text{H}_2\text{O}_2]$ .

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Диэтилсульфид синтезировали по методике [20], пероксоборат натрия, получали описанным в работе [21] способом. Для приготовления растворов с различным значением рН использовали водные растворы  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  и  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . До нужного значения рН доводили раствором  $\text{KOH}$  и контролировали с помощью рН-метра Radelkis OP-211/1. Ацетонитрил очищали по методике [22].

Кинетику окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  в системе  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  изучали кинетическим распределительным методом [23] по убыли субстрата в газовой фазе при  $[\text{MeCN}] \gg [\text{ПБ}] \gg [\text{Et}_2\text{S}]$ . Рабочие растворы готовили непосредственно перед кинетическими измерениями. В газовую (воздушную) фазу термостатируемого встряхиваемого реактора типа каталитическая утка (полный объем  $V$  62.3  $\text{cm}^3$ ) вводили смесь паров

$\text{Et}_2\text{S}$  и толуола, стабильного в условиях реакции и используемого в качестве внутреннего стандарта. В определенные промежутки времени пробы газовой фазы (0.1  $\text{cm}^3$ ) отбирали стеклянным шприцем через отверстие в пробке реактора закрытое резиновой и тефлоновой прокладками. За изменением концентрации субстрата в газовой фазе следили с помощью ГЖХ (хроматограф ЛХМ-80, детектор пламенно-ионизационный, колонка 2 м, неподвижная фаза 5% SE-30 на носителе Chromaton N-AW). Большая частота встряхивания реактора (500  $\text{min}^{-1}$ ) позволяет исключить диффузионные осложнения, связанные с массопереносом  $\text{Et}_2\text{S}$  из газовой фазы в раствор.

Наблюдаемые начальные скорости ( $w_g$ ) определяли из зависимости измеряемой концентрации субстрата в газовой фазе ( $[\text{S}]_g = N^S/V_g$ ) от времени в области убыли  $N^S < 20\%$ . Текущую концентрацию субстрата в газовой фазе ( $N^S/V_g$ ) рассчитывали по уравнению (2) [14]:

$$(N^S/V_g) = (\varphi_\tau/\varphi_0) \cdot (N_0^S/V_g), \quad (2)$$

где  $N^S$  – общее количество субстрата S в реакторе;  $N_0^S/V_g$  – исходная концентрация диэтилсульфида в газовой фазе;  $\varphi_\tau$  – измеряемое отношение высот (или площадей) хроматографических пиков субстрата ( $h_S$ ) и стандарта ( $h_{\text{ст}}$ ) пропорциональное текущей концентрации  $\text{Et}_2\text{S}$ ;  $\varphi_0$  – отсекаемый отрезок зависимости  $\varphi$  на  $\tau$  от времени реакции, соответствует составу исходной смеси.

Скорость реакции в растворе, как и в работе [14], рассчитывали по уравнению (3):

$$w_1 = w_g(1 + \alpha\lambda)/\alpha, \quad (3)$$

где  $\lambda$  – соотношение объемов газа  $V_g$  и раствора  $V_1$  в реакторе;  $\alpha = [\text{S}]_g/[\text{S}]_1$  – равновесный коэффициент распределения субстрата между газом и раствором. Воспроизводимость измеряемых значений  $w_1$  в параллельных опытах составляла  $\pm 5\%$ .

Вклад маршрутов с пероксиимидатами (ПИ) по уравнению (3), где  $X = \text{H}$ ,  $\text{B}(\text{OH})_3\text{OOH}^-$  и  $\text{B}(\text{OH})_2(\text{OOH})_2^-$ , в реакции окисления диэтилсульфида пероксоборатом натрия в растворах  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  ( $w_{\text{ПИ}}$ ) определяли как разность между измеряемой начальной скоростью окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  в растворах

$\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$  ( $w_{\text{MeCN}}$ ) и скоростью окисления  $\text{Et}_2\text{S}$  пероксоборатом в воде ( $w_{\text{ПБ}}$ ) по данным работы [19].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Безбожная Татьяна Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7905-6546>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект FRES-2023-0005).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wagner G.W., Yang Y.C.* // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2002. Vol. 41. N 8. P. 1925. doi 10.1021/ie010732f
2. *Zhao S., Xi H., Zuo Y., Wang Q., Wang Z., Yan Z.* // *J. Hazard. Mater.* 2018. Vol. 344. P. 136. doi 10.1016/j.jhazmat.2017.09.055
3. *Анисимов А.В., Тараканова А.В.* // *Рос. хим. ж.* 2008. Т. 52. № 4. С. 32; *Anisimov A.V., Tarakanova A.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2009. Vol. 79. N 6. P. 1264. <https://doi.org/10.1134/S1070363209060437>
4. *Rajendran A., Cui T., Fan H., Yang Z., Feng J., Li W.* // *J. Mater. Chem. (A)*. 2020. Vol. 8. P. 2246. doi 10.1039/c9ta12555h
5. *Fernández I., Khar N.* // *Chem. Rev.* 2003. Vol. 103. N 9. P. 3651. doi 10.1021/cr990372u
6. *Kupwade R.V.* // *J. Chem. Rev.* 2019. Vol. 1. N 2. P. 99. doi 10.33945/SAMI/JCR.2019.1.99113
7. *Das R., Chakraborty D.* // *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51. N 48. P. 6255. doi 10.1016/j.tetlet.2010.09.081
8. *Burgess J., Hubbard C.D.* // *Adv. Inorg. Chem.* 2013. Vol. 65. P. 217. doi 10.1016/b978-0-12-404582-8.00006-7
9. *Davies D.M., Deary M.E., Quill K., Smith R.A.* // *Chem. Eur. J.* 2005. Vol. 11. N 12. P. 3552. doi 10.1002/chem.200401209
10. *Durrant M.C., Davies D.M., Deary M.E.* // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9. N 20. P. 7249. doi 10.1039/c1ob06142a
11. *Лобачев В.Л., Зимцева Г.П., Матвиенко Я.В., Рудаков Е.С.* // *Теорет. и эксперим. химия.* 2007. Т. 43. № 1. С. 38; *Lobachev V.L., Zimtseva G.P., Matvienko Ya.V., Rudakov E.S.* // *Theoret. Experim. Chem.* 2007. Vol. 43. N 1. P. 44. <https://doi.org/10.1007/s11237-007-0004-4>
12. *Richardson D.E., Yao H., Frank K.M., Bennett D.A.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2000. Vol. 122. N 8. P. 1729. doi 10.1021/ja9927467
13. *Лобачев В.Л., Дятленко Л.М., Зимцева Г.П.* // *ТЭХ.* 2012. Т. 48. № 3. С. 168; *Lobachev V.L., Zimtseva G.P., Dyatlenko L.M.* // *Theoret. Experim. Chem.* 2012. Vol. 48. N 3. P. 182. <https://doi.org/10.1007/s11237-012-9259-5>
14. *Любимова А.К., Безбожная Т.В., Лобачев В.Л.* // *Кинетика и катализ.* 2021. Т. 62. № 3. С. 296.; *Liubymova A.K., Bezbozhnaya T.V., Lobachev V.L.* // *Kinetics and Catalysis.* 2021. Vol. 62. N 3. P. 342. doi 10.1134/S002315842103006X
15. *Laus G.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 2001. P. 864. doi 10.1039/b102066h
16. *Bethell D., Graham A.E., Heer J.P., Markopoulou O., Page P.C.B., Park B.K.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* 1993. P. 2161. doi 10.1039/P29930002161
17. *Gillitt N.D., Domingos J., Bunton C.A.* // *J. Phys. Org. Chem.* 2003. Vol. 16. P. 603. doi 10.1002/poc.646
18. *Payne G.B., Deming P.H., Williams P.H.* // *J. Org. Chem.* 1961. Vol. 26. N 3. P.659. doi 10.1021/jo01062a004
19. *Лобачев В.Л., Дятленко Л.М., Зубрицкий М.Ю.* // *Кинетика и катализ.* 2016. Т. 57. № 6. С. 751; *Lobachev V.L., Dyatlenko L.M., Zubritskii M.Yu.* // *Kinetics and Catalysis.* 2016. Vol. 57. N 6. P. 742. doi 10.1134/S0023158416060094
20. *Вейганд-Хильгетаг.* Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969. 944 с.; *Weygand-Hilgetag.* Organisch-chemische experimentierkunst. Leipzig: Johan Ambrosius Barth. Verlag, 1964.
21. *Hansson A.* // *Acta Chem. Scand.* 1961. Vol. 15. N 4. P. 934. doi 10.3891/acta.chem.scand.15-0934
22. *Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Туис Э.* Органические растворители. М.: Инлит, 1958. 519 с.; *Weisberger A., Proskauer E., Riddick J., Tuis E.* Organic solvents. New York: Interscience Publ., Inc., 1955. 552 p.
23. *Рудаков Е.С.* Реакции алканов с окислителями, металлкомплексами и радикалами в растворах. Киев: Наукова думка, 1985. 247 с.

# Diethyl Sulfide Oxidation with Sodium Peroxoborate in Water–Acetonitrile System. Kinetics and Mechanism

A. K. Liubymova<sup>a</sup>, V. L. Lobachev<sup>a,\*</sup>, and T. V. Bezbozhnaya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, 283048 Russia

\*e-mail: lobachev.vl51@yandex.ru

Received September 30, 2023; revised November 20, 2023; accepted December 1, 2023

In aqueous solutions of acetonitrile (1 vol%), the rate of oxidation of diethyl sulfide with sodium peroxoborate,  $\text{Na}_2[\text{B}_2(\text{O}_2)_2(\text{OH})_4]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , in the pH range of 8.5–11 is significantly higher than the oxidation rate in water and exceeds the rate of reaction of  $\text{Et}_2\text{S}$  with hydrogen peroxide in the  $\text{H}_2\text{O}$ – $\text{MeCN}$  system. The reaction order with respect to the substrate, which is close to zero, suggests that the limiting stage of the process is the reaction of peroxoborate anions with  $\text{MeCN}$ , leading to the formation of active boron peroxyimidates, which then react in a rapid stage with  $\text{Et}_2\text{S}$ .

**Keywords:** diethyl sulfide, sodium peroxoborate, hydrogen peroxide, acetonitrile, oxidation, kinetics

# МНОЖЕСТВЕННОЕ НЕКОВАЛЕНТНОЕ СВЯЗЫВАНИЕ В ИНТЕРМЕДИАТАХ И ПРОДУКТАХ РЕАКЦИИ N,N-ДИМЕТИЛФОРМАМИДА С БРОМОМ

© 2024 г. О. М. Заречная<sup>1</sup>, В. А. Михайлов<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии и углекислоты имени Л. М. Литвиненко,  
Донецк, 283048 Россия

\*e-mail: v\_mikhailov@yahoo.com

Поступило в редакцию 1 ноября 2023 г.

После доработки 30 ноября 2023 г.

Принято к печати 1 декабря 2023 г.

Реакция неионных N,N-диметилформамина и брома в контролируемых условиях приводит к ионным продуктам, с наибольшим выходом – к дибромбромату бис(N,N-диметилформамид)водорода. Для продуктов и предполагаемых интермедиатов реакции произведен расчет в приближении  $\omega B97xV/dgdzvp$  молекулярной геометрии, термодинамических параметров, электронного строения. Две лабильные частицы – дибромбромат-анион и катион бис(N,N-диметилформамид)водорода – образуют стабильное солеобразное соединение – ионную жидкость, которая полностью и без разложения перегоняется в вакууме. Связывание в молекулярных комплексах N,N-диметилформамина с бромом и водой обеспечивается совокупностью галогеновых и водородных связей.

**Ключевые слова:** N,N-диметилформамид, бром, ионные жидкости, молекулярные комплексы, галогеновая связь, водородная связь, электронное строение

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010022, **EDN:** HLXJSN

## ВВЕДЕНИЕ

N,N-Диметилформамид (ДМФА) широко используется в органической химии как реагент и растворитель для синтеза, при изучении электрохимических свойств органических соединений [1]. Восстановление ДМФА требует больших отрицательных потенциалов, а окисление – больших положительных потенциалов [2], соответствующее окно (>3.5 В) очень привлекательно для использования в устройствах хранения и преобразования энергии. Строение молекулы ДМФА изучено прямыми структурными методами: дифракции электронов в газе [3], дифракции рентгеновских лучей в жидкой фазе [4] и в кристалле [5]. В конденсированной фазе все тяжелые атомы молекулы ДМФА (и по одному атому водорода каждой метильной группы) располагаются в одной плоскости, в газовой среде эта плоскость незначительно искажена

[3]. Совокупность спектроскопических и расчетных результатов [6, 7] согласуется с этой конфигурацией. Представления о надмолекулярной организации жидкой фазы ДМФА не столь единодушны. Длительное время считалось, что неразбавленный ДМФА не склонен к образованию межмолекулярных водородных связей и протяженных структур, и в жидкой фазе существует как неупорядоченный мономер [1]. Однако данные по рассеянию нейтронов указывают на значительную степень упорядоченности жидкой фазы ДМФА [8]. Как основание/нуклеофил, ДМФА сочетает высокое сродство к протону в газовой фазе [9, 10] и низкую основность в воде [11]. ДМФА активно взаимодействует с незаряженными протонодонорами с выделением тепла [12] и образованием комплексов вполне определенной стехиометрии [7], вплоть до образования индивидуальных кристаллических аддуктов с галогеноводородами [13]. Взаи-

модействие ДМФА с иодом и интергалогенами, по имеющимся данным, ограничивается образованием малостабильных молекулярных комплексов [14, 15]. По этой причине взаимодействие ДМФА с галогенами изучалось преимущественно спектральными методами, в растворах и в газовой фазе, а также с использованием расчетных методов разного уровня приближения. Согласно этим изысканиям, считается, что координация протонодоноров и галогенов с ДМФА происходит исключительно по кислороду карбонильной группы [7, 11, 14, 15], тогда как для карбоксамидов с разветвленными заместителями есть указания на координацию по азоту [16]. Как установлено полярографически [17], при взаимодействии ДМФА с  $\text{Br}_2$  последний быстро превращается в  $\text{HBr}$  и дибромбромат водорода; природа восстановителя (источника водорода) в этих работах не выявлена, продукты реакции не выделены. Неустойчивость брома в растворе ДМФА видимым образом не препятствует использованию ДМФА как растворителя в процессах бромирования, особенно часто – для бромирования труднорастворимых гетероциклических соединений [18], а также для избирательного растворения металлических покрытий [19]. Однако неясности в поведении системы  $\text{Br}_2$ -ДМФА вряд ли способствуют правдоподобному истолкованию механизмов протекающих реакций, и осмысленному подходу к оптимизации синтетических процедур. Некоторые продукты взаимодействия ДМФА с  $\text{Br}_2$  были описаны ранее в кратком сообщении [20]. Целью работы было выяснение структуры и электронного строения молекулярных комплексов ДМФА с  $\text{Br}_2$  и другими потенциальными участниками, выделяемых продуктов, оценка тепловых эффектов, оценка препаративной значимости реакции. Для выяснения деталей взаимодействия ДМФА с  $\text{Br}_2$  мы провели изучение этого процесса с использованием комплекса экспериментальных и расчетных методов. Расчетные результаты интерпретированы в рамках концепции «атомы в молекуле» [21], с учетом последующего развития представлений о характере распределения электронной плотности [22, 23], молекулярного электростатического потенциала (МЭП) [24], плотности потенциальной и кинетической энергии электронов в ковалентно связанных структурах [25, 26] и объектах с другими видами связывания [27–30]. Выводы сопоставлены с текущими представлениями об особенностях нековалентных взаимодействий с участием

различных гетероатомов [31, 32] и результатами экспериментальных исследований галогенсодержащих систем, совмещающих нековалентные взаимодействия различной природы, а также синтетических работ, посвященных родственным трансформациям амидной связи.

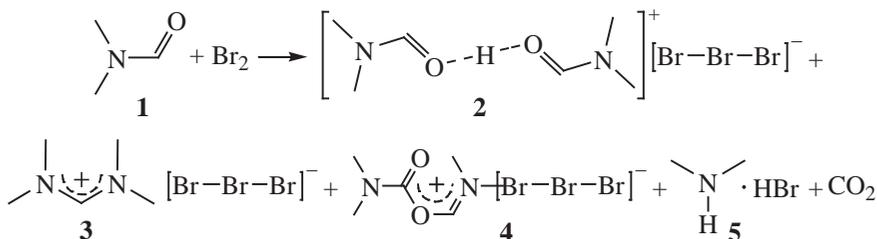
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Выделенные продукты взаимодействия ДМФА с бромом.** В самом общем виде препаративные результаты реакции ДМФА с  $\text{Br}_2$  могут быть представлены [20] схемой 1.

С наибольшим выходом выделен дибромбромат бис(диметилформаид)водорода **2**. Выход дибромбромата тетраметилформамидиния **3** становится существенным только при проведении реакции в сухих условиях (с осушенным ДМФА). Гидробромид диметиламина **5** получается при перекристаллизации первично образующегося полибромида диметиламмония, менее устойчивого по сравнению с продуктами **2** и **3**. Выделяющийся в реакции  $\text{CO}_2$  охарактеризован хроматографически, его количество определялось волнометрическим методом. Жидкий продукт **2** выделен и очищен перегонкой в вакууме, твердый дибромбромат  $\text{N,N,N',N'}$ -тетраметилформамидиния **3** очищен перекристаллизацией.

**Свойства продуктов реакции.** Неидентичность метильных групп, свойственная третичным амидам и родственным соединениям, сохраняется в соединениях **2** и **3**. Мостиковый протон продукта **2** резонирует в очень слабом поле ( $\delta_{\text{max}}$  18.3 м. д.), подобно другим солям третичных амидов с фрагментом  $\text{O} \cdots \text{H}^+ \cdots \text{O}$  [33]. Концентрационная зависимость химического сдвига мостикового протона соли **2** в хлороформе приведена на рис. S1 (см. Дополнительные материалы). Резонанс в неразбавленной жидкости **2** наблюдается лишь в немногим более сильном поле ( $\delta$  18 м. д.). При малых концентрациях сигнал мостикового протона смещается в сильное поле, уширяется и сливается с фоном, вследствие быстрого в масштабе времени ЯМР обмена с подвижными протонами примесей (вода в растворителе) и продуктов диссоциации. Процессы распада и образования дибромбромат-аниона  $[\text{Br}-\text{Br}-\text{Br}]^-$  приводят к нелинейной зависимости оптической плотности от концентрации соли **2** в максимуме поглощения аниона (рис. S1).

Схема 1.



Дигалогенгалогенат-анионы в растворах склонны к быстрому распаду-образованию [34], скорость этих реакций сопоставима со скоростью диффузии ионов в растворителе [35]. Непрерывный континуум в спектре соединения **2** в инфракрасной области без выраженных максимумов поглощения характерен для соединений с короткой водородной связью  $[\text{O} \cdots \text{H}^+ \cdots \text{O}]$  [36].

Растворы соли **2** в метаноле хорошо проводят электрический ток (рис. S2, см. Дополнительные материалы). Оценка предельной эквивалентной электропроводности  $\lambda_0$  выполнена экстраполяцией зависимости  $\lambda - \sqrt{c}$ ; симулированная кривая рассчитана в предположении простейшей диссоциации соли в катион и анион, без учета более сложных процессов, для константы равновесия 0.012 л/моль. Применять более сложные и изощренные подходы не имеет смысла ввиду вероятного наличия других равновесий [34]. Как видно из рис. S2, наблюдаемая электропроводность раствора соли **2** в метаноле сопоставима с электропроводностью сильного электролита в воде [37], хотя и ниже, чем электропроводность галогеноводородов. При этом кажущаяся константа равновесия заметно меньше, чем для типичных сильных электролитов. Экстраполированное значение предельной эквивалентной электропроводности  $\lambda_0$  ( $370 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$ ) не слишком сильно отличается от экспериментально достигнутого значения эквивалентной электропроводности  $\lambda$  ( $364.4 \text{ См} \cdot \text{см}^2 \cdot \text{моль}^{-1}$ ), и представляется вполне разумным. Вероятно, перенос заряда в метанольном растворе соли **2** осуществляется по эстафетному механизму (перескок, «hopping», механизм Гротгуса), а не за счет диффузии ионов. Подобный механизм переноса заряда считается обычным для протона в воде [38] и полигалогенидов в ацетонитриле [39]. Собственная электропроводность жидкой соли **2**

( $0.0127 \text{ См} \cdot \text{см}^{-1}$ ) также весьма велика и сопоставима с электропроводностью жидких полигалогенидов тетраалкиламмония ( $12.5 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-1}$ , для трихлорида триэтилметиламмония [40];  $22.8 \text{ мСм} \cdot \text{см}^{-1}$  для нонабромид тетрапропиламмония [39]) и монокатионных имидазолиевых ионных жидкостей [41].

В отличие от большинства ионных жидкостей, дибромбромат **2** перегоняется в сравнительно неглубоком вакууме. Анион  $[\text{Br}-\text{Br}-\text{Br}]^-$  традиционно [42] рассматривается как гипервалентное соединение  $[10-\text{Br}-2]$ ; в этих рамках гипервалентным  $[4-\text{H}-2]$  является также катион. В нотации  $[n-\text{X}-m]$  число  $n$  обозначает число электронов, принимающих участие в связывании центрального атома/иона  $\text{X}$ , число  $m$  обозначает число лигандов, окружающих центральный атом. И катион, и анион в соединении **2**, несомненно, являются гипервалентными частицами в том смысле, что координационное число центрального иона превышает обычную ковалентность элемента (брома и водорода). Известные гипервалентные соединения представлены частицами одного сорта (нейтральная молекула; или только анион; или только катион). Соединение **2** необычно тем, что гипервалентными являются и катион, и анион.

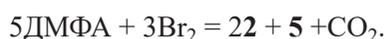
**Свойства реакции.** Реакция ДМФА с  $\text{Br}_2$  экзотермична, и при достаточно большом объеме смеси развивается подобно самораспространяющемуся твердотельному синтезу, со скачкообразным повышением температуры и с явными признаками автокатализа. Однако для получения воспроизводимых количественных результатов процесс удобнее поддерживать в узких температурных рамках. Все далее описанные опыты проведены с принудительным поддержанием температуры в пределах  $\pm 5^\circ\text{C}$ . Анализ сырой реакционной массы затруднителен ввиду неизбежного присутствия полибромидов [43],

поэтому оценка возможна только после переработки (отгонки летучих компонентов). В процессе реакции из реакционной массы выделяется  $\text{CO}_2$ , собираемый над слоем воды. В вакууме водоструйного насоса (15–20 мм рт. ст.) отгоняются непрореагировавшие  $\text{Br}_2$  и ДМФА, в вакууме масляного насоса (0.04–0.1 мм рт. ст.) – жидкий продукт **2** и твердый полупродукт **4**.

#### Реакция ДМФА с бромом в присутствии воды.

При внесении воды в ДМФА (еще до прибавления брома) реакция протекает наиболее спокойно. Если прогреть смесь ДМФА и воды до  $100^\circ\text{C}$ , выделение  $\text{CO}_2$  начинается практически сразу после начала прибавления  $\text{Br}_2$ . Зависимость выхода дибромбромата **2** и  $\text{CO}_2$  (в молях на 1 моль ДМФА) от количества воды при этой температуре приведена на рис. S3 (см. Дополнительные материалы).

С учетом количества образующейся соли диметиламмония (выделена не во всех опытах) можно предложить идеализированную стехиометрию:



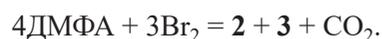
Максимальный выход дибромбромата **2** по этой схеме достигается при превращении 1 моля ДМФА в 1 моль соли диметиламмония **4** с образованием 2 молей  $\text{HBr}$  и 1 моля  $\text{CO}_2$ . В избытке  $\text{Br}_2$  эти 2 моля  $\text{HBr}$  связывают 4 моля исходного ДМФА в 2 моля дибромбромата **2**. Дибромбромат **2** также частично гидролизует при нагревании с водой, поэтому в реальности выход соли **2** может быть ниже, а выход  $\text{CO}_2$  – выше (рис. S3), чем в соответствии с приведенным уравнением. Соль амидиния **3** не была зафиксирована при проведении реакции в присутствии воды; если она и образуется, то в ничтожных количествах.

#### Реакция ДМФА с бромом в отсутствие влаги.

При проведении реакции в максимально сухих условиях (тщательно осушенные реактивы, предварительно прокаленная посуда) характер течения процесса заметно меняется. При добавлении нескольких капель  $\text{Br}_2$  к ДМФА комнатной температуры образуется чуть теплый раствор очень темного цвета. В дальнейшем температура быстро (скачком) возрастает, интенсивность окраски падает, раствор приобретает красный цвет. При высокой температуре интенсивно выделяется  $\text{CO}_2$ , и, если допустить перегрев, смесь может выбросить из реакционного сосуда. Для по-

лучения воспроизводимых результатов оказалось полезным проводить реакцию с предварительным нагревом ДМФА, и затем поддерживать эту температуру в пределах нескольких градусов, охлаждая или подогревая реакционную массу. При проведении реакции при относительно невысоких температурах был выделен твердый летучий продукт, не встречавшийся при других условиях проведения; по сумме свойств и наблюдений, это дибромбромат 2-метил-2-азониапропен-1-ил- $\text{N,N}$ -диметилкарбамата **4**. Это вещество разлагается при контакте с водой или во влажном воздухе; при попытке перекристаллизации из метанола бурно выделяет  $\text{CO}_2$  и превращается в дибромбромат тетраметилформамидиния **3**. Выход продуктов реакции ДМФА с  $\text{Br}_2$  в безводных условиях сильно зависит от температуры, которую поддерживают в ходе процесса (рис. S4, см. Дополнительные материалы).

С учетом количеств образующихся продуктов можно предложить идеализированную стехиометрию:



Ни в одном из опытов не был выделен гидробромид ДМФА **5**, вне зависимости от соотношения реагентов; в отсутствие брома гидробромид **5** легко получается при взаимодействии  $\text{HBr}$  с ДМФА (см. Экспериментальную часть и [13]). Аналогично, не удастся получить аддукт ДМФА,  $\text{HBr}$  и  $\text{Br}_2$  состава 1:1:1; при попытке закристаллизовать глубоким охлаждением или переогреть – отделяется дибромбромат **2** (продукт состава 2:1:1).

#### Перспективы использования или применения.

Дибромбромат  $\text{N,N,N',N'}$ -тетраметилформамидиния **3** – единственный продукт усложнения ковалентного скелета в изучаемой реакции; подобные структуры несложно получить другими способами [44]. Большой интерес здесь представляет механизм этой реакции (см. далее). Дибромбромат бис(диметилформамид)-водорода **2** потенциально пригоден к использованию как электролит для устройств хранения электроэнергии с анионной проводимостью (проточных батарей) [45, 46].

**Расчетные структуры. Геометрия исходных соединений.** Расчетная длина связи в молекуле  $\text{HBr}$  составляет  $1.430 \text{ \AA}$  (в эксперименте –  $1.437 \text{ \AA}$  [47]), в молекуле  $\text{Br}_2$   $2.296 \text{ \AA}$  (в эксперименте –  $2.301 \text{ \AA}$  [48]);

в молекуле воды межатомное расстояние Н–О равно 0.967 Å, расчетный угол НОН – 105.36°, в эксперименте равновесные значения в газе составляют 0.95777 Å и 104.48° [49]; в линейной молекуле СО<sub>2</sub> межатомное расстояние С–О составляет 1.170 Å, в эксперименте – 1.162 [50]. Для молекулы ДМФА различия с экспериментом в расчетных длинах связей не превышают 0.024 Å, в углах связи – 2°; примерно такие же расхождения существуют и в результатах экспериментальных методов для разных фазовых состояний, температуры и давления [3–5]. Такое сходство дает основания предполагать, что геометрия комплексов ДМФА с электрофилами (промежуточных продуктов) и ионных составляющих (катионов и анионов) продуктов 2–4 соответствует реальной. Примечательная особенность молекулы ДМФА – плоское строение остова тяжелых атомов (атомов тяжелее водорода); MPP (параметр молекулярной планарности, см. Экспериментальную часть) равно 0.000009 Å. По одному атому Н каждой метильной группы располагаются в этой же плоскости. Стереохимически грани молекулы ДМФА неидентичны; при размещении в плоскости рисунка таким образом, чтобы атомы N, O, H (формил) располагались по часовой стрелке, обращенная к зрителю на рисунке – грань А, обратная сторона – грань В.

*Геометрия молекулярных комплексов ДМФА с электрофилами.* Одни лишь препаративные результаты не позволяют судить о строении предполагаемых промежуточных продуктов, к которым можно отнести молекулярные комплексы ДМФА и Br<sub>2</sub>, а также ионные интермедиаты. Строение этих предполагаемых интермедиатов изучено с применением расчетных методов. Оптимизация расчетной

структуры комплекса ДМФА с Br<sub>2</sub> стехиометрии 1:1 приводит к трем низколежащим структурам (рис. 1). Во избежание путаницы все расчетные структуры обозначены римскими цифрами, в отличие от реальных соединений.

Молекула Br<sub>2</sub> координирована по атому кислорода в комплексах **I** и **II**, и по атому азота – в комплексе **III**. Во всех комплексах связь Br–Br несколько удлиняется. Молекула ДМФА остается плоской в комплексах **I** и **II**, и несколько искажается в комплексе **III** (MPP = 0.106 Å). Связь С=О удлиняется в комплексах **I** и **II**, и укорачивается в комплексе **III**. Во всех комплексах межатомное расстояние бром–гетероатом (т. е. Br<sup>1</sup>⋯О или Br<sup>1</sup>⋯N) меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. Если рассматривать связь С=О как аналогичную двойной связи углерод–углерод, то в комплексе **I** проксимальный (ближайший к кислороду) атом брома Br<sup>1</sup> находится в *транс*-конфигурации по отношению к атому азота (т. е. в *E*-конфигурации). Все тяжелые атомы (включая бром) размещаются в одной плоскости (MPP = 0.0001 Å, размах отклонений – 0.0003 Å), и в этой же плоскости размещаются два атома водорода, по одному от каждой метильной группы. В комплексе **II** фрагмент ДМФА сохраняет плоское строение (MPP = 0.017 Å, размах отклонений – 0.042 Å). Оба атома брома и атомы кислорода и углерода карбонильной группы располагаются в одной плоскости (MPP = 0.007 Å, размах отклонений – 0.017 Å), однако по отношению к плоскости молекулы ДМФА прямая, соединяющая проксимальный и дистальный атомы брома, наклонена под углом ~50°. Тогда комплекс **II** можно рассматривать как *Z*-изомер, хотя атом брома Br<sup>1</sup> выведен из плоскости молекулы ДМФА

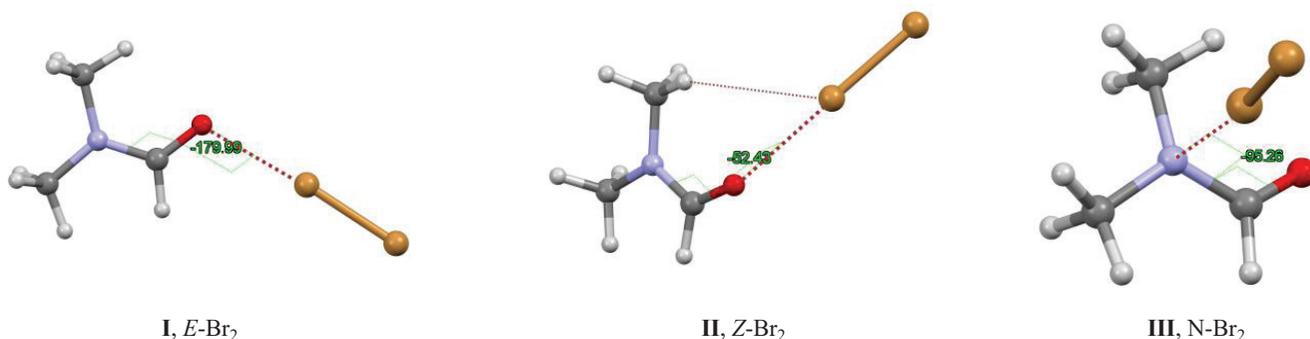


Рис. 1. Бинарные комплексы ДМФА с бромом.

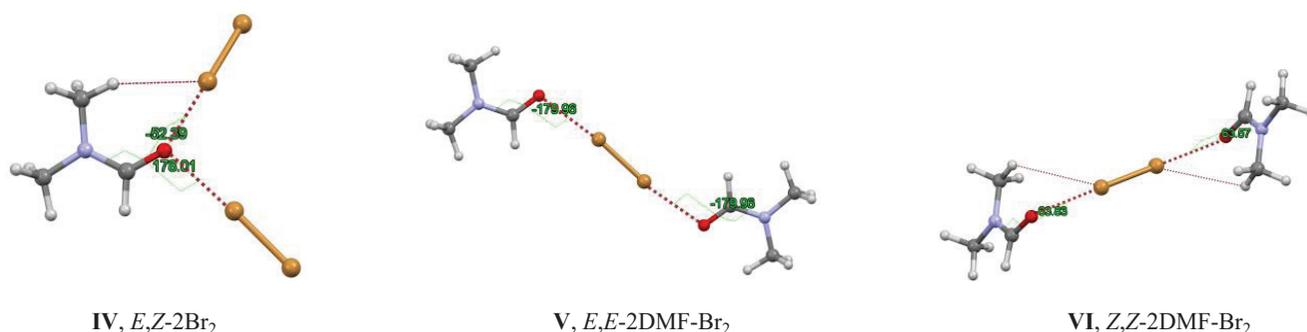


Рис. 2. Тройные комплексы ДМФА с бромом стехиометрии 1:2 и 2:1.

(рис. 1). Удобно обозначить комплекс **I** как *E*-Br<sub>2</sub>, комплекс **II** – как *Z*-Br<sub>2</sub>, комплекс **III** – как N-Br<sub>2</sub>. Комплекс **II** на рис. 1 образован координацией брома по грани В молекулы ДМФА, и значение двугранного угла  $\angle\angle\text{BrOCN}$  отрицательно. Прямая, проходящая через два атома брома, образует угол  $\sim 50^\circ$  с плоскостью молекулы ДМФА. Зеркальное отражение этой структуры получается при координации брома со стороны грани А ( $\angle\angle\text{BrOCN} = 52^\circ$ ); все длины связей, углы, энергетические характеристики у этих стереоизомеров идентичны. Среди кристаллических комплексов альдегидов с галогеновой связью известны структуры с координацией галогена как в *E*-, так и в *Z*-положении [51].

Комплексы другой стехиометрии (с соотношением ДМФА и Br<sub>2</sub> 1:2 и 2:1) пребывают в локальном минимуме только при координации по кислороду (рис. 2). В комплексе **V** все тяжелые атомы (включая бром) размещаются примерно в одной плоскости (MPP = 0.059 Å, размах отклонений – 0.181 Å). В комплексе

**VI** вполне планарны оба фрагмента ДМФА. Два атома брома и четыре атома карбонильных групп также образуют плоскость (MPP = 0.013 Å, размах отклонений – 0.033 Å). В структуре **VI** на рис. 2 один из лигандов ДМФА обращен к молекуле брома гранью А, второй – гранью В (стереоизомер АВ). Стереоизомеры АА и ВВ не отличаются в длинах связей и энергиях образования.

Продукт реакции HBr связывается (рис. 3) по тем же центрам, что и бром, тогда как вода – только по кислороду (рис. 4).

Вода и бром продуцируют смешаннолигандные тройные комплексы (рис. 5). В комплексе **XVII** молекулы Br<sub>2</sub> и воды примыкают к молекуле ДМФА супрафациально (по одной и той же грани), в комплексе **XVIII** антафациально (координируются по разным граням). Во всех комплексах брома длина связи Br–Br увеличивается, в наибольшей степени – при координации в положение *E* (по

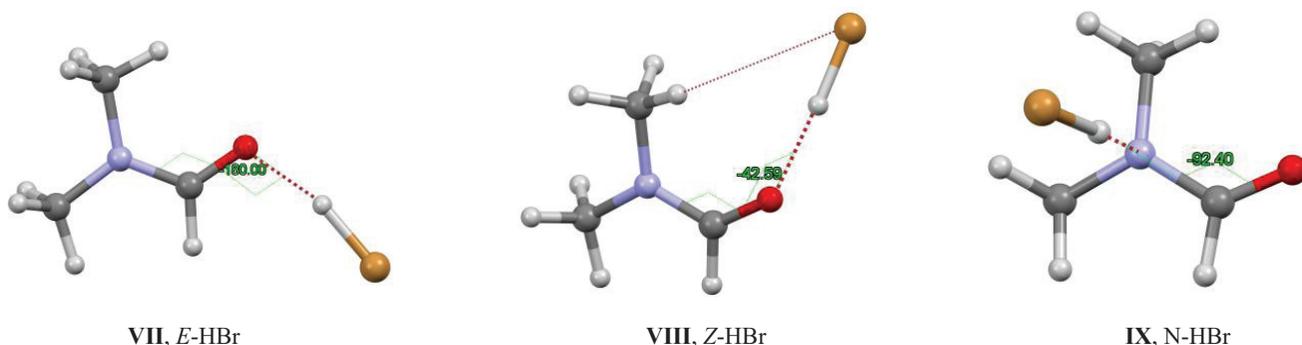


Рис. 3. Бинарные комплексы ДМФА с бромистым водородом.

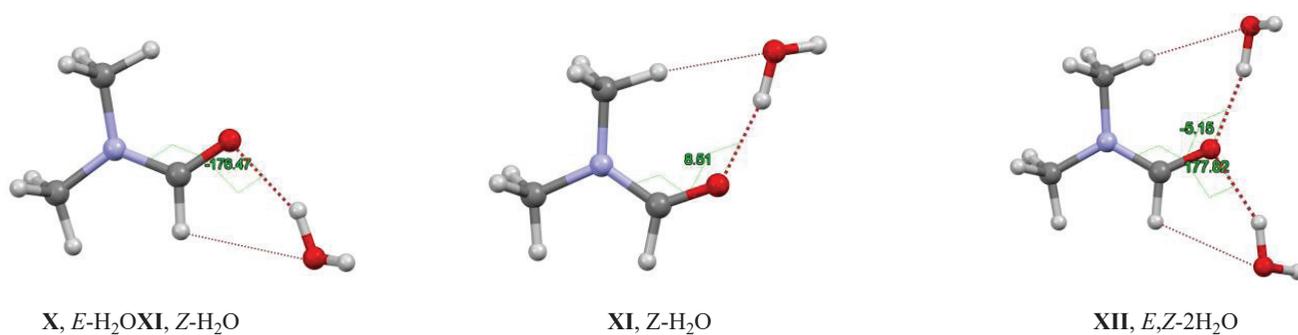


Рис. 4. Комплексы ДМФА с водой.

сравнению с *Z* или *N*). Одновременное участие карбонильного кислорода альдегидной группы в образовании галогеновой и водородной связи известно [51]. В комплексах с координацией электрофилов по кислороду межатомное расстояние O...Br (в комплексах I, II, IV–VI, XIII–XVIII) или O...H (в комплексах VII, VIII, X–XVIII) меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. В молекуле ДМФА увеличивается длина связи C=O, напротив, связь OC–N укорачивается. Изменения других ковалентных связей не превышают 0.003 Å, и молекула

ДМФА в целом остается плоской. В комплексах с координацией по атому азота III (MPP = 0.106 Å, размах отклонений – 0.294 Å) и IX, XVI–XVIII планарность молекулы ДМФА существенно нарушается, межатомное расстояние N...Br (N...H в комплексе IX) меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов. При этом длина формально ординарной связи OC–N увеличивается, тогда как двойной C=O уменьшается.

В табл. S1 (см. Дополнительные материалы) приведены расчетные величины полной электрон-

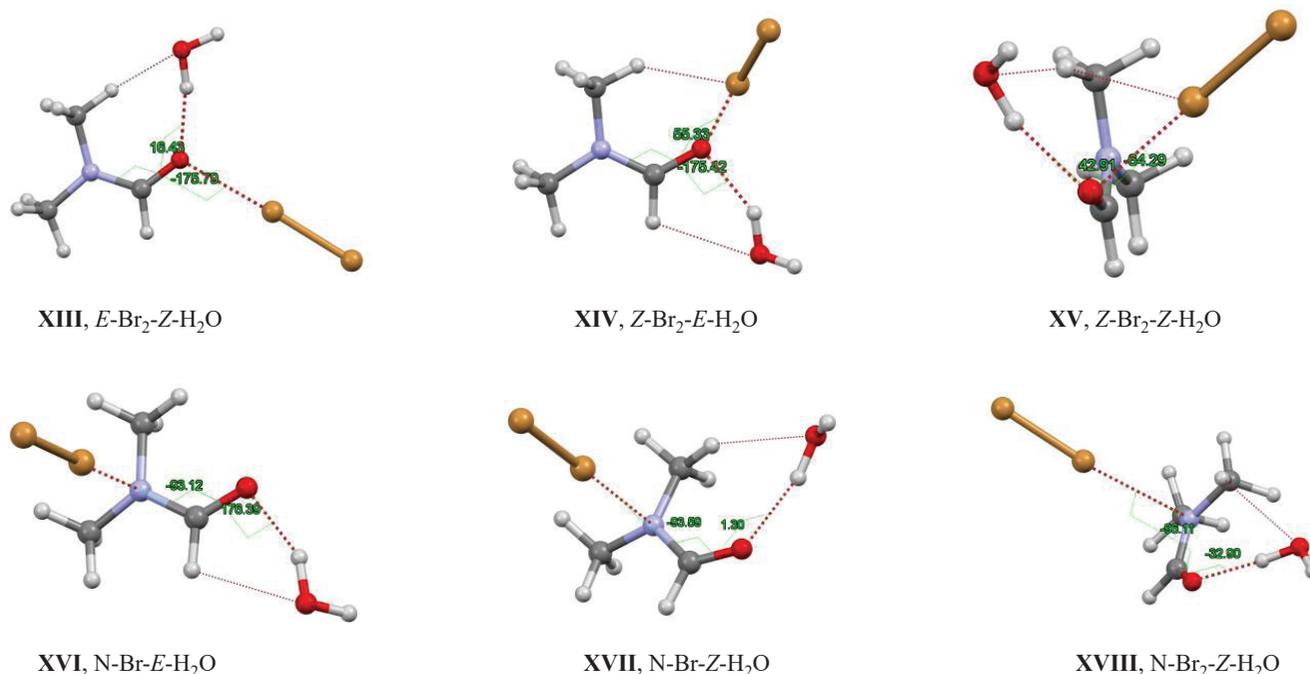


Рис. 5. Смешанно-лигандные тройные комплексы ДМФА с водой и бромом.

ной энергии ( $E_{SCF}$ ), поправки на энергию нулевых колебаний ( $E_{ZPE}$ ), энтальпии и энергии Гиббса ДМФА, электрофилов и их молекулярных комплексов (а. е.).

*Электронное строение исходных реагентов. Распределение электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала.* Для всех ковалентных связей в молекулах ДМФА и электрофилов выявлены пути связывания и критические точки связывания с сигнатурой (3,-1) [21, 22]. Численные характеристики электронной плотности в критических точках приведены в табл. S2 (см. Дополнительные материалы).

Распределение электронов в молекуле ДМФА характеризуется большими градиентами плотности, что затрудняет анализ связывающих взаимодействий. Расчет редуцированного градиента плотности RDG [23] выявляет нековалентные взаимодействия для близкорасположенных атомов метильных и формильной групп  $H^{11}\cdots O^1$  и  $H^6\cdots H^{12}$  (рис. S5, см. Дополнительные материалы). Распределение электронной плотности вдоль прямой между этими атомами имеет вид, обычный для пути связывания ([21], рис. S6, S7, см. Дополнительные материалы). В точках минимума электронная плотность невелика (рис. S6, S7, см. Дополнительные материалы), однако вторая компонента гессиана  $\lambda_2$  отрицательна (это седловая точка). В рамках QTAIM [21, 27, 28] контакт  $O^1\cdots H^{11}$  – заурядная слабая водородная связь; контакт  $H^6\cdots H^{12}$  – нечастый пример внутримолекулярной диводородной связи [29], более прочной, чем межмолекулярная [30]. Очевидно, к этому виду связывания неприменимы представления электрофил/нуклеофил [31]. Бассейны наиболее электроотрицательных атомов – азота и кислорода – обогащены электронами по сравнению с одиночным атомом (заряд по Бейдеру  $\Omega = -1.20e$  для N,  $-1.19e$  для O). Функция локализации электронов ELF [25, 31] и локатор локализованных орбиталей LOL [26] позволяют выделить области локализации электронов с низкой кинетической энергией (спаренных электронов ковалентных связей и неподеленных пар; рис. S8, см. Дополнительные материалы, сечение в плоскости молекулы ДМФА). Для обоих гетероатомов процедура ELF выявляет по два моносинаптических бассейна: два  $V(N)$  с наполнением  $0.91e$  каждый и объемом по  $8.8 \text{ \AA}^3$ , и два  $V(O)$  с наполнением  $2.66e$  (объем  $56 \text{ \AA}^3$ ) и  $2.75e$  (объем  $94 \text{ \AA}^3$ ) (рис. S9a, см. Дополнительные материалы). Дисинаптические

бассейны ELF в молекуле ДМФА характеризуются обычным для ковалентных связей наполнением:  $V(C_{\text{метил}}, H) = 2.0e$ ,  $V(C_{\text{формил}}, H) = 2.18e$ ,  $V(C_{\text{метил}}, N) = 1.71e$ ,  $V(C_{\text{карбонил}}, N) = 2.32e$ ,  $V(C, O) = 2.26e$ . В молекуле  $Br_2$  (рис. S9b, см. Дополнительные материалы) дисинаптический бассейн  $V(Br, Br)$  невелик по объему ( $1.47 \text{ \AA}^3$ ), как и его наполнение,  $0.91e$ .

Вероятно, в силу разности наполнения области отрицательного электростатического потенциала проявляются только в окрестностях карбонильного атома кислорода (рис. S10a, см. Дополнительные материалы, сечение в плоскости молекулы ДМФА). Для изоповерхности с электронной плотностью  $0.001$  а. е. найдены несколько максимумов потенциала, и только один минимум потенциала (максимум отрицательного потенциала, рис. S10b, см. Дополнительные материалы). Этот минимум располагается в плоскости молекулы ДМФА, в *транс*-положении к атому азота.

В молекулах  $Br_2$ ,  $HBr$  и воды МЭП распределен резко неравномерно (рис. S11, см. Дополнительные материалы), в них есть области положительного и отрицательного потенциала. Максимумы потенциала (сигма-полости) расположены на продолжении связей  $Br-Br$ ,  $H-Br$  и  $H-O$ . Исходя из электростатических представлений [24], следовало бы ожидать координации электрофила (его сигма-полости) по месту локализации минимума молекулы ДМФА. Очевидно, что структуры комплексов II и III не соответствуют этим ожиданиям; более того, не вполне соответствует и структура комплекса I. Более детальный анализ распределения потенциала несколько проясняет ситуацию. Одна из причин может заключаться в несимметричном распределении потенциала. На рис. S12 (см. Дополнительные материалы) представлены минимумы МЭП для разных изоэлектронных поверхностей и аттракторы LOL и ELF. С увеличением электронной плотности единственный минимум МЭП (для изоповерхности  $0.001$  а. е.) расщепляется на два, и два минимума приближаются к аттракторам LOL и ELF. Все минимумы МЭП и аттракторы LOL и ELF лежат в плоскости молекулы ДМФА, в *транс*- и *цис*-конфигурации (*E* и *Z*) относительно атома азота. Минимум МЭП в *транс*-положении всегда несколько более отрицателен, нежели в *цис*-положении (табл. S3, см. Дополнительные материалы). Очевидно (рис. S12, см. Дополнительные материалы), что структура комплекса I комплементарна

минимумам МЭП изоповерхностей с плотностью электронов 0.02 а.е. и более (а также аттракторам LOL и ELF). В комплексе **II** атом брома не может занять оптимальное с точки зрения электростатики *транс*-(*Z*-)положение в плоскости молекулы из-за стерических препятствий, чинимых атомом водорода метильной группы  $H^{11}$ , который размещается в этой же плоскости. При этом возникает короткий контакт  $C-H \cdots Br$  (рис. 1). Образование комплекса **III** с координацией по азоту не укладывается в рамки представлений о чисто электростатическом связывании (с N-комплексами это бывает [32]).

*Нековалентное связывание в комплексах ДМФА.*

Основной вклад в связывание в комплексах вносят короткие контакты  $Br \cdots O=C$ ,  $Br \cdots N$ ,  $H \cdots O=C$  с участием гетероатомов ДМФА, обозначенные полужирным пунктиром на рис. 1–5. Межатомные расстояния в этих контактах меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов, плотность электронов в критических точках связывания (3,–1) превышает 0.01 а. е. В *E*- и *N*-комплексах  $Br_2$  и  $HBr$  эти контакты являются единственными. В *Z*-комплексах появляется дополнительное связывание  $C-H \cdots Br$  и  $C-H \cdots O$  с участием атомов водорода *цис*-метильной группы ДМФА; в *E*-комплексах воды проявляется дополнительное  $C-H \cdots O$  связывание с участием формильного водорода и кислорода воды. Эти контакты отмечены тонкой пунктирной линией на рис. 1–5. В ряде случаев межатомные расстояния в этих контактах превышают сумму ван-дер-ваальсовых радиусов, а плотность в критических точках существенно меньше значений, типичных для водородной и галогеновой связи. Однако вторая компонента гессииана плотности отрицательна, распределение электронной плотности характерно для пути связывания, и сами эти контакты уверенно диагностируются процедурой RDG [23]. Подобное вторичное связывание  $C-H \cdots Br$  было обнаружено экспериментально в комплексе ацетон–бром [52], в комплексах диацетилпиперазина с интергалогенами [53] и в комплексе триметиламин-*N*-оксида с хлоридом иода [54]. Характеристики электронной плотности связывающих контактов приведены в таблице ST4. Расчетная энергия комплексообразования  $\Delta E_{SCF}$  симбатна сумме электронных плотностей во всех критических точках связывающих контактов (рис. S13, см. Дополнительные материалы). Наклон этой зависимости ( $0.40 \pm 0.034$ ) соответствует обычной

величине для слабых водородных и галогеновых связей [28, 54]. Аналогичные зависимости могут быть получены также для плотности кинетической и потенциальной энергии в критических точках (3,–1) (поскольку все они рассчитываются из электронной плотности). Вероятно, для каждого электрофила существует индивидуальная зависимость  $\Delta E - \rho_{VCP}$  [54], но отличия между ними незначительны.

*Перенос заряда в молекулярных комплексах ДМФА.*

Роль переноса заряда в комплексообразовании галогенов традиционно считалась определяющей, и иногда все еще считается таковой. Перенос заряда в комплексах ДМФА оценен (табл. S5, см. Дополнительные материалы) по изменению заселенностей бассейнов отдельных атомов в молекуле ДМФА и электрофила ( $Br_2$ ,  $H_2O$ ,  $HBr$ ). Степень переноса на одну молекулу электрофила в бинарных комплексах максимальна для  $HBr$  (в комплексе **VII** – 0.051e, **VIII** – 0.030e, **IX** – 0.028e), минимальна для воды. Малая степень переноса заряда отмечалась при экспериментальном изучении для ряда сильных водородносвязанных комплексов [55].

Простые закономерности переноса заряда в комплексах **I–XVIII** видны из рис. S14a (см. Дополнительные материалы). В комплексах с  $Br_2$  1:1 в наибольшей степени заряд переносится в *E*-конфигурации (комплекс **I**), в наименьшей – в *Z*-комплексе (комплекс **II**). При комплексообразовании по кислороду в наибольшей степени обедняются электронами бассейны терминальных атомов водорода молекулы ДМФА, в меньшей степени – кислорода и углерода; бассейн азота скорее обогащается. При комплексообразовании по азоту в молекуле ДМФА обогащается бассейн карбонильного атома углерода, и обедняются бассейны азота, кислорода и атомов водорода. Молекула брома при этом существенно поляризуется (табл. S5, см. Дополнительные материалы). Перенос заряда в комплексах **I–XVIII** не коррелирует с энергией образования комплексов (рис. S14b, см. Дополнительные материалы). Для комплексов с галогеновой связью такое встречается довольно часто [32]; возможно, это общая ситуация для комплексов с неидентичными (неодинаковой природы) центрами взаимодействия [31].

*Деформационная плотность в комплексах ДМФА и брома.* Численные значения переноса заряда и изменений в заселенности не отражают в полной

Рис. 6. Общий вид тройных комплексов ДМФА–Br<sub>2</sub>–Br<sup>–</sup>.

мере значительных изменений в распределении электронной плотности при комплексообразовании. Некоторое представление могут дать изоэлектронные поверхности деформационной плотности. На рис. S15, S16a, b (см. Дополнительные материалы) синим выделены области, в которых электронная плотность уменьшается при комплексообразовании, красным – области, в которых электронная плотность увеличивается. Ранее подобный характер смещения электронной плотности от межатомной оси в тороидальную область отмечался для C–H...O водородных связей [27], с близкой или меньшей степенью переноса заряда. Вероятно, деформационная плотность в целом более чувствительна к комплексообразованию, нежели перенос заряда; даже при неувлимо малом переносе заряда изменения в распределении электронной плотности становятся экспериментально наблюдаемыми [55].

*Геометрия ионных продуктов и интермедиатов.* Тройные комплексы ДМФА с бромом и бромид-ионом

ожидаемо прочнее, нежели молекулярные, и энергия Гиббса для них отрицательна. Две низколежащие структуры XIX и XX представлены на рис. 6.

В этих структурах бромид-анион связывается с молекулой ДМФА посредством двух водородных связей C–H...Br<sup>–</sup>, донорами которых служат формильная группа и метильная группа в *транс*-положении к кислороду. Молекула Br<sub>2</sub> размещается в *E*- или *Z*-положении. В комплексе XIX (*E*-Br<sub>2</sub>–Br<sup>–</sup>) все тяжелые атомы образуют плоскость (MPP = 0.000 Å). В комплексе XX (*Z*-Br<sub>2</sub>–Br<sup>–</sup>) только бромид-анион и тяжелые атомы ДМФА образуют плоскость (MPP = 0.054 Å). Расчет для дибромбромат-аниона приводит к симметричной линейной структуре с межатомным расстоянием Br–Br 2.575 Å. В кристаллических структурах солей с симметричным анионом [Br–Br–Br]<sup>–</sup> межатомное расстояние Br...Br варьирует в пределах 2.523–2.551 Å [56]. Расчетные структуры других ионных продуктов и интермедиатов представлены на рис. 7. Линей-

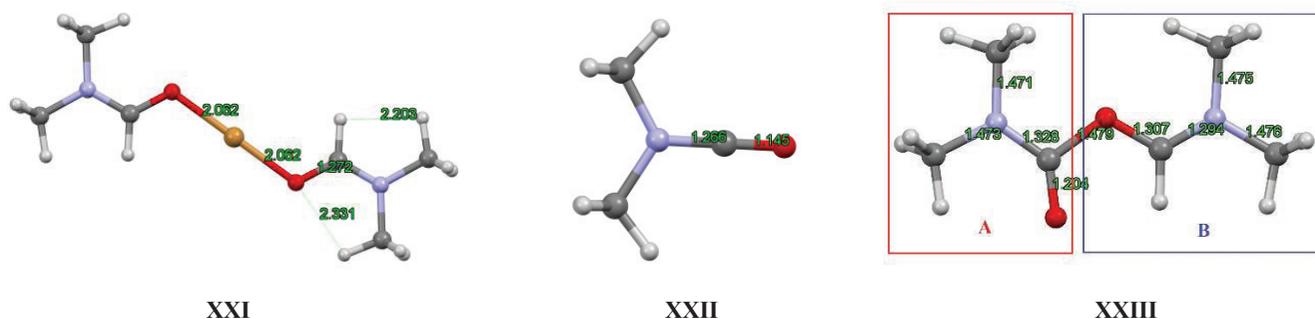


Рис. 7. Общий вид молекулы предполагаемых ионных интермедиатов XXI–XXIII.

ное расположение атомов N–C–O в катионе **XXII** соответствует найденному в катионе ацетилия  $[H_3C-C=O]^+$  с межатомным расстоянием C–O 1.116 Å [57]. Симметричная структура получается для катиона бис(N,N-диметилформаид)брома **XXI**, и несимметричная для катиона бис(N,N-диметилформаид)водорода **XXIV**. Разница в межатомных расстояниях H···O в катионе **XXIV** невелика, однако существенна; совершенно симметричная структура оказывается локальным максимумом, с одной мнимой частотой. Среди экспериментально изученных соединений с фрагментом =O···H···O= известны как симметричные [58], так и несимметричные структуры [59]. Катионы тетраметилформамидиния **XXV** и диметилкарбамоилия **XXIII** (MPP = 0.0000) – ожидаемо плоские структуры в части скелета тяжелых атомов. В несимметричном монокатионе **XXIV** все межатомные расстояния в родственных субструктурах А и В существенно различаются, в наибольшей степени – в центральной части. Обе водородные связи в этом фрагменте очень короткие; кратчайшая (фрагмент А) приближается к длине ординарной O–H связи в кислотах [60]. Однако есть и общие для обоих фрагментов ДМФА черты. По сравнению с исходным ДМФА, удлинены связи C=O, N–CH<sub>3</sub>, укорочены связи ОС–N, ОС–H; укорочены нековалентные контакты O<sup>1</sup>···H<sup>11</sup> (между метильными атомами водорода и карбонильными атомами кислорода), удлинены контакты H<sup>6</sup>···H<sup>12</sup> (между формильными и метильными атомами водорода). В симметричном монокатионе **XXI** длины связей и углы идентичны в обеих ДМФА-составляющих. Все неводородные атомы размещаются в одной плоскости (MPP = 0.005), и в этой же плоскости размещены два формильных

атома водорода и по одному атому водорода каждой метильной группы. Межатомные расстояния Br···O существенно превышают длину ковалентной связи Br–O (1.58 Å [60]). Неводородные атомы катиона N,N,N',N'-тетраметилформамидиния **XXV** образуют неидеальную плоскость (MPP = 0.169), в которой размещаются также три атома водорода: один от центрального *sp*<sup>2</sup>-атома углерода, и по одному от каждой антиперипланарной метильной группы. В известных кристаллических структурах солей тетраалкилформамидиния [44] центральный фрагмент плоский; по одному атому водорода α-метиленовых групп (если таковые имеются) также располагаются в этой плоскости (см. структуры **12** и **17** в работе [44]). При таком расположении этих атомов межатомное расстояние H···H неизбежно меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (рис. 8, в синей рамке), однако связывающие взаимодействия для них не выявлены.

В предполагаемом интермедиате **XXIII** все неводородные атомы близки к созданию единой плоскости (MPP = 0.017). В кето-фрагменте А связи C=O и Me<sub>2</sub>N–CO укорочены по сравнению с исходным ДМФА, связи H<sub>3</sub>C–N удлинены; в эфирном фрагменте В межатомное расстояние C–O (бывшая связь C=O) увеличено по сравнению с ДМФА, связь Me<sub>2</sub>N–CO укорочена, связи H<sub>3</sub>C–N удлинены.

*Особенности электронного строения ионных интермедиатов и продуктов.* Для всех ковалентных связей и нековалентных связывающих контактов, указанных на рис. 6–8, найдены пути связывания и критические точки связывания. Характеристики электронной плотности в критических точках свя-

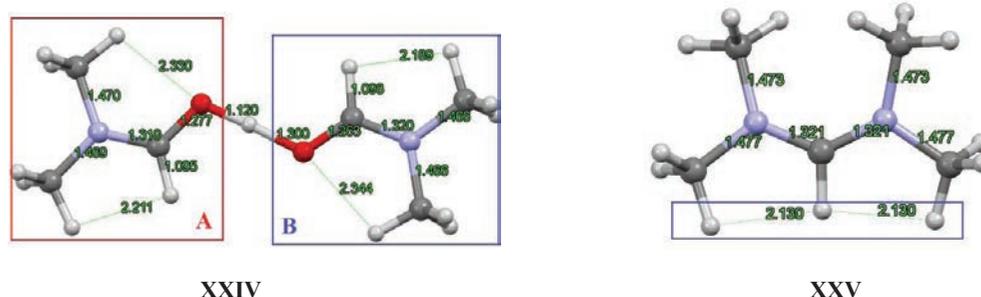


Рис. 8. Общий вид катионов – продуктов реакции.

зывания (3,<sub>-</sub>1) приведены в табл. S6 (см. Дополнительные материалы).

Электронная плотность в критических точках связывания в центральном фрагменте катиона **XXIV** необычайно высока по сравнению с большинством водородных связей (как и плотность потенциальной и кинетической энергии электронов), и ближе к типичным ковалентным связям. В одной из них (фрагмент А, рис. 8) даже лапласиан отрицателен, и отношение  $|V(r)/G(r)| > 2$ . Подобные величины электронной плотности ( $\rho = 1.13$  и  $0.95 e/\text{Å}^3$ ) в критических точках связывания  $O \cdots H$  были найдены [61] при экспериментальном исследовании несимметричного катиона Цунделя, – составной части нитраниловой кислоты. Электронная плотность в критических точках связывания связей  $C=O$  уменьшается при образовании катиона **XXIV**, тогда как для связи  $OC-N$  – возрастает. Функция ELF рассматривает смежные бассейны атомов водорода и кислорода (центральный фрагмент) как моносинаптические (рис. S17а, см. Дополнительные материалы), невзирая на геометрическую близость; для каждого из них выявлен свой собственный аттрактор. Напротив, все внешние электроны атомов азота относят к дисинаптическим бассейнам  $V(N,C)$ ; при этом наполнение бассейна  $V(N,C)$  с участием углерода карбонильной группы вдвое выше, чем для бассейнов  $V(N,C)$  углеродов метильных групп ( $1.8e$ ) и бассейнов  $V(O,C)$  карбонильных групп ( $1.9e$ ). Близкую картину распределения электронов с низкой кинетической энергией выявляет процедура LOL (рис. S17b, см. Дополнительные материалы). В коротких контактах  $O \cdots Br$  предполагаемого интермедиата **XXI** величины электронной плотности, плотности потенциальной и кинетической энергии электронов намного превышают соответствующие характеристики молекулярных комплексов с участием  $Br_2$  (табл. S3, S6, см. Дополнительные материалы), и даже выше, чем соответствующие значения для галогеновой связи  $Br \cdots Br$  в анионе  $[Br-Br-Br]^-$ . Электронная плотность в критических точках  $C-O$  связей в катионе **XXIII** намного ниже, чем в исходном ДМФА (табл. S3, S6).

Внешние электроны  $2s2p$ -атомов азота катиона **XXV** вовлечены только в дисинаптические бассейны  $V(N,C)$  с очень высоким наполнением для двух центральных; моносинаптические не обнаруживаются (рис. S18а, см. Дополнительные материалы). В дибромбромат-анионе, напротив, дисинаптические бассейны  $V(Br,Br)$  очень невелики по объему

( $0.51 \text{ Å}^3$ ) и слабо наполнены (рис. S18b). Наполнение дисинаптических бассейнов в анионе  $[Br-Br-Br]^-$  в разы меньше, чем в молекуле брома, и на порядок меньше наполнения дисинаптических бассейнов типичных ковалентных связей (например, в молекуле ДМФА). Низкие значения ELF дисинаптических бассейнов отмечались ранее для родственной структуры – дихлорхлорат-аниона  $[Cl-Cl-Cl]^-$ , на основе экспериментального исследования распределения электронной плотности [62].

Молекулярный электростатический потенциал в значительной степени делокализован в катионе **XXIV** и анионе  $[Br-Br-Br]^-$  (рис. S19, см. Дополнительные материалы).

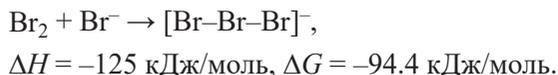
Бассейны терминальных атомов брома в анионе  $[Br-Br-Br]^-$  обогащены электронами (заряд по Бейдеру, атомный заряд  $-0.519$  а. е.), бассейн центрального атома обеднен (атомный заряд  $+0.038$  а. е.). Бассейн центрального атома водорода в катионе **XXIV** сильно обеднен электронами (атомный заряд  $+0.64$  а. е.; экспериментальная оценка  $+0.70$  а. е. для катиона Цунделя [61]), однако его объем ( $1.36 \text{ Å}^3$ ) очень невелик и для типичных межмолекулярных расстояний полностью перекрывается бассейнами других атомов (например, кислорода  $-17.7 \text{ Å}^3$ ). Вероятно, высокая степень делокализации заряда и МЭП в катионе **XXIV** и анионе  $[Br-Br-Br]^-$  позволяет им сосуществовать в виде стабильной соли **2**. Соли этих ионов с маленькими противоионами нестабильны или не существуют [63]. Меньшая по сравнению с ковалентными связями электронная плотность в связывающих контактах  $O \cdots H \cdots O$  и  $Br \cdots Br$  определяет высокую лабильность этих связей и склонность к быстрому образованию/распаду соответствующих частиц в растворе.

**О термодинамике реакции и механизме превращений.** Термодинамика молекулярных комплексов. Расчетные значения термодинамических параметров образования молекулярных комплексов приведены в табл. S7 (см. Дополнительные материалы). Результаты расчета указывают на энергетическую выгодность образования молекулярных комплексов при низкой температуре (энтальпия комплексообразования  $\Delta H$  отрицательна). Это соответствует экспериментальным наблюдениям [7, 13, 11]. К оценкам энергии Гиббса следует относиться с осторожностью; именно в этих оценках обычно кроется наибольшая погрешность расчета [32].

*Термохимия ионных комплексов и интермедиатов.* Особенности рассматриваемой реакции являются образование ионных продуктов из неионных исходных и высокая конверсия исходных реагентов при их эквимольном соотношении и высокий выход конечных продуктов (с учетом стехиометрии, в оптимальных условиях). Причины появления и маршруты возникновения первичных ионных частиц неочевидны, особенно с точки зрения расчетных термодинамических характеристик. Величины полной электронной энергии ( $E_{SCF}$ ), поправки на энергию нулевых колебаний ( $E_{ZPE}$ ), энтальпии, энтропийные составляющие и энергии Гиббса для этих ионов приведены в табл. S8 (см. Дополнительные материалы). В отсутствие прямых экспериментальных доказательств природы промежуточных продуктов три версии появления ионов заслуживают рассмотрения.

*Гетеролиз связи Br–Br.* Расчет в приближении свободных молекул указывает на невыгодность образования ионов из неионных предшественников. Очевидно, существуют другие процессы, обеспечивающие выделение энергии, необходимой для генерирования ионов в изучаемой реакции.

Для образования дибромбромат-аниона расчет дает следующие оценки:



Полученные ранее расчетные оценки тепловых параметров этой реакции очень сильно зависят от выбранного приближения [39]; для наиболее высокого уровня CCSD(T) получено значение 127.4 кДж/моль. Экспериментально определенная энергия разрыва связи в дибромбромат-анионе  $D(\text{Br}_2-\text{Br}^-)$  (энтальпия обратной реакции) в газовой фазе равна  $127 \pm 7$  кДж/моль [64].

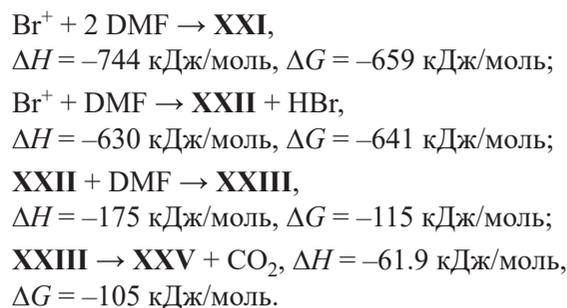
Для протонирования ДМФА (образования катиона **XXIV**) можно записать:



Суммарное значение экспериментально определенных энтальпии монопротонирования ДМФА в

газовой фазе (РА, 212.1 ккал/моль [9]) и энтальпии взаимодействия ДМФА с монопротонированным ДМФА (30.4 ккал/моль [10]), равное 242.5 ккал/моль, отличается от расчетного менее чем на 0.5 ккал/моль. Эти два примера убеждают в правомочности расчетных оценок тепловых эффектов в рамках выбранного приближения.

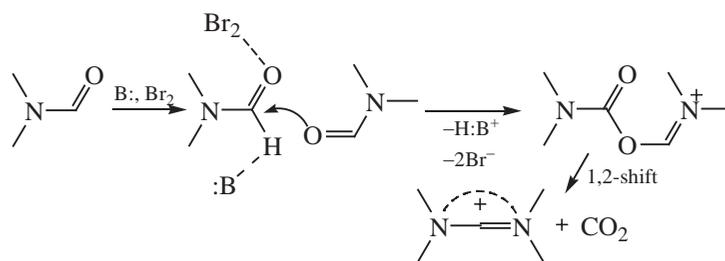
Последующие реакции катионных форм экзотермичны в расчете:



Более детальный анализ схемы вряд ли имеет смысл; вполне вероятно, что эти реакции катионных форм брома могут протекать самопроизвольно и обеспечивать общий экзотермический эффект, наблюдаемый в эксперименте. В целом можно констатировать, что лимитирующей стадией процесса в этой схеме является гетеролиз связи Br–Br. Автоионизация  $\text{Br}_2$  (и других галогенов) в воде и неводных растворителях предполагалась неоднократно, преимущественно на основании косвенных свидетельств [53]. Однако все известные на сегодняшний день катионные формы брома стабилизированы неорганическими лигандами, и получены в высокоэлектрофильной среде [43, 65]. Возможно, ДМФА при обычных условиях недостаточно инертен для роли стабилизирующего  $\text{Br}^+$ -лиганда, как в гипотетическом катионе **XXI**. Эта простая схема (преддиссоциация/гетеролиз  $\text{Br}_2$ ) не учитывает ускоряющее действие света.

*Гомолиз связи Br–Br.* Радикалы брома вездесущи [66], их появление можно без особого риска предполагать в любой системе, где наличествуют бромсодержащие соединения и дневной свет. Однако радикалы любой природы в реакциях с альдегидами преимущественно атакуют  $sp^3$ -гибридный углерод [67], за нечастыми исключениями. Участие диалкилкарбамоильных радикалов неоднократно предполагалось или декларировалось [68], особенно

Схема 2.



часто в окислительных условиях, следуя стратегии «переноса одного атома водорода» (hydrogen atom transfer, НАТ [69]). В отсутствие основания окисление ДМФА до реакционноспособного радикала затрагивает исключительно N-метильную группу [2]. Таким образом, схеме с первой стадией – гомолизом молекулы  $\text{Br}_2$  – противоречат селективность реакции с бромом и высокая скорость процесса.

*Согласованный отрыв протона и перенос электрона.* Более сложная схема учитывает роль воды и автокатализ. Предположительно на первой стадии/стадиях образуется тройной комплекс из молекулы ДМФА,  $\text{Br}_2$  и основания В; роль основания могут выполнять вторая молекула ДМФА [5–7], молекула воды, бромид-анион.

Ключевой стадией является атака второй молекулы ДМФА как O-нуклеофила по карбонильной группе тройного комплекса, в которой происходит согласованное окисление молекулы ДМФА в составе комплекса (перенос двух электронов) – отрыв протона – присоединение второй молекулы ДМФА с образованием катиона **XXIII**. Механизм согласованного отрыва протона и переноса электрона (proton coupled electron transfer, РСЕТ) успешно объясняет протекание реакций, для которых отдельный перенос электрона и атома водорода выглядят термодинамически затруднительными [70]. В следующей стадии (необязательно реализуемой) происходит 1,2-сигма-сдвиг диметиламиногруппы [71] с выбросом молекулы  $\text{CO}_2$ , что приводит к катиону N,N,N',N'-тетраметилформамидиния **XXV** (в виде соли **3** с дибромбромат-анионом, схема 2). Образующийся при отрыве протона  $\text{HBr}$  с избытком брома и ДМФА образует дибромбромат **2**. Принципиальное отличие схемы РСЕТ от двух предыдущих заключается в стадии образования тройного комплекса типа **XIII–XX**,

предшествующей окислению (переносу электрона). По совокупности наблюдений и расчетов, эта схема представляется наиболее вероятной для изучаемой реакции брома и ДМФА.

## ВЫВОДЫ

Для самопроизвольно протекающей реакции ДМФА с бромом изучены некоторые количественные закономерности, предложена схема превращений, рассчитаны молекулярное и электронное строение предполагаемых промежуточных и выделенных конечных продуктов. Наиболее вероятная схема превращений включает ряд молекулярных комплексов и ионных интермедиатов. Связывание в комплексах брома и ДМФА обеспечивается сочетанием галогеновой и водородной связей, с величинами электронной плотности (а также плотности потенциальной и кинетической энергии) в критических точках, типичными для этих связей (в ряде случаев – менее общепринятого критерия 0.01 а. е.). Перенос заряда, часто декларируемый как движущая сила комплексообразования, является следствием образования комплекса, а не причиной. Расчетные энтальпии образования катиона бис(N,N-диметилформамид)водорода и дибромбромат-аниона хорошо согласуются с экспериментальными оценками энтальпии образования этих катиона и аниона в газовой фазе. Связывание в катионе бис(N,N-диметилформамид)водорода обеспечивается водородной связью (двумя  $\text{O}\cdots\text{H}$ ), связывание в дибромбромат-анионе – галогеновой связью  $\text{Br}\cdots\text{Br}$ . Специфические характеристики распределения электронной плотности, плотности потенциальной и кинетической энергии электронов в этих контактах объясняют эффективность связывания в сочетании с легкостью обмена лигандами

(высокой скоростью образования и распада). Дибромбромат бис(*N,N*-диметилформамид)водорода обладает рядом уникальных свойств: представляет собой своеобразного химического монстра, состроенного из двух гипервалентных частиц – катиона [4-Н-2] и аниона [10-Вr-2]. При обычных условиях это соединение ведет себя как каноничная ионная жидкость, совмещающая высокую вязкость с высокой собственной электропроводностью. В отличие от абсолютного большинства ионных жидкостей, это солеобразное соединение перегоняется без разложения в сравнительно неглубоком вакууме при сравнительно невысокой температуре.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители для физико-химических измерений (метанол, ацетонитрил, хлороформ) очищали от восстанавливающих примесей, как описано ранее [34, 53]. Другие коммерчески доступные органические растворители использовались в синтезе без дополнительной очистки. Воду для финальных операций дважды перегоняли, ее характеристики приведены в [72]. Бром фильтровали от механических примесей и перегоняли, отбирая среднюю фракцию с т. кип. 56–59°C. ДМФА очищали обычными методами [73], для экспериментов в безводных условиях перегоняли непосредственно перед проведением опыта, отбирая среднюю фракцию в пределах 0.5°C. Выделяющийся в ходе реакции CO<sub>2</sub> собирали над слоем воды.

Рутинные спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Bruker Avance II (400 МГц для <sup>1</sup>H) с использованием стандартного набора параметров при 24°C, внутренний стандарт – тетраметилсилан (для CDCl<sub>3</sub>), внешний стандарт – (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O (для растворов в CHCl<sub>3</sub>). Спектры УФ записаны на спектрометре Specord M40. Спектры ИК записаны для образцов в тонкой пленке между пластинками бромида калия. Измерения электропроводности проведены как описано в работе [53], в двухэлектродной ячейке с гладкими (неплатинированными) электродами, калиброванной по раствору хлорида калия, константа ячейки 0.179 см<sup>-1</sup>.

Газохроматографические определения произведены на приборе ЛХМ-8МД, газ-носитель – гелий, детектор по теплопроводности. Для анализа ДМФА неподвижная фаза – Versamid 900, температура колонок – 170°C, испарителя – 200°C, катарометра –

260°C. Для углекислого газа колонки 3×1000 мм заполнены активированным углем АГ-3, температура колонок – 70°C, испарителя – 120°C, катарометра – 80°C. Содержание бромид-аниона и дибромбромат-аниона определяли методом аргентометрического титрования. Определение дибромбромат-аниона основано на реакции с ацетоном: в отсутствие других восстановителей из 1 моля дибромбромат-аниона образуется 2 моля бромид-ионов. Реакция протекает быстро, количественно и необратимо. Результаты таких определений для аналитически чистых образцов хорошо согласуются с результатами элементного анализа, проведенного методом сжигания.

**Реакция ДМФА с бромом в присутствии воды (типичный опыт).** К ДМФА (4.70 г, 6.43·10<sup>-2</sup> моль) приливали воду (1.20 г, 6.67·10<sup>-2</sup> моль), затем нагревали до 100°C и прибавляли по каплям бром (10.90 г, 6.82·10<sup>-2</sup> моль) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 88°C. Выделяющийся газ собирали над слоем воды (всего 360 мл или 323 мл при пересчете на н. у., 1.45·10<sup>-2</sup> моль). По окончании (12 мин) смесь нагревали при 100°C еще 30 мин. Из реакционной массы отгоняли летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса, затем в вакууме масляного насоса с азотной ловушкой в интервале 76–81°C отгоняли дибромбромат бис(диметилформамид)водорода. Выход 7.70 г (1.99·10<sup>-2</sup> моль), красное масло, при повторной перегонке т. кип. 72–74°C (0.05 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 17.8 с (1H), 8.37 с (2H), 3.28 с (6H), 3.10 с (6H). Найдено, %: С 18.76; Н 4.36; N 7.44; Вr 59.27. C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 18.63; Н 3.91; N 7.24; Вr 61.96.

Кубовый остаток растворяли в этаноле (6 мл) и высаживали диэтиловым эфиром (20 мл). Получили гидробромид диметиламина в виде белого твердого вещества (1.40 г, 1.11·10<sup>-2</sup> моль). После перекристаллизации из этанола т. пл. 134–136°C. Аргентометрически определенное содержание бромид-иона 63.3% (теор.: 63.42%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2.68 т (<sup>3</sup>J 6.0 Гц).

**Реакция ДМФА с бромом в отсутствие воды (типичный опыт).** К ДМФА (4.75 г, 6.50·10<sup>-2</sup> моль), нагретому до 100°C, прибавляли по каплям бром (10.80 г, 6.68·10<sup>-2</sup> моль) с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 103°C (25 мин). За это время выделилось 46 мл газа. Смесь нагревали

при 90–100°C еще 50 мин; за это время выделилось еще 24 мл газа. При осторожном нагревании в вакууме масляного насоса с азотной ловушкой (30–70°C, 0.05 мм рт. ст.) из реакционной массы возгоняли твердое оранжевое вещество, предположительно дибромбромат 2-метил-2-азониапропен-1-ил-*N,N*-диметилкарбамата (2.25 г,  $5.85 \cdot 10^{-3}$  моль). По результатам аргентометрического титрования продуктов реакции с ацетоном, содержание аниона  $[\text{Br}-\text{Br}-\text{Br}]^-$  61.58%, для  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{N}_2\text{O}_2$  рассчитано 62.28%. При дальнейшем нагревании (72–80°C, 0.05 мм рт. ст.) из реакционной массы отгоняли жидкий дибромбромат бис(диметилформаид)водорода (6.50 г,  $1.68 \cdot 10^{-2}$  моль). В кубе оставалось красное твердое вещество – дибромбромат *N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (1.35 г,  $3.96 \cdot 10^{-3}$  моль). После перекристаллизации из метанола получили красные кристаллы, т. пл. 82–84°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.72 с (1H), 3.42 с (6H), 3.35 с (6H). Определенное аргентометрически содержание аниона  $[\text{Br}-\text{Br}-\text{Br}]^-$  71.6%, для  $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{Br}_3\text{N}_2$  рассчитано 70.32%. Найдено, %: С 17.65; Н 3.86; N 7.35; Br 66.24.  $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: С 17.62; Н 3.84; N 8.22; Br 70.32.

**Реакция дибромбромата 2-метил-2-азониапропен-1-ил-*N,N*-диметилкарбамата с метанолом.** В двугорлую колбу, соединенную с газоотводной трубкой, помещали свежеполученный неочищенный дибромбромат 2-метил-2-азониапропен-1-ил-*N,N*-диметилкарбамата (2.80 г,  $7.27 \cdot 10^{-3}$  моль), затем приливали ~0.5 мл метанола. Дибромбромат 2-метил-2-азониапропен-1-ил-*N,N*-диметилкарбамата быстро растворялся, смесь разогревалась с выделением  $\text{CO}_2$  (114 мл,  $5.18 \cdot 10^{-3}$  моль). Из реакционной массы отгоняли летучие компоненты в вакууме водоструйного насоса, остаток (2.65 г) растворяли в метаноле (5 мл) и выдерживали сутки в морозильной камере. Выпавший осадок дибромбромата *N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния отфильтровывали и сушили. Выход 1.10 г.

**Дибромбромат бис(*N,N*-диметилформаид)водорода (встречный синтез).** В колбу помещали *N,N*-диметилформаид (11.0 мл, 0.142 моль) и подавали газообразный бромистый водород до увеличения массы 11.6 г (0.141 моль). Смесь затвердевала, затем приливали бром (12.00 г,  $7.51 \cdot 10^{-2}$  моль) и полученную смесь перегоняли.

Выход 24.50 г ( $6.33 \cdot 10^{-2}$  моль, 89% в пересчете на исходный диметилформаид).

**Теоретические расчеты** выполнены с использованием пакета ORCA 5.0.3 [74] в рамках теории функционала плотности (DFT). Для полной оптимизации геометрии без ограничений по симметрии использовали сочетание полноэлектронного валентно-расщепленного базиса DGAUSS-DZVP с добавлением поляризационных функций [75] и гибридного функционала  $\omega\text{B97X-V}$  [76] с разделением по диапазонам и поправкой на дисперсию VV10 [77]. Базис DGAUSS-DZVP оптимизирован для DFT-расчетов соединений с тяжелыми атомами (версия 0, получена из базы данных базисных наборов [78]). Функционал  $\omega\text{B97X-V}$  протестирован на большом наборе данных референсной базы GMTKN55 и рекомендован в исследовании [79, 80] как один из лучших гибридных функционалов для общей термодинамики, кинетики, внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий, включая галогеновые связи и взаимодействия с ионными частицами.

Для всех оптимизированных структур на том же уровне были рассчитаны частоты гармонических колебаний в целях подтверждения истинности минимумов потенциальной энергии (отрицательных значений не обнаружено) и определения термических поправок к энтальпии ( $H$ ) и энергии Гиббса ( $G$ ) при 298 К и 1 атм. Термодинамические характеристики комплексообразования вычисляли как разницу соответствующих энергий комплекса и суммы энергий несвязанных мономеров в их равновесных геометриях, например, для энергии комплексообразования  $\Delta E_{\text{SCF}}$ :

$$\Delta E_{\text{SCF}} = E_{\text{SCF,complex}} - \Sigma(E_{\text{SCF,acceptor}} + E_{\text{SCF,donor}}).$$

Параметр молекулярной планарности [81] рассчитан как корень квадратный из суммы квадратов расстояний  $n$ -ого атома до средней для всех  $n$  атомов плоскости, деленный на корень квадратный из числа атомов в плоскости. Для расчета МЭП и анализа электронной плотности (RDG, ELF, LOL) в рамках квантовой теории атомов в молекулах (QTAIM) использовали пакет Multiwfn v.3.8 [82, 83], для визуализации результатов – пакеты VMD [84] и Mercury [85].

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Василий Александрович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-4184-1805>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (грант FRES 2023-0001).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24010022 для авторизованных пользователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Izutsu K.* Electrochemistry in Nonaqueous Solutions. Weinheim: Wiley-VCH, 2010. P. 18.
- Rudd E.J., Finkelstein M., Ross S.D.* // J. Org. Chem. 1972. Vol. 37. P. 1763. doi 10.1021/jo00976a021
- Schultz G., Hargittai I.* // J. Phys. Chem. 1993. Vol. 97. P. 4966. doi 10.1021/j100121a018
- Katayama M., Komori K., Ozutsumi K., Ohtaki H.* // Z. Phys. Chem. 2009. Vol. 218. P. 659. doi 10.1524/zpch.218.6.659.33452
- Ratajczyk P., Sobczak S., Katrusiak A.* // Cryst. Growth Des. 2019. Vol. 19. P. 896. doi 10.1021/acs.cgd.8b01452
- Shastri A., Das A.K., Krishnakumar S., Singh P.J., Raja Sekhar B.N.* // J. Chem. Phys. 2017. Vol. 147. art. 224305. doi 10.1063/1.5006126
- Saldyka M., Mielke Z., Haupa K.* // Spectrochim. Acta (A). 2018. Vol. 190. P. 423. doi 10.1016/j.saa.2017.09.046
- Basma N., Cullen P.L., Clancy A.J., Shaffer M.S.P., Skipper N.T., Headen T.F., Howard C.A.* // Mol. Phys. 2019. Vol. 117. P. 3353. doi 10.1080/00268976.2019.1649494
- Hunter E.P.L., Lias S.G.* // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1998. Vol. 27. P. 413. doi 10.1063/1.556018
- Meot-Ner M.* // J. Am. Chem. Soc. 1984. Vol. 106. P. 278. doi 10.1021/ja00314a003
- Adelman R.L.* // J. Org. Chem. 1964. Vol. 29. P. 1837. doi 10.1021/jo01030a041
- Cilense M.F., Benedetti A.V., Vollet D.R.* // Thermochem. Acta. 1983. Vol. 63. P. 151. doi 10.1016/0040-6031(83)80080-X
- Kuhn S.J., McIntyre J.S.* // Can. J. Chem. 1965. Vol. 43. P. 995. doi 10.1139/v65-134
- Tsubomura H., Lang R.P.* // J. Am. Chem. Soc. 1961. Vol. 83. P. 2085. doi 10.1021/ja01470a013
- Laurence C., Graton J., Berthelot M., El-Ghomari M.J.* // Chem. Eur. J. 2011. Vol. 17. P. 10431. doi 10.1002/chem.201101071
- Guiheneuf G., Abboud J.-L.M., Lachkar A.* // Can. J. Chem. 1988. Vol. 66. P. 1032. doi 10.1139/v88-171
- Matsui Y., Date Y.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1970. Vol. 43. P. 2828. doi 10.1246/bcsj.43.2828
- Yao Y., Zhao K., Zhuang Y., Chen X., Lu Y., Liu Y.* // Chem. Open. 2022. Vol. 11. e202100301. doi 10.1002/open.202100301
- Orefice M., Eldosouky A., Škulj I., Binnemans K.* // RSC Adv. 2019. Vol. 9. P. 14910. doi 10.1039/C9RA01696A
- Михайлов В.А.* // Укр. хим. ж. 1990. Vol. 56. P. 765.
- Bader R.F.W.* // J. Phys. Chem. (A). 1998. Vol. 102. P. 7314. doi 10.1021/jp981794v
- Espinosa E., Alkorta I., Elguero J., Molins E.* // J. Chem. Phys. 2002. Vol. 117. P. 5529. doi 10.1063/1.1501133
- Boto R.A., Contreras-García J., Tierny J., Piquemal J.-P.* // Mol. Phys. 2015. P. 1. doi 10.1080/00268976.2015.1123777
- Politzer P., Murray J.* In: Chemical Reactivity in Confined Systems / Eds P.K. Chattaraj, D. Chakraborty. Wiley, 2021. P. 113. doi 10.1002/9781119683353.ch7
- Becke A.D., Edgecombe K.E.* // J. Chem. Phys. 1990. Vol. 92. P. 5397. doi 10.1063/1.458517
- Schmider H.L., Becke A.D.* // J. Mol. Struct. 2000. Vol. 527. P. 51. doi 10.1016/S0166-1280(00)00477-2
- Koch U., Popelier P.L.A.* // J. Phys. Chem. 1995. Vol. 99. P. 9747. doi 10.1021/j100024a016
- Mata I., Alkorta I., Espinosa E., Molins E.* // Chem. Phys. Lett. 2011. Vol. 507. P. 185. doi 10.1016/j.cplett.2011.03.055
- Matta C.F., Hernández-Trujillo J., Tang T., Bader R.F.W.* // Chem. Eur. J. 2003. Vol. 9. P. 1940. doi 10.1002/chem.200204626
- Della Porta P., Zanasi R., Monaco G.* // J. Comput. Chem. 2015. Vol. 36. P. 707. doi 10.1002/jcc.23841
- Silvi B., Alikhani M.E., Ratajchak H.* // J. Mol. Model. 2020. Vol. 26. art.62. doi 10.1007/s00894-019-4283-1
- Alkorta I., Silva A.F., Popelier P.L.A.* // Molecules. 2020. Vol. 25. art. 2674. doi 10.3390/molecules25112674
- Kazama H., Tsushima S., Takao K.* // Cryst. Growth Des. 2019. Vol. 19. P. 6048. doi 10.1021/acs.cgd.9b01214
- Дорохова Т.В., Михайлов В.А., Каниболоцкий А.Л., Прокопьева Т.М., Савелова В.А., Попов А.Ф.* // ТЭХ. 2008. Т. 44. С. 298; *Dorokhova T.V., Mikhailov V.A., Kanibolotskii A.L., Prokop'eva T.M., Savelova V.A., Popov A.F.* // Theor. Exp. Chem. 2008, Vol. 44. P. 307. doi 10.1007/s11237-008-9042-9
- Ruasse M.-F., Aubard J., Galland B., Adenier A.* // J. Phys. Chem. 1986. Vol. 90. P. 4382. doi 10.1021/j100409a034

36. Zundel G. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 1969. Vol. 8. P. 499. doi 10.1002/anie.196904991
37. Fuoss R.M., Kraus C.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1933. Vol. 55. P. 476. doi 10.1021/ja01329a006
38. Agmon N., Bakker H.J., Campen R.K., Henchman R.H., Pohl P., Roke S., Thamer M., Hassanali A. // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116. P. 7642. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00736
39. Haller H., Ellwanger M., Higelin A., Riedel S. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. Vol. 50. P. 11528. doi 10.1002/anie.201105237
40. Gully T.A., Voßnacker P., Schmid J.R., Beckers H., Riedel S. // *ChemistryOpen*. 2021. Vol. 10. P. 255. doi 10.1002/open.202000263
41. Yuan W., Yang X., He L., Xue Y., Qin S., Tao G. // *Front. Chem.* 2018. Vol. 6. Art. 59. doi 10.3389/fchem.2018.00059
42. Perkins C.W., Martin J.C., Arduengo A.J., Lau W., Alegria A., Kochi J.K. // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. Vol. 102. P. 7753. doi 10.1021/ja00546a019
43. Ivlev S.I., Gaul K., Chen M., Karttunen A.J., Berger R., Kraus F. // *Chem. Eur. J.* 2019. Vol. 25. P. 5793. doi 10.1002/chem.201900442
44. Alder R.W., Blake M.E., Bufali S., Butts C.P., Orpen A.G., Schütz J., Williams S.J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 2001. Vol. 14. P. 1586. doi 10.1039/B104110J
45. Włodarczyk J.K., Küttinger M., Friedrich A.K., Schumacher J.O. // *J. Power Sources*. 2021. Vol. 508, art. 230202. doi 10.1016/j.jpowsour.2021.230202
46. Xu Y., Xie C., Li X. // *Trans. Tianjin Univ.* 2022. Vol. 28. P. 186. doi 10.1007/s12209-022-00327-w
47. Huber K.P., Herzberg G. *Molecular Spectra and Molecular Structure. IV. Constants of Diatomic Molecules*. New York: Van Nostrand Reinhold Co., 1979.
48. Powell B.M., Heal K.M., Torrie B.H. // *Mol. Phys.* 1984. Vol. 53. P. 929. doi 10.1080/00268978400102741
49. Császár A.G., Czakó G., Furtenbacher T., Tennyson J., SzalayV., Shirin S.V., Zobov N.F., Polyansky O.L. // *J. Chem. Phys.* 2005. Vol. 122. Art. no. 214305. doi 10.1063/1.1924506
50. Graner G., Rossetti C., Bailly D. // *Mol. Phys.* 1986. Vol. 58. P. 627. doi 10.1080/00268978600101431
51. Nemeč V., Fotović L., Vitasović T., Cinčić D. // *CrystEngComm*. 2019. Vol. 21. P. 3251. doi 10.1039/C9CE00340A
52. Jones R.H., Knight K.S., Marshall W.G., Coles S.J., Horton P.N., Pitak M.B. // *CrystEngComm*. 2013. Vol. 15. P. 8572. doi 10.1039/C3CE41472H
53. Suponitsky K.Yu., Burakov N.I., Kanibolotsky A.L., Mikhailov V.A. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2016. Vol. 120. P. 4179. doi 10.1021/acs.jpca.6b02192
54. Zarechnaya O.M., Anisimov A.A., Belov E.Yu., Burakov N.I., Kanibolotsky A.L., Mikhailov V.A. // *RSC Adv*. 2021. Vol. 11. P. 6131. doi 10.1039/D0RA08165E
55. Saunders L.K., Pallipurath A.R., Gutmann M.J., Nowell H., Zhang N., Allan D.R. // *CrystEngComm*. 2021. Vol. 23. P. 6180. doi 10.1039/D1CE00355K
56. Pichierrri F. // *Chem. Phys. Lett.* 2011. Vol. 515. P. 116. doi 10.1016/j.cplett.2011.09.003
57. Boer F.P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1966. Vol. 88. P. 1572. doi 10.1021/ja00959a059
58. Hussain M.S., Schlemper E.O. // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1980. Vol. 35. P. 750. doi 10.1039/DT9800000750
59. Stuart D., Wetmore S.D., Gerken M. // *Angew. Chem.* 2017. Vol. 129. P. 16598. doi 10.1002/ange.201710263
60. Allen F.H., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // *Int. Tables Cryst.* 2006. Vol. C. P. 790. doi 10.1107/97809553602060000621
61. Molčanov K., Jelsch C., Wenger E., Stare J., Madsen A.Ø., Kojić-Prodić B. // *CrystEngComm*. 2017. Vol. 19. P. 3898. doi 10.1039/C7CE00501F
62. Keil H., Sonnenberg K., Muller C., Herbst-Irmer R., Beckers H., Riedel S., Stalke D. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60. P. 2569. doi 10.1002/anie.202013727
63. Sonnenberg K., Mann L., Redeker F.A., Schmidt B., Riedel S. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020. Vol. 59. P. 5464. doi 10.1002/anie.201903197.
64. Nizzi K. E., Pommerenning C.A., Sunderlin L. // *J. Phys. Chem. (A)*. 1998. Vol. 102. P. 7674. doi 10.1021/JP9824508
65. Christe K.O., Bau R., Zhao D. // *Z. anorg. allg. Chem.* 1991. Vol. 593. P. 46. doi 10.1002/Zaac.19915930106
66. Wang H., Liu H., Wang M., Huang M., Shi X., Wang T., Cong X., Yan J., Wu J. // *Iscience*. 2021. Vol. 24. N. 6. Art. 102693. doi 10.1016/j.isci.2021.102693
67. Saikia I., Borah A.J., Phukan P. // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116. P. 6837. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00400
68. Beato E.P., Mazzarella D., Balletti M., Melchiorre P. // *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11. P. 6312. doi 10.1039/D0SC02313B
69. Talukdar R. // *Org. Biomol. Chem.* 2020. Vol. 18. P. 8294. doi 10.1039/D0OB01652G
70. Mayer J.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 2023. Vol. 145. P. 7050. doi.org/10.1021/jacs.2c10212
71. Lowry T.H., Richardson K.S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*. HarperCollins, 1987. P. 425.
72. Zabolotniy A.A., Trush E.N., Zarechnaya O.M., Mikhailov V.A. // *J. Ionic Liq.* 2022. Vol. 2. Art. 100045. doi 10.1016/j.jil.2022.100045
73. Juillard J. In: *Recommended Methods for Purification of Solvents and Tests for Impurities* / Ed. J.F. Coetzee. Pergamon, 1982.
74. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. // *J. Chem. Phys.* 2020. Vol. 152. Art. 224108. doi 10.1063/5.0004608
75. Godbout N., Salahub D.R., Andzelm, J., Wimmer E. // *Can. J. Chem.* 1992. Vol. 70. P. 560. doi 10.1139/v92-079

76. *Mardirossian N., Head-Gordon M.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16. P. 9904. doi 10.1039/C3CP54374A
77. *Vydrov O.A., Van Voorhis T.* // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 133. Art. 244103. doi 10.1063/1.3521275.
78. *Pritchard B.P., Altarawy D., Didier B.T., Gibson T.D., Windus T.L.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2019. Vol. 59. P. 4814. doi 10.1021/acs.jcim.9b00725; www.basissetexchange.org
79. *Goerigk L., Hansen A., Bauer C., Ehrlich S., Najibi A., Grimme S.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19. P. 32184. doi 10.1039/C7CP04913G
80. *Goerigk L., Mehta N.* // *Aus. J. Chem.* 2019. Vol. 72. P. 563. doi 10.1071/CH19023
81. *Lu T., Chen F.* // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
82. *Zhang J., Lu T.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2021. Vol. 23. P. 20323. doi 10.1039/D1CP02805G
83. *Lu T.* // *J. Mol. Model.* 2021. Vol. 27. P. 263. doi 10.1007/s00894-021-04884-0
84. *Humphrey W., Dalke A., Schulten K.* // *J. Mol. Graphics.* 1996. Vol. 14. P. 33. doi 10.1016/0263-7855(96)00018-5
85. *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

## Multiple Noncovalent Binding in the Intermediates and Products of the Reaction of *N,N*-Dimethylformamide with Bromine

O. M. Zarechnaya<sup>a</sup> and V. A. Mikhailov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry,  
Donetsk, 283048 Russia*

\**e-mail: v\_mikhailov@yahoo.com*

Received November 1, 2023; revised November 30, 2023; accepted December 1, 2023

Reaction of nonionic *N,N*-dimethylformamide (DMF) with bromine under controllable conditions leads to a number of ionic compounds, mainly to bis(*N,N*-dimethylformamide)hydrogen dibromobromate. Computations with DFT ( $\omega$ B97xV/dgdzvp) were made for geometry, thermochemistry and electron configuration of products and supposed intermediates. Two labile particles [bis(*N,N*-dimethylformamide)hydrogen cation and dibromobromate-anion] form stable highly conductive ionic liquid that can be distilled in vacuo without losses or decomposition. A number of molecular complexes of DMF with bromine and water presumed to be intermediates of this reaction. It is a set of halogen and hydrogen bonding that provide an intramolecular binding in these complexes.

**Keywords:** *N,N*-dimethylformamide, bromine, molecular complexes, halogen bond, hydrogen bond, electron density distribution, ionic liquids

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПИРАЗОЛОВ (ОБЗОР)

© 2024 г. Л. А. Баева<sup>1</sup>, Р. Р. Гатауллин<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступило в редакцию 8 ноября 2023 г.

После доработки 28 декабря 2023 г.

Принято к печати 3 января 2024 г.

В статье проанализированы публикации, в которых приведены результаты исследований современных и известных подходов к синтезу новых и ранее полученных гетероциклов с пиразольным фрагментом, а также данные по методам синтеза, направленным на расширение библиотеки соединений этого ряда, используя в качестве одной из компоненты реакции гидразины, гидразиды, семи- или тиосемикарбазиды, диазосоединения, гидразонилхлориды. Показаны некоторые примеры, в которых используются подходы к синтезу пиразолов посредством многокомпонентных реакций с участием аминов и гидроксамовой кислоты или амина и енаминокетона. Представлены ссылки на публикации, в которых нашли отражение результаты исследований биологической активности данных гетероциклов, изучения их в качестве селективных экстрагентов металлов, возможности получения металлокомплексов с их участием, а также описание результатов наблюдений некоторых фотохимических превращений.

**Ключевые слова:** пиразол, гидразонилхлорид, диазоацетат, гидразин, 1,3-дикарбонильные соединения

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010034, **EDN:** HLTEGJ

1. Введение	29
2. Использование N–N-содержащих соединений в синтезе пиразолов	30
3. Подходы к синтезу пиразолов с использованием трехкомпонентных реакций	41
4. Использование гидразонилхлоридов при получении пиразолов	45
5. Синтез замещенных пиразолов реакцией гидразонов с формамидом	48
6. Заключение	49

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Интерес к пиразолам обусловлен многими причинами, среди которых наличие широкого набора полезных возможностей, которые могут быть применены в органическом синтезе [1–7] как за счет использования свободной NH-группы пиразола в реакции присоединения [8, 9] или участия этого фрагмента в качестве нуклеофила в реакции замещения [10, 11], так и реализации синтетического потенциала углерод-водородной связи [12–14] гетероцикла. В этих превращениях, наряду с изучением чисто теоретических аспектов синтеза гетероциклов, решаются и прикладные задачи, направленные на вы-

явление потенциала применения соединений с таким остовом в медицинской [15–18], координационной [19] и других областях химии. Пиразольный фрагмент является структурным элементом некоторых природных соединений [20], встречается в составе медицинских препаратов [21]. Также надо упомянуть внушительный список представителей этого ряда гетероциклов, обладающих широким спектром биологической активности [22–31]. В обзорных статьях [32–35] проанализирован большой набор замещенных пиразолов, проявляющих антибактериальную и другие виды активности. Гетероциклические соединения, в структуре которых представлен

пиразольный фрагмент, перспективны для терапии опухолевых болезней [36–39], проявляют селективную антилейкемическую [40], нематоцидную [41], антидиабетическую [42], фунгицидную [43, 44], противотуберкулезную [45] активность или целенаправленно получены для выявления этих видов активности [46]. Некоторые производные пиразолов представляют интерес как исходные гетероциклы для получения биологически активных веществ [47–49]. Например, с целью изучения степени ингибирования фермента циклооксигеназы, которая катализирует деграцию арахидоновой кислоты до простагландинов, запускающих воспалительные процессы в организме человека, на основе производных пиразола синтезированы соединения, показатели которых сравнимы с используемыми в медицинской практике лекарственными препаратами [50].

Замещенные пиразолы могут найти применение и в технических областях, где востребованы достижения химии азотсодержащих гетероциклических соединений. В частности, с их участием получены комплексы со смешанными лигандами, перспективные для использования в реакциях, где требуются гомогенные катализаторы [51]. Потенциал гетероциклов пиразольного ряда позволяет использовать эти соединения при получении и других металлокомплексов [52–55]. Обнадешивают исследования этих субстратов и для применения в аналитической химии. Есть представители, проявившие себя как селективные хемосенсоры для определения ионов двухвалентной ртути [56] или меди [57], катионов алюминия и трехвалентного железа [58]. Производные пиразолов исследованы также в качестве селективных экстрагентов палладия (II) [59], перхлоратов цинка и свинца [60], как (D–A)-хромофоры (донорно-акцепторного типа) [61]. На основе замещенных пиразолов получены ионные жидкости [62], которые эффективны в качестве катализаторов в синтезе некоторых гетероциклических систем.

Синтезированы также сополимеры с пиразольными фрагментами, показавшие высокую эффективность при извлечении  $\alpha$ -аминокислот (гистидина, треонина и триптофана) из водных сред [63], сополимеры, обладающие парамагнитными свойствами [64]. Некоторые 3,5-динитро-5-(диметиламино) пиразолы исследованы в качестве перспективных расплавообразующих взрывчатых веществ [65]. В по-

давляющем большинстве случаев при построении остова пиразола готовым источником фрагмента азот–азот служат гидразины, гидразиды, семи- или тиосемикарбазиды, diazosоединения, гидразонилхлориды. Редкими примерами представлены подходы, в которых цепочка азот–азот в пиразольном ядре формируется в многокомпонентных реакциях с участием амина и гидроксамовой кислоты или амина и енаминкетона.

## 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N–N-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ ПИРАЗОЛОВ

К таким источникам, в которых имеется готовый N–N-фрагмент, относятся diazosоединения [66, 67], гидразины [68], гидразиды [69], семи- и тиосемикарбазиды, гидразоны, гидразонилхлориды [70].

**2.1. Синтезы пиразолов циклоприсоединением diazosоединений к диполярофилам.** Diazosоединения широко использовали в катализируемых металлокомплексами реакциях [3+2]-циклоприсоединения, их применяют в настоящее время и при получении соединений с биологически значимыми показателями [71]. С участием diazosоединений синтезированы производные пиразола, проявляющие антибактериальную активность [72]. Чаще всего в синтезе пиразолов применение находят реакции циклоприсоединения diazosоединений к различным диполярофилам [73, 74]. Исчерпывающие исторические сведения и примеры недавних некаталитических синтезов [75] цианзамещенных пиразолов **1** при циклоприсоединении diaзоацетонитрила к алкинам **2** (схема 1) приведены в обзорной статье [76].

Тем не менее, работы в этом направлении продолжают и для получения производных пиразола часто используются реакции ацетиленов с diaзоацетатами [77]. Недостатками diazosоединений является

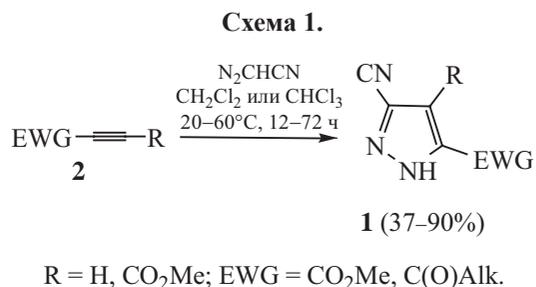


Схема 2.

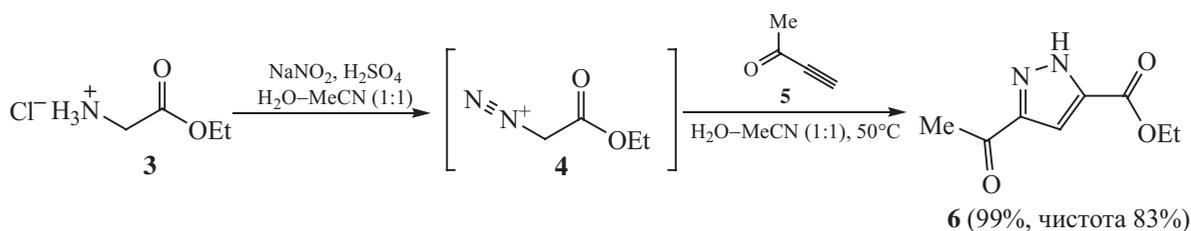
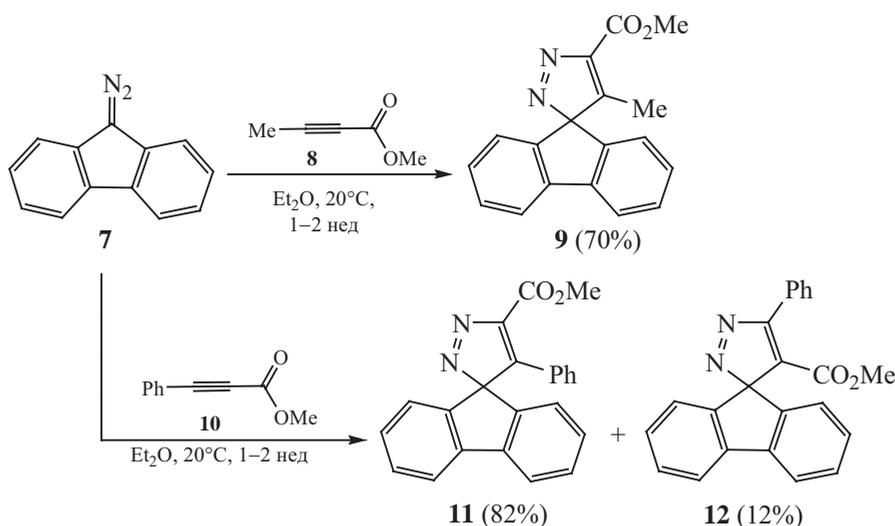


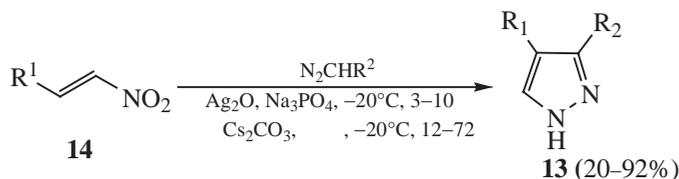
Схема 3.



их токсичность и взрывоопасность. Предложен также безопасный подход к синтезу этил-5-ацетил-1*H*-пиразол-3-карбоксилата, промежуточного продукта для получения потенциального лекарственного вещества даролутамида. В методе используется гидрохлорид этилглицината **3** в качестве исходного материала, из которого на ключевом этапе *in situ* генерируется промежуточный токсичный этилдиазоацетат **4**. К этому раствору по каплям добавляли этинилметилкетон **5** с последующим выдерживанием реакционной смеси при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. В масштабированном варианте синтеза пиразола **6** последний авторами получен с чистотой 83%, по данным ВЭЖХ (схема 2). Щелочным гидролизом сложного эфира **6** получали 5-ацетил-1*H*-пиразол-3-карбоновую кислоту, которую можно использовать в качестве промежуточного соединения в синтезе даролутамида, а также как ценный синтон для других типов превращений в органической или медицинской химии [78, 79].

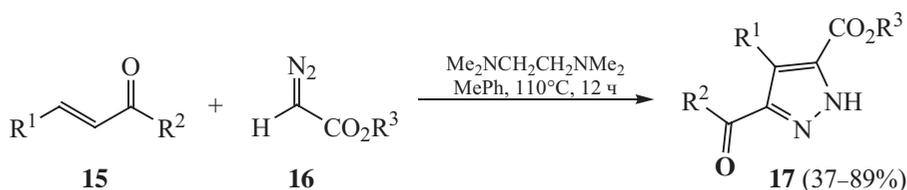
При выдерживании в закрытом сосуде при  $20^\circ\text{C}$  без доступа света в течение 1–2 недель смеси 9-диазофлуорена **7** и метилового эфира 2-бутинкарбоновой кислоты **8** в диэтиловом эфире образуется циклоаддукт **9**. Состав реакционной смеси зависит от природы  $\beta$ -заместителя в пропаргиловом фрагменте. В частности, аналогичное циклоприсоединение интермедиата, генерируемого из диазофлуорена **7**, к метил-3-фенилпропиолату **10** характеризуется умеренной региоселективностью. В этом случае наряду с аддуктом **11** образуется и региоизомер **12**. Отмечается, что соотношение этих изомеров в ходе реакции меняется. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , на первой стадии соотношение составляет 2:1 и к концу реакции достигает 6:1 [80]. Показано, что 4,5-дикарбоксилзамещенные аналоги (группа  $\text{CO}_2\text{Me}$  вместо  $\text{Me}$  или  $\text{Ph}$ ) спиросочлененных флуоренпиразолов **9–12** при непродолжительном (1–3 ч) нагревании в этаноле или бензоле подвергаются изомеризации с потерей спируглеродного центра (схема 3) [81].

Схема 4.



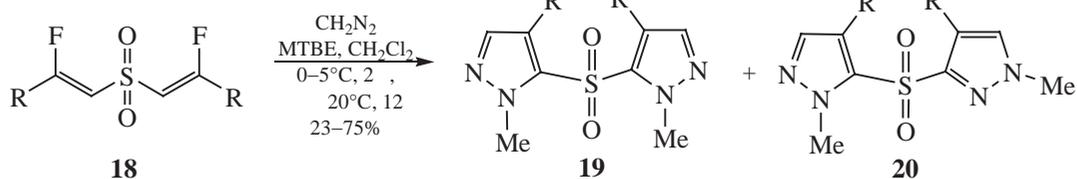
$\text{R}^1 = \text{Me, Et, Pr, Ph, BnO}_2\text{C, Bu, Me}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, \textit{c}\text{-Hex, PhCH}_2\text{CH}_2,$   
 $\text{Ar, ArC}\equiv\text{CH, ArCH=CH; R}^2 = \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7, \text{C}_4\text{F}_9, \text{C}_5\text{F}_{11}, \text{CN.}$

Схема 5.



$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, \text{3-MeO-C}_6\text{H}_4, \text{2-F-C}_6\text{H}_4, \text{4-F-C}_6\text{H}_4, \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{4-Br-C}_6\text{H}_4, \text{4-F}_3\text{C-C}_6\text{H}_4,$   
 $\text{4-CN-C}_6\text{H}_4, \text{1-Naphth, 2-Naphth, 2-фурил, 2-тиенил; R}^2 = \text{Me, Ph, 2-Me-C}_6\text{H}_4, \text{4-Me-C}_6\text{H}_4,$   
 $\text{4-MeO-C}_6\text{H}_4, \text{4-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{4-Br-C}_6\text{H}_4, \text{4-F}_3\text{C-C}_6\text{H}_4, \text{4-CN-C}_6\text{H}_4, \text{1-Naphth; R}^3 = \textit{t}\text{-Bu, c-Hex,}$   
 $\text{Bn, Allyl, Ph.}$

Схема 6.



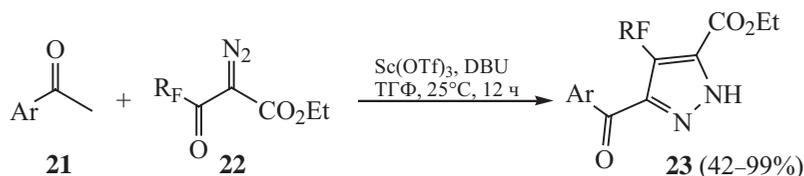
$\text{R} = \text{CHF}_2, \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2, \text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2.$

В обзорной статье [82], посвященной применению нитроолефинов при получении гетероциклов, также упоминаются недавние варианты синтеза пиразолов **13** реакцией диазоацетонитрила с алкил-3-нитроакрилатами **14** в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  [83] или катализируемое диоксидом серебра [3+2]-циклоприсоединение перфторалкилдиазометанов с этим же дипольярофилом **14** в присутствии  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  [84]. В последнем случае авторы исследования, наряду с использованием готового, также применяли метод *in situ* генерирования диазосоединений и обнаружили в некоторых реакциях существенное (до 3.7 раз) снижение выхода пиразолов **13**. Например,

при  $\text{R}^1 = \text{3-Пу}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$  при *in situ* генерировании диазосоединения выход пиразола **13** составил 20%, тогда как при использовании готового  $\text{F}_3\text{CN}_2$  – 74% (схема 4).

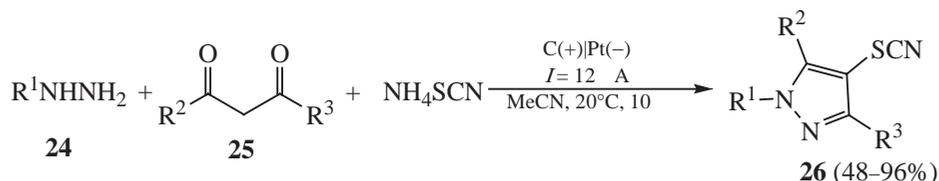
При нагревании халконов **15** и диазоэфиров **16** в присутствии карбонатов щелочных металлов или аминов образуются пиразолы **17**. В процессе оптимизации условий реакции наиболее эффективным основанием признан тетраметилэтилендиамин. При использовании в этой реакции диазоалкилового эфира фенола **16** ( $\text{R}^3 = \text{Ph}$ ) отмечается существенное (до 37%), а в случае халкона **15** ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ) до 52% снижение выхода продукта реакции (схема

Схема 7.



Ar = Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-фурил, 2-бензотиофенил, 2-Пу, 2-бензофуранил; R<sub>F</sub> = F<sub>2</sub>HC, F<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>C, F<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>C.

Схема 8.



R<sup>1</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*i*-Pr-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*t*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BnO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-I-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F<sub>3</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-F-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Bn, 2-Naphth, -2-, *c*-Hex, F<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>, NCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = Me, Et; R<sup>3</sup> = Me, Et, *c*-Pr, Ph.

5). В остальных реакциях этот показатель колеблется в пределах 60–89% [85].

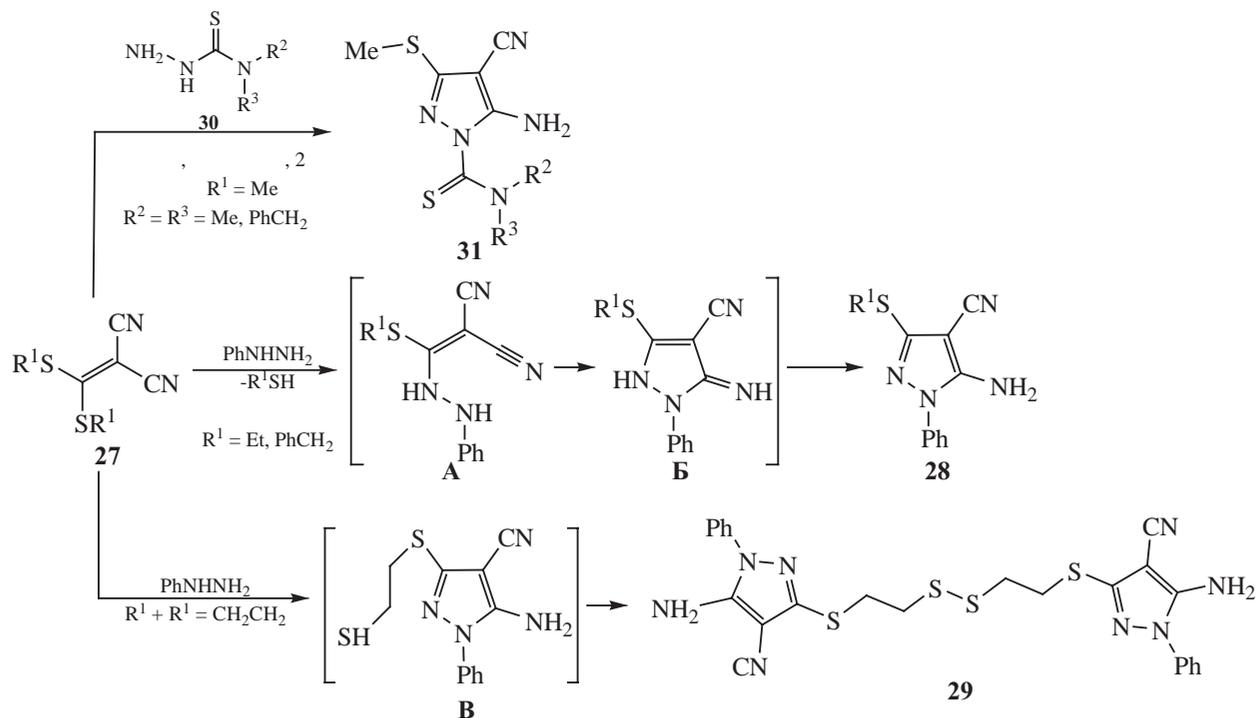
Взаимодействие фторалкилзамещенных дивинилсульфонов **18** с диазометаном при комнатной температуре приводит к региоизомерным дипиразолилсульфонам **19** и **20** в различных соотношениях (схема 6). В случае дифторметилзамещенного дивинилсульфона (R = CHF<sub>2</sub>) общий выход пиразолов не превышает 23% (17% для пиразола **20** и 6% для региоизомера **19**). В остальных двух реакциях [3+2]-циклоприсоединения общий выход этих гетероциклов достигает 73–75% [86].

Конденсация различных арилметилкетонов **21** с диазосоединениями **22** катализируется трифлатом скандия (1 мол%) в присутствии DBU (3 экв.) и в мягких условиях приводит к ди-, пента- или гептафторалкилзамещенным пиразолам **23** (схема 7). Выход продуктов конденсации не зависит от количества атомов фтора в алкильном заместителе. Также не наблюдается зависимость выхода продуктов конденсации от природы заместителей при арильном фрагменте [87].

**2.2. Гидразины и гидразиды как источник N–N-цепи пиразолов.** Этот подход показал свою эффективность ранее и в настоящее время также широко используется при получении пиразолов [88, 89].

**2.2.1. Образование пиразолов в реакции гидразинов с 1,3-дикарбонильными соединениями, их производными или динитрилом малоновой кислоты.** Исследованы реакции гидразинов с ацетоуксусным эфиром [90, 91], арилгидразонами [92, 93] и другими производными [94–96] ацетоуксусного эфира. Эффективны также последующие трансформации продуктов конденсации гидразинов с кетонами [97, 98], 1,3-дикетонами [99–101], катализируемые солями ванадия многокомпонентные конденсации динитрила малоновой кислоты в присутствии или без карбонильных соединений [102]. Исследования проводились с целью получения различных производных пиразола с антимикробной [103], ноотропной и анксиолитической активностью. Продукты конденсации 1,3-дикетонов с гидразином нашли применение также при получении новых комплексов галогенидов палладия с пиразольными лигандами [51].

Схема 9.



Электрохимическая конденсация гидразинов **24**, дикетонов **25** и  $\text{NH}_4\text{SCN}$  с использованием графитового анода и платинового катода приводит к 4-тиоциано-1*H*-пиразолу **26** (схема 8). При применении пиазинилгидразина в этой реакции выход пиразола **26** снижается до 48%. Умеренный выход (63%) пиразола **26** ( $R^1 = R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ) зафиксирован также в электрохимической реакции с использованием фенилгидразина и 1-фенил-1,3-бутандиона. Выходы продуктов реакции в остальных случаях были на уровне 78–94% [104].

Дитиометилденмалонитрилы **27** реагируют с фенилгидразином в этаноле с образованием 3-алкилсульфанилпиразолов **28** с выходами 74–82% (схема 9). Реакция проходит в течение 4–5 ч через стадии замещения одной из сульфанильных групп на гидразиновую и трансформацией промежуточного соединения **A** в **B**. В результате последующего 1,4-гидридного сдвига имин **B** изомеризуется в пиразол **28**. В реакции дитиоланилденмалонитрила **27** ( $R + R = \text{CH}_2\text{CH}_2$ ) с фенилгидразином  $\text{PhNHNH}_2$  в аналогичных условиях был выделен пиразол **29** (87%) [105]. В этом случае реакция,

вероятно, включает промежуточное образование пиразола **B** со свободной SH-группой при этильном фрагменте, который склонен к окислению с образованием дисульфидов. С целью изучения антибактериальной активности по отношению к золотистому стафилококку (ATCC9027), *Escherichia coli* (ATCC6538) и *Candida albicans* (ATCC10231) реакцией дисульфидов **27** с гидразинкарбодитиоатами ( $R^1 = \text{SMe, SBn}$ ) и карбодитиогидразидами  $\{R^1 = \text{NMe}_2, \text{SBn}_2, \text{N-(4-метилморфолинил)}_2, \text{N-[1-(4-MePh)-4-пиперазинил]}_2\}$  **30** синтезированы пиразолы **31** [106]. Некоторые из полученных соединений проявили антимикробную активность, сравнимую с активностью ципрофлоксацина.

Реакции конденсации гидразинов с тиоалкилзамещенными цианорганическими соединениями, приводящие к пиразолам, использовали при получении предшественников биологически активных гетероциклов. В получаемом конденсацией соединения **32** с гидразином пиразоле **33** (схема 10) [107] имеется первичная аминогруппа, что позволяет использовать этот гетероцикл в синтезе многочисленных оснований Шиффа, проявляющих антимикробную активность

Схема 10.

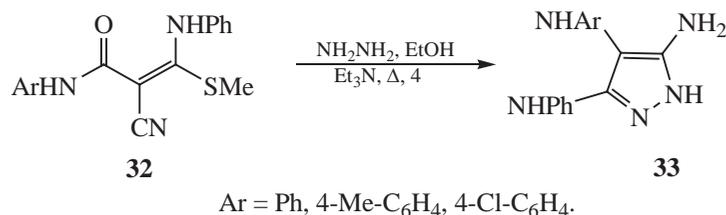
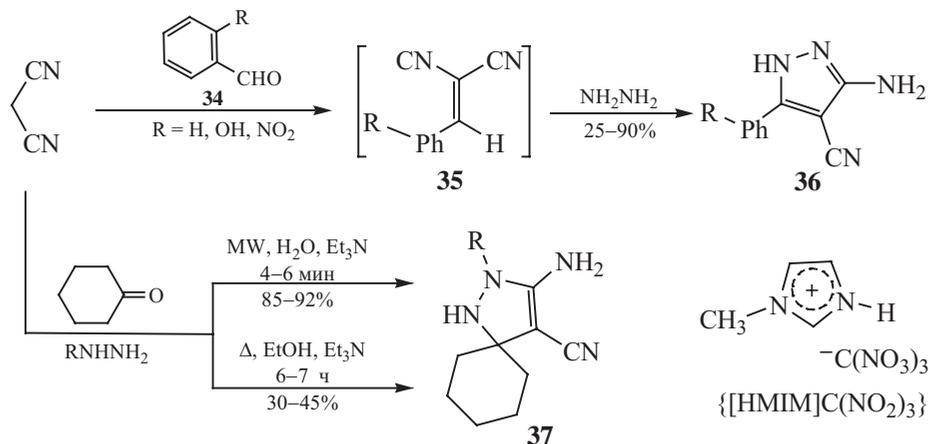


Схема 11.



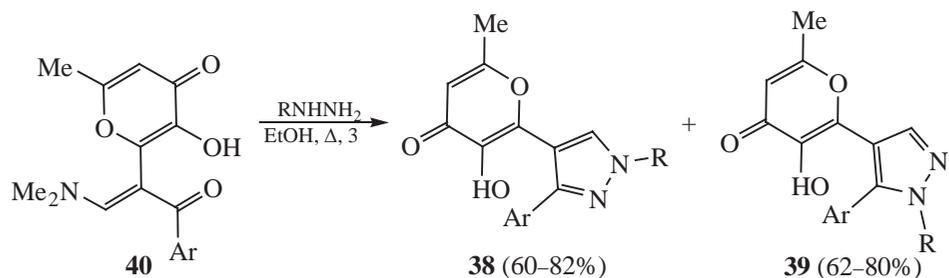
[108]. Такие соединения могут найти применение также при получении пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов [109], других конденсированных гетероциклов [110] или соединений медицинского назначения [111].

Мультикомпонентные реакции конденсации [112, 113], в том числе 1,3-дикарбонильных соединений, альдегидов (или кетонов) и гидразинов, эффективны при получении широкого набора производных пиразола, обладающих противомикробной активностью [114]. При конденсации по Кнёвенагелю малононитрила и альдегидов **34** первоначально образуются бензильденмалононитрилы **35** (схема 11). Последующее их взаимодействие с гидразином приводит к 5-арил-3-аминопиразол-4-карбонитрилам **36** как при микроволновом, так и обычном нагревании этой трехкомпонентной реакционной смеси. Микроволновое облучение реакционной смеси в триэтиламинe эффективнее (82–90%, 2–4 мин) конвекционного нагревания в этаноле в присутствии триэтиламина (25–55%, 3–4 ч). Аналогичные превращения с участием циклогексанона вместо бензальдегидов приводит к спироциклическим соединениям **37**. В этом случае применение микро-

волнового облучения также оказалось эффективнее обычного нагревания [115]. Применение в такой же многокомпонентной реакции малононитрила, арилальдегидов **34**, фенилгидразина и в качестве катализатора ионной жидкости [HMIM]C(NO<sub>2</sub>)<sub>3</sub> (тринитрометанид 1-метилимидазолия, 0.5 мол%) в отсутствие растворителя позволяет повысить выход пиразолов **36** до 91–97%. В этом случае конденсация проходит (10 мин) при комнатной температуре [116].

Пиразолы могут образоваться также в некоторых реакциях оксагетероциклов (пиранов [117], фуранов, тетрагидрофуранов) с гидразинами или гидразидами. Структура пиразолов **38** и **39**, образующихся в реакции енамина **40** с гидразинами, зависит от природы заместителя R гидразина. При взаимодействии енаминдикетона **40** с гидразином образуется смесь пиразолов **38** и **39** (схема 12). В случаях, когда в реакцию вводятся арил-(R = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) или *трет*-бутил- или сульфолангидразин, то образуются гетероциклы **39**. В случаях, когда R = Alk или 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, получены региоизомеры **38**. Эта некаталитическая реакция проходит при кипячении в этаноле. В случае использования

Схема 12.



Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = H, Me, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *t*-Bu,

гидрохлоридов гидразинов авторы добавляли триэтиламин [118].

Соотношение региоизомерных пиразолов **41** и **42**, образующихся в аналогичной реакции пиран-2-кар-

бонитрила **43** с фенилгидразином зависит от природы растворителя и температуры реакции. Если в реакции конденсации при  $-20^{\circ}\text{C}$  в метаноле гетероциклы **41** и **42** образуются в равных соотношениях, то при

Схема 13.

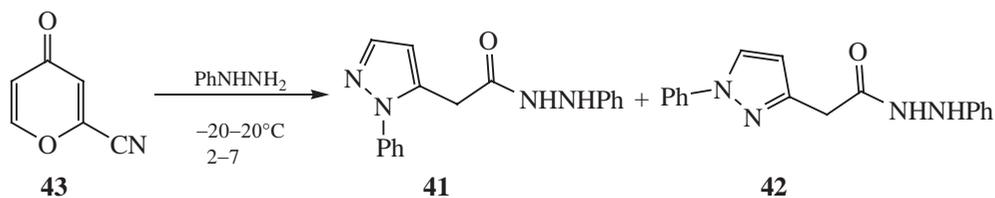


Схема 14.

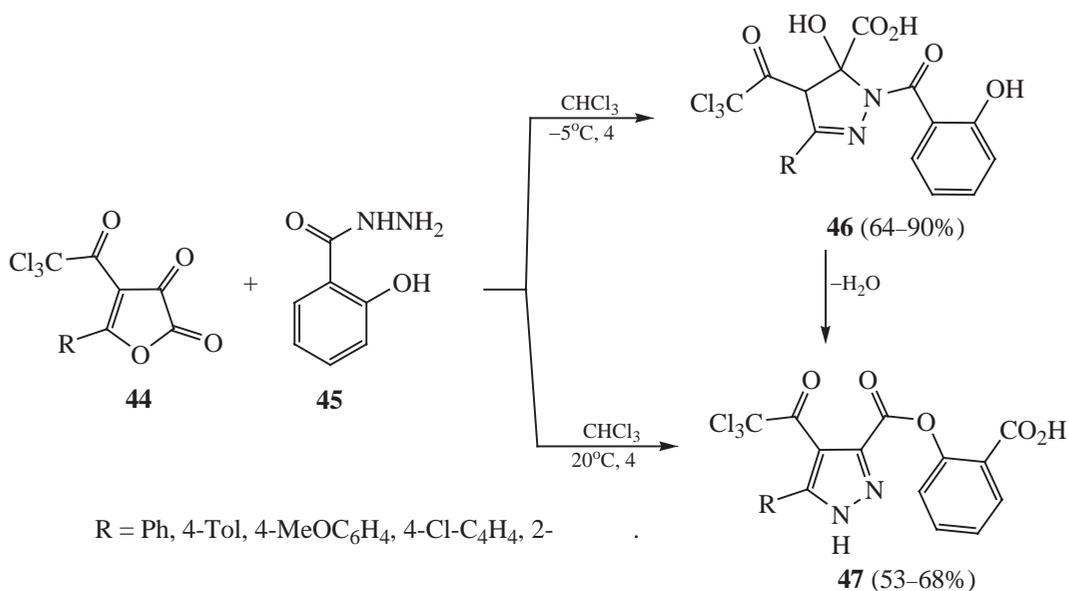
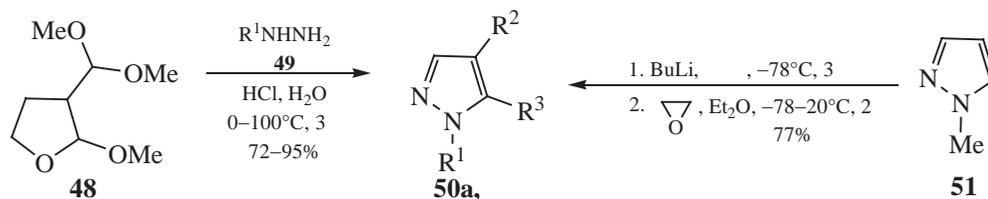


Схема 15.



комнатной температуре преобладает соединение **41** (**41:42** = 67:33). В этаноле при комнатной температуре эти гетероциклы образуются также в равных соотношениях, а в толуоле при этой же температуре значительно преобладает изомер **42** (**41:42** = 15:85). Выходы продуктов реакции колеблются в пределах 57–90% (схема 13) [119].

В реакции конденсации фурандионов **44** и гидразида салициловой кислоты **45** обнаружено влияние даже незначительного изменения температуры на степень насыщенности пиразола и локализацию салицилового фрагмента в пиразольном кольце. Проведение конденсации при температуре  $-5^\circ\text{C}$  способствует образованию дигидропиразола **46**, тогда как при повышении температуры до комнатной получены дидегидроаналоги **47**. Последние являются продуктами тандемных процессов элиминирования воды и миграции остатка салициловой кислоты в первоначально образовавшемся соединении **46** (схема 14) [120].

Удачное использование реакции конденсации производного фурана **48** с гидразинами **49** при построении пиразольного цикла описано в работе [121]. Относительно низкий выход (72%) пиразолов **50a** наблюдается при использовании в этой реакции метилгидразина. В остальных случаях пиразолы

**50a** ( $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH, } R^2 = \text{H}$ ) получены с выходами 87–95% (схема 15). Региоизомер **50b** ( $R^1 = \text{H, } R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) авторами данного исследования получен взаимодействием продукта литиирования пиразола **51** с окисью этилена в мягких условиях.

В реакции конденсации гидразинов **52** с 1,3-дикетонами **53** эффективным катализатором оказалась тетрафторборная кислота. Выходы пиразолов **54** в этих синтезах достаточно высокие, незначительное снижение (до 76%) продуктивности отмечается при конденсации гидразина **52** ( $R^1 = 4\text{-NO}_2$ ) и дикетона **53** ( $R^2 = \text{Cl}$ , схема 16). Подход успешно можно использовать и для конденсации дикетонс с гидразидом фурилкарбоновой кислоты (74–88%), пиридил- (81%), нафтилгидразином (90%). При конденсации гидразина **52** ( $R^1 = 4\text{-CF}_3$ ) с ацетоуксусным эфиром выход пиразола составил 70%. Ограничением этого подхода является то, что в этой реакции не удалось получить продукт конденсации 1,3-циклогександиона и 4-метоксифенилгидразина [122].

2.2.2. Образование пиразолов в реакции  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов с гидразинами и гидразидами. Эти подходы, наряду с решением задач выявления реакционной способности и структурных особенностей продуктов взаимодействия, используются также и при получении производных пиразола

Схема 16.

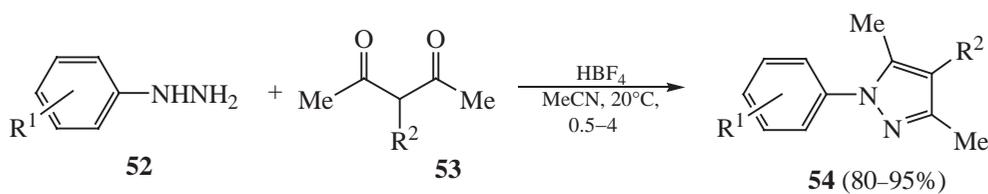
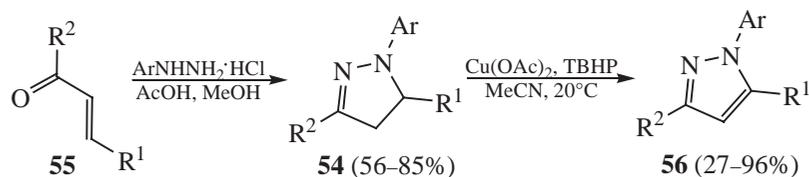
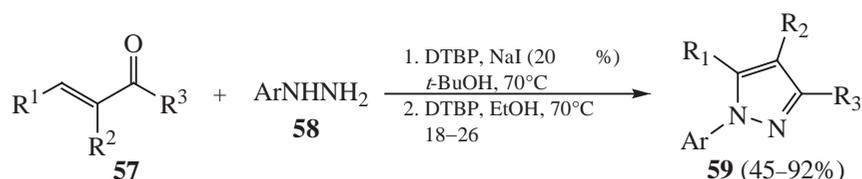


Схема 17.



Ar = Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh; R<sup>1</sup> = H, Ph; R<sup>2</sup> = Me, Ph, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-; R<sup>3</sup> = H, Me, Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-; R<sup>4</sup> = H, Me, Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-.

Схема 18.



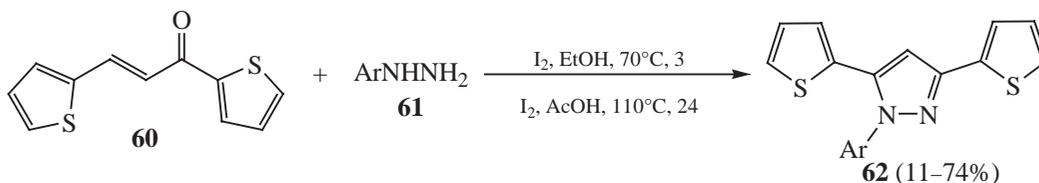
R<sup>1</sup> = Me, Ph, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4,5-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = H, Me, Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-; Ar = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-.

с целью исследования их противовоспалительной [123], анальгетической [124, 125], противораковой [126, 127] активности. В этих синтезах используются также енольные формы 1,3-дикетональдных соединений. В ряде случаев суммарная атомная масса заместителей при этих дикетонах значительно превышает молекулярный вес оенольного фрагмента [128].

Некоторые реакции проводятся с гидрохлоридом замещенного гидразина в спирте в присутствии карбоновых кислот. Дигидропиразолы **54**, получаемые конденсацией кетонов **55** с гидрохлоридами гидразинов в смеси метанола и ледяной уксусной кислоты, при последующем окислении *трет*-бутил-

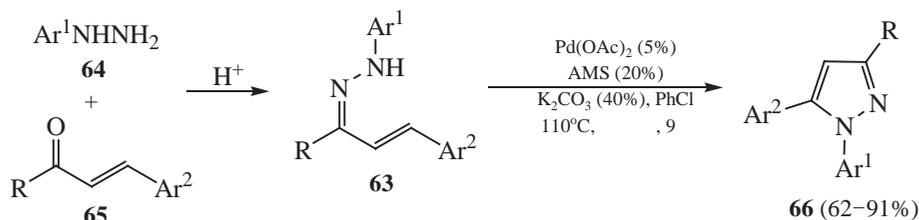
гидропероксидом (ТВНР) в присутствии ацетата меди образуют пиразолы **56** [129]. Выходы продуктов реакции окисления зависят от природы заместителя R<sup>2</sup>. В тех случаях, когда заместитель R<sup>2</sup> является производным пиридина или хинолина, пиразолы **56** получены с выходами 27–77%. Есть примеры применения молекулярного иода как окислителя дигидропиразола, образующегося при конденсации α,β-ненасыщенного кетональдного соединения с гидразинами, в пиразол [130]. Известен один пример образования 3,5-дифенилпиразола при конденсации дифенилпропена с гидразингидратом в присутствии серы S<sub>8</sub> [131].

Схема 19.



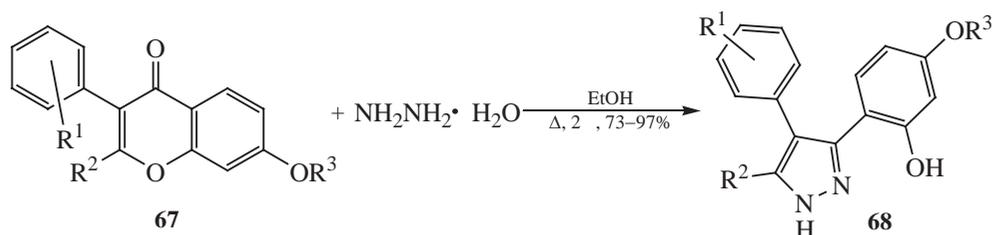
Ar = Ph, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

Схема 20.



$\text{R} = \text{Me}, \text{CF}_3$ ;  $\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-MeO-C}_6\text{H}_2$ ;  
 $\text{Ar}^2 = \text{Ph}, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-C}_6\text{H}_2$ .

Схема 21.



$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{CF}_3$ ;  $\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Bn}, \text{Me}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2, \text{MOM}, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, 2,6\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, \text{PhSO}_2$ .

Нагреванием смеси ненасыщенных кетонов **57** и гидразинов **58** (1.5 экв.) в присутствии NaI и ди-*трет*-бутилпероксида (ДТВП) (6 экв.) в смеси *t*-BuOH–EtOH (1:1) с последующим добавлением 2 экв. ДТВП через 16 ч получены пиразолы **59** (схема 18) [132].

С целью получения и дальнейшего изучения спектров абсорбции и эмиссии, реакцией кетона **60** с арилгидразидами **61** с последующей обработкой продуктов конденсации молекулярным иодом синтезированы пиразолы **62** (схема 19). При проведении реакции в этаноле выход динитропроизводного **62** оказался значительно ниже (18%), чем при нагревании в уксусной кислоте (70%). В то же время, реакция в этаноле позволяет синтезировать другие арилзамещенные пиразолы **62** с выходами 71–74%, тогда как при проведении реакции конденсации/циклизации в уксусной кислоте выходы этих гетероциклов не превышают 11–22% [133].

Арилгидразоны **63**, образующиеся в кислотно-катализируемой конденсации гидразинов **64** с ненасыщенными кетонами **65**, при нагревании с ацетатом палладия (5 мол%) в присутствии натриевой соли

9,10-антрахинон-2-сульфонокислоты (AMS) и карбоната калия превращаются в пиразолы **66** – продукты окислительной циклизации (схема 20). За исключением реакции, где используется арилгидразон **63** ( $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 3,4,5\text{-MeOC}_6\text{H}_2$ , 62%), выходы продуктов циклизации достигают 83–91% [134].

Описаны несколько реакций 4-алкокси- или 4-арилокси-3-енонов с гидразином, в которых происходит замещение алкокси- или арилоксигруппы при *sp*<sup>2</sup>-гибризованном углеродном атоме на атом азота, приводящие к пиразолам. Нагреванием производных хромена **67** с гидразингидратом в этаноле получены 3,4-диарилзамещенные пиразолы **68** с хорошими выходами (схема 21). Некоторые из синтезированных новых пиразолов **68** оказались сильнодействующими ингибиторами размножения золотистого стафилококка Ньюмана, минимальная ингибирующая концентрация которых ниже 1 мкг/мл [135].

Однореакторная циклоконденсация 4-метоксипроизводного трихлоргексена **69** с гидрохлоридом гидразина в спиртах ROH при обычном или микроволновом нагреве приводит к пиразолам **70** (схема 22). Выходы сравнимы в обоих методах,

Схема 22.

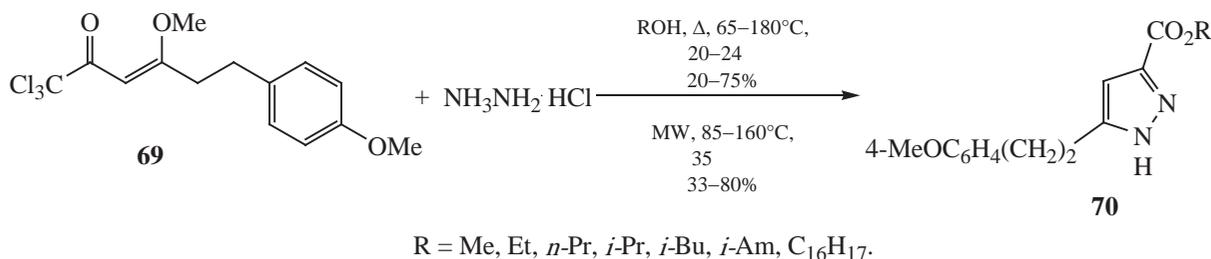
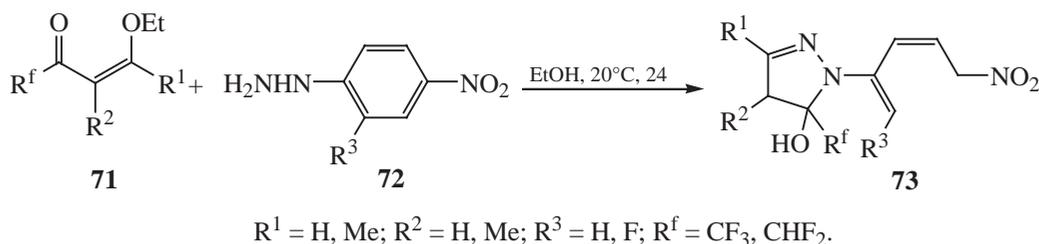


Схема 23.



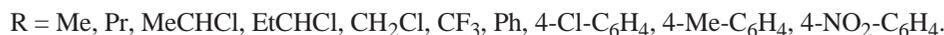
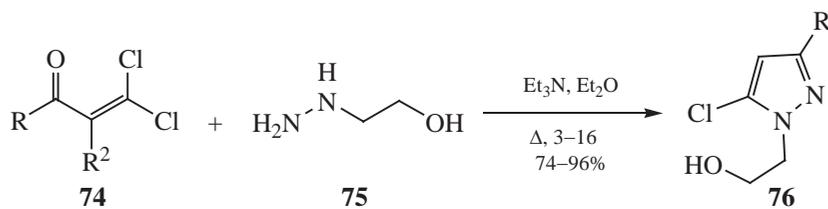
но при микроволновом нагреве реакция протекает быстрее. Некоторые из полученных гетероциклов проявляют антиоксидантную активность, сравнимую с активностью аскорбиновой кислоты. При увеличении длины цепи алкильной группы сложноэфирного фрагмента антиоксидантный потенциал молекулярной системы снижается [136]. Необходимо отметить, что и другие пиразолсодержащие соединения достаточно часто проявляют хорошую антиоксидантную активность [137].

В рамках исследования, проведенного с целью выявления активности по отношению к грамположительным бактериям, аналогичным взаимодействием кетоеноловых эфиров **71** с арилгидразинами **72** синтезированы дигидропиразолы **73** (схема 23). Выдерживание гетероцикла **73** в дихлорметане в при-

сутствии трифторуксусной кислоты способствует дегидратации в пиразол, который служит исходным субстратом для получения антибактериальных соединений (12 примеров) [138].

При взаимодействии 2,2-дихлорвинилкетонов **74** с гидроксиэтилгидразином **75** образуются 3-замещенные пиразолы **76** (схема 24). Выходы продуктов этой реакции во всех случаях хорошие (74–91%). Выход пиразола (96%), близкий к количественному, наблюдается в циклоконденсации нитрофенилзамещенного винилкетона **74** с гидразином **75**. Имеются неплохие прикладные аспекты гетероциклов **76**, которые в дальнейшем превращали в *N*-винилпиразолы и 3-алкилпиразолы, как перспективные блоки в органическом синтезе или в качестве мономеров при получении полимерных материалов [139].

Схема 24.



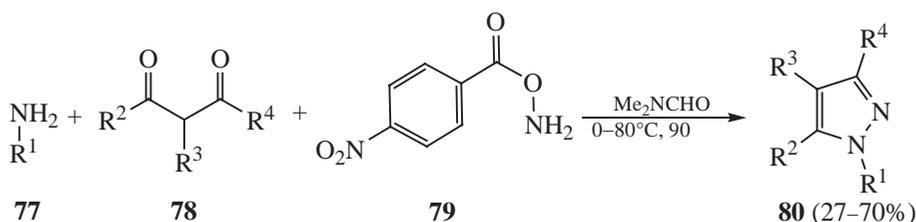
### 3. ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПИРАЗОЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ

**3.1. Реакции с участием аминов и 1,3-дикарбонильных соединений.** При получении пиразолов эффективно используются подходы с использованием многокомпонентных реакций [140]. Предложен метод получения N-алкил- или N-арилпиразолов из первичных алифатических или ароматических аминов без применения неорганических реагентов за короткое время и в мягких условиях. Трехкомпонентной реакцией алифатических или ароматических аминов **77**, 1,3-дикарбонильных соединений **78** и нитрогидроксамовой кислоты **79** получен ряд N-замещенных пиразолов **80** (схема 25). С производными анилина или 2-нафтиламина продукты реакции получены с выходами 47–70%, тогда как в случае алифатических аминов этот показатель существенно ниже и не превышает 20–45%. У этого подхода есть некоторые ограничения. При использовании в качестве амина 4-аминофенола ( $R = 4\text{-НОС}_6\text{H}_4$ ) или при введении в реакцию с алифатическими

аминами ди-*tert*-бутил- ( $R^1 = R^3 = \text{Me}_3\text{C}$ ) и дитрифторметилзамещенных ( $R^1 = R^3 = \text{CF}_3$ ) 1,3-дикетон пиразолы не образуются [141].

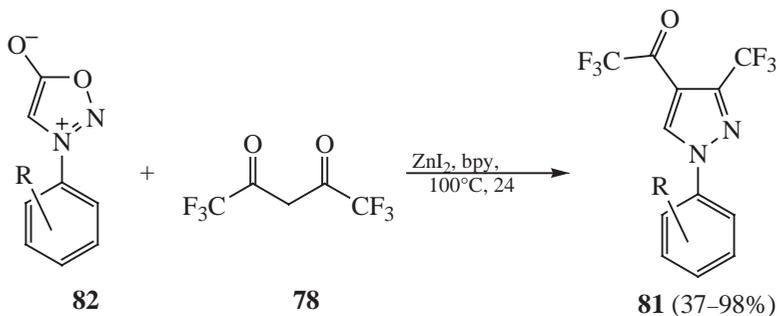
Пиразолы **81**, обремененные 3-трифторметил-4-трифторацетильными группами, получены при нагревании сиднонов **82** (2 экв.) с 1,3-дикетоном **78** в присутствии диодида цинка (15 мол%) и 2,2'-дипиридила (bpy, 30 мол%). Высокие выходы (79–98%) зафиксированы в случаях, когда в конденсации используются сидноны, у которых в *para*-положении ароматического фрагмента присутствует метильная, изопропилная, *tert*-бутильная группы, атом фтора в *ortho*-положении или N-бензилсиднон (схема 26). В большинстве примеров, когда при ароматическом фрагменте содержатся заместители с (*-I*)-эффектом, выходы не превышают 37–67%. При этом не наблюдается какой-либо корреляции выхода продукта реакции от природы заместителя в ароматическом фрагменте сиднона. В тех случаях, когда в реакции конденсации используются метиловый или этиловый эфир трифторацетоксусной кислоты, выходы пиразолов оказались низкими (17–23%) [142].

Схема 25.



$R^1 = \text{Alk, Ar}$ ;  $R^2 = \text{Me, Et, Me}_2\text{CHCH}_2, \text{Ph}$ ;  $R^3 = \text{H, Me, Et}$ ;  $R^4 = \text{Me, Et}$ .

Схема 26.



$R = \text{H, 3-Me, 4-Me, 3,5-Me, 4-}i\text{-Pr, 4-}i\text{-Bu, 4-MeO, 2-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br, 4-Br, 4-I, 2-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-MeO}_2\text{C, 4-CF}_3$ ;  $\text{RC}_6\text{H}_4 = \text{Bn, 1-}, 5\text{-Br-}, 3\text{-}, 2\text{-MeO}_2\text{C-}, 3\text{-}$ .

Схема 27.

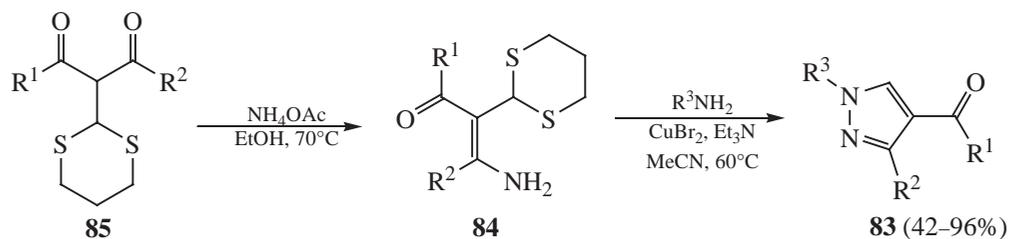
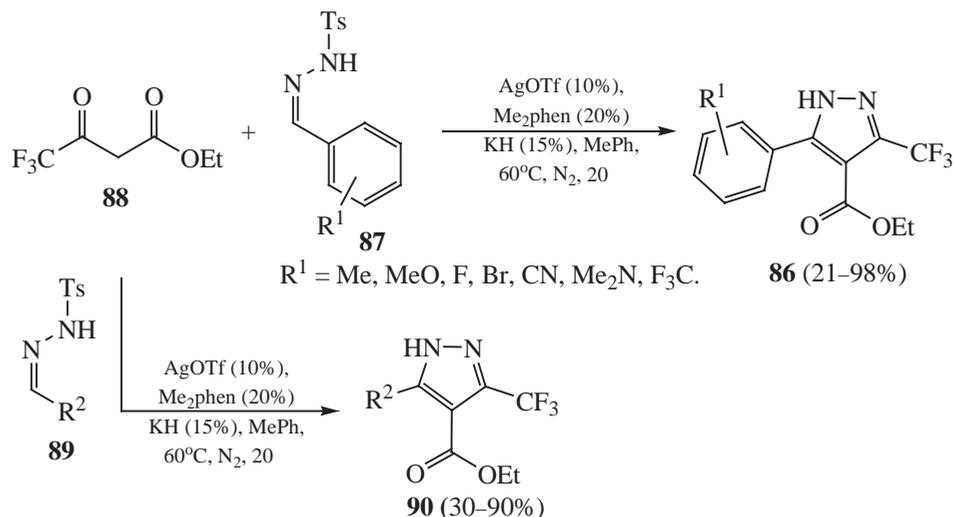


Схема 28.



Предложен новый метод, позволяющий синтезировать 1,3,4-тризамещенные пиразолы **83** из  $\alpha$ -(1,3-дитиан-2-ил) енаминкетонов **84**, получаемых из дикетонов **85**, и первичных аминов, реакция катализируется дибромидом меди (схема 27) [143]. Этот подход [4+1]-циклоконденсации с образованием N-арил-, N-бензил- и N-алкилпиразолов представляет собой альтернативу традиционным методам [3+2]-циклизации. В случае использования пропиламина ( $\text{R}^3 = \text{Pr}$ , 42%), бензиламина ( $\text{R}^3 = \text{Bn}$ , 59%) или когда при кетогруппе енамина **84** находится ароматический или гетероароматический заместитель ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$ , 47–56%;  $\text{R}^3 = \text{2-тиофенил}$ , 58%) наблюдается снижение выхода пиразолов **83**. В других случаях пиразолы **83** получены с выходами 64–96%.

Предложен также катализируемый серебром подход к синтезу 5-арил-3-трифторметилпиразолов **86** исходя из легкодоступных N-тозилгидразидов **87** и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата **88** (схема 28). В последовательных реакциях нуклеофильного присоединения, внутримолекулярной циклизации, отщепления и [1,5]-гидридного сдвига образуются пиразолы **86**. В обзорной статье [144], посвященной анализу решения проблем получения фторзамещенных производных пиразола, автор ограничился обсуждением механизма этого превращения. Возможности влияния различных заместителей на продуктивность этих реакций остались за пределами внимания. В работе [145] также обнаружено, что присутствие электроноакцепторных групп при атоме  $\text{C}^4$  ароматического фрагмента, таких как цианогруппа ( $\text{R}^1 = \text{4-NC}$ ) существенно (21%),

Схема 29.

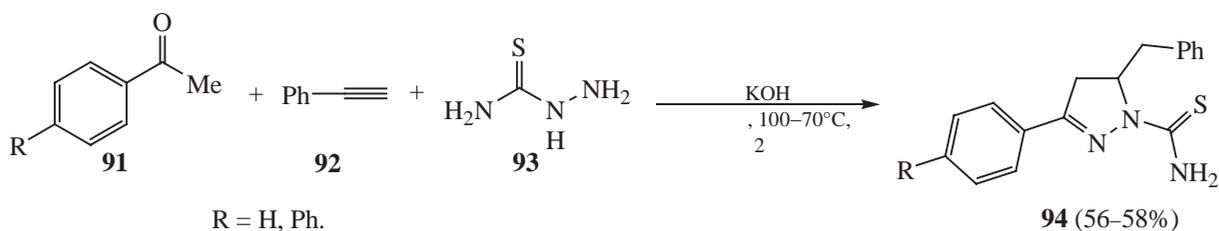
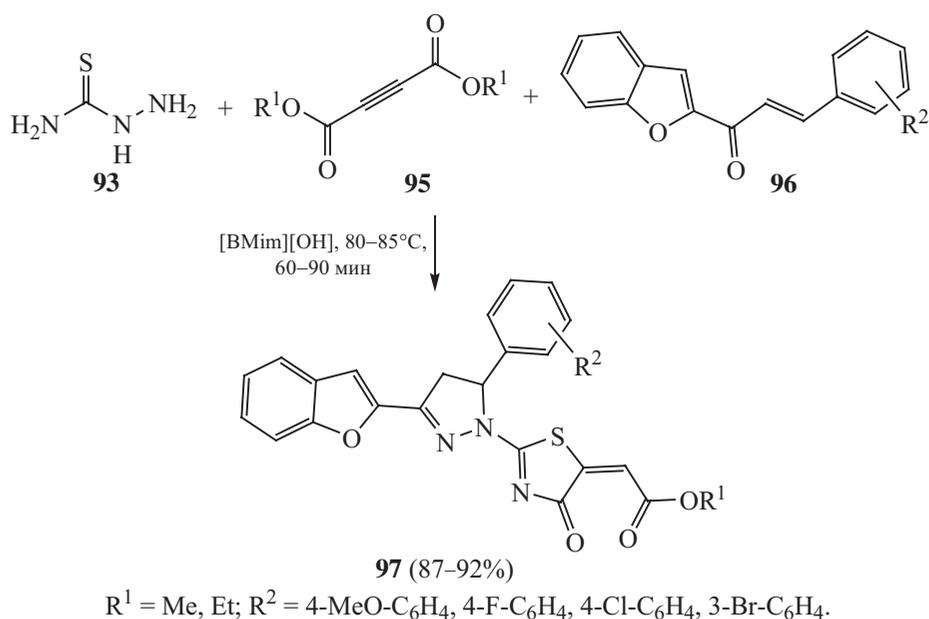


Схема 30.



атома фтора ( $R^1 = 4\text{-F}$ ) несколько (73%) снижает выход продукта циклизации **86**. В случае других заместителей  $R^1$  соединения **86** получены с выходами 88–98%. Использование N-арил- или N-(арил) этенилзамещенных тозилгидразидов **89** в этой реакции весьма эффективно для получения пиразолов **90** в случаях, когда  $R^2 = 2\text{-фурил, N-метил-3-индолил, PhCH=CH}_2$  (82–90%). Выходы гетероциклов **90** с другими заместителями  $R^2$  не превышают 30–62%.

**3.2. Синтез пиразолов из ацетиленов, кетонов и производных гидразина.** При получении замещенных пиразолов часто используются подходы с применением в качестве одной из компоненты реакции семи- и тиосемикарбазидов. Однореакторная трехкомпонентная конденсация ацетофенонов **91** с фенилацетиленом **92** и тиосемикарбазидом **93** завершается образованием 4,5-дигидропиразол-1-карботиоамидов **94** с удовлетворительными выходами (схема 29) [146].

Образующиеся в этих реакциях продукты интересны также тем, что карботиоамидная группа полученных соединений несет потенциал для наращивания на ней серосодержащего гетероцикла. Использование тиосемикарбазидов **93** в трехкомпонентной реакции конденсации эфиров ацетилендикарбоновой кислоты **95** и ненасыщенных кетонов **96** при нагревании в присутствии ионной жидкости [Bmim]OH приводит к полигетероциклам **97** с выходами 87–92% (схема 30). Соединения синтезированы с целью изучения их противоопухолевой активности [147].

Средство гидразинового фрагмента к кетогруппе и ацетиленовому звену в синтезах с использованием эфиров производных пропаргиловой кислоты настолько высоко, что в таких превращениях другие реакционноспособные центры не затрагиваются [148]. В поисковых исследованиях способа получения пиразолов с заложенным синтетическим

Схема 31.

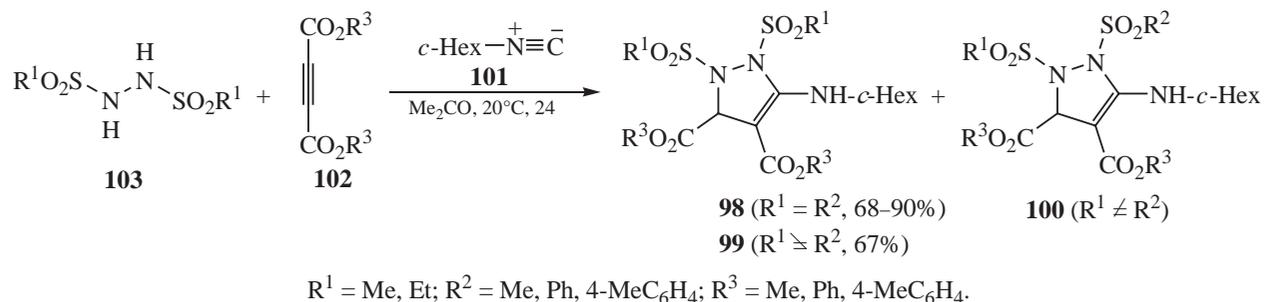


Схема 32.

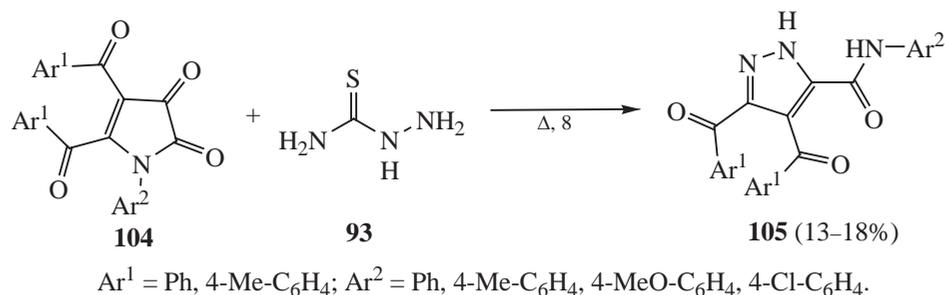
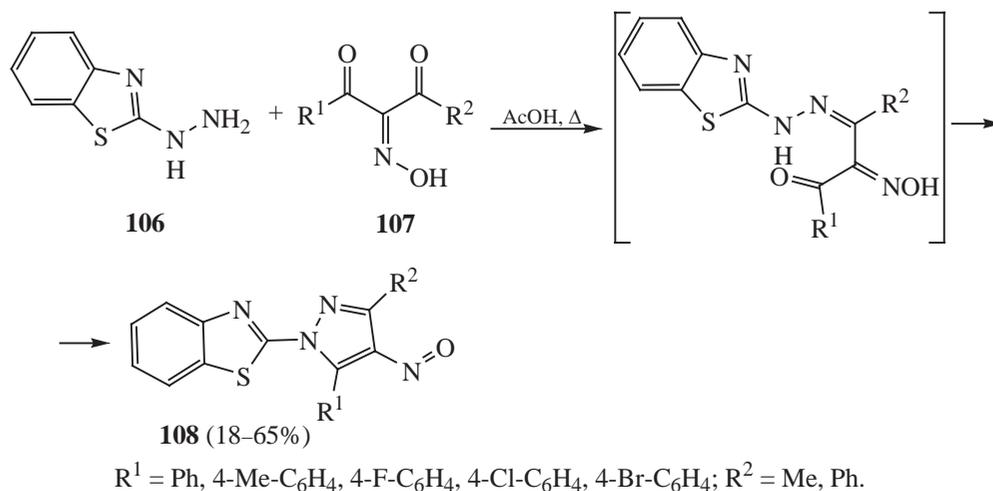


Схема 33.



и фармакологическим потенциалом синтезированы гетероциклы **98**, **99** и **100**. Трехкомпонентная реакция циклогексилизоцианида **101**, диалкиловых эфиров ацетилендикарбоновой кислоты **102**, симметричных и несимметричных 1,2-дисульфонилгидразинов **103** проводится при комнатной температуре. В случае несимметричных гидразидов образуются два региоизомерных пиразола **99** и **100** примерно в равных

соотношениях. Выпадающим из этого ряда примером оказалось образование единственного изомера **99** ( $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = \text{Me}, 67\%$ ). Второй региоизомер этой реакции – гетероцикл **100** с такими же заместителями отсутствует [149].

Кипячением пирролдионов **104** и тиосемикарбазида **93** в диоксане получены пиразолы **105** с низкими выходами. Применение в этих целях реак-

ции семикарбазида с пирролдионом **104** приводит к аналогичным результатам (схема 32) [150].

Циклоконденсацией 2-гидразинилбензотиазола **106** с 2-(гидроксиимино)-1,3-дикетонами **107** получены новые замещенные 1-(бензотиазол-2-ил)-4-нитрозопиразолы **108**. Удовлетворительные выходы продуктов реакции **108** наблюдаются в конденсации гидразина **106** с фенил- ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , 65%) и 4-фторфенил-замещенными ( $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R^2 = \text{Me}$ , 51%) дикетонами **107** (схема 33). В остальных случаях выходы продуктов конденсации не превышают 18–38% [151].

#### 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИДРАЗОНИЛХЛОРИДОВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ПИРАЗОЛОВ

Гидразонилгалогениды известны давно [152] и находят применение при реализации разнообразных синтетических подходов к получению азотсодержащих гетероциклических соединений. В настоящее время область использования синтетического потенциала гидразонилгалогенидов также достаточно широка. При взаимодействии продуктов их дегидрогалогенирования с производными изотого ангидрида могут быть получены 4-арил-1,3,4-бензотриазепиноны с высокими выходами [153].

Из более ранних синтезов азотсодержащих гетероциклов можно упомянуть образование пиразолов при взаимодействии продуктов дегидрогалогенирования гидразонилхлоридов с карбоалкоксиметиленфосфораном [154], пиразолинов при использовании

в качестве диполярфила активированных алкенов [155], 1,2,4-триазолов при использовании в этой реакции циклоприсоединения нитрилов в качестве диполярфила [156]. Последний подход может быть заменен альтернативным методом получения 1,2,4-триазолов через реакцию окислительного присоединения фенилгидразонов 1,4-дифенилазومتана или гидразонов арилальдегида к нитрилам в присутствии тиантрена (9,10-дитиаантрацен) [157]. При взаимодействии продуктов дегидрогалогенирования гидразонилхлоридов с 2-азидоакрилатами также образуются пиразолы [158]. Кипячением гидразонилхлоридов с фенилизотиоцианатом, ацетилизотиоцианатом, этоксикарбонилизотиоцианатом, сероуглеродом или цианамидом в сухом пиридине ранее получали производные пиразол-5-илтриадиазола или пиразол-5-ил-1,2,4-триазола [159].

Одним из условий при образовании пиразолов с участием гидразонилгалогенидов является наличие в реакционной смеси C=C диполярфила, который может быть внесен извне или генерируется в реакционной смеси. Образующийся при взаимодействии нингидрина **109** с малонитрилом продукт конденсации Кнёвенагеля **110** вступает в реакцию [2+3]-циклоприсоединения с *in situ* генерируемым из гидразонилхлорида **111** нитрилимином **112**, что приводит к спиросочлененным индандионпиразолам **113** с высокими выходами (схема 34) [160].

Наблюдается зависимость образования спиросочлененного пиразола от структурных особенностей

Схема 34.

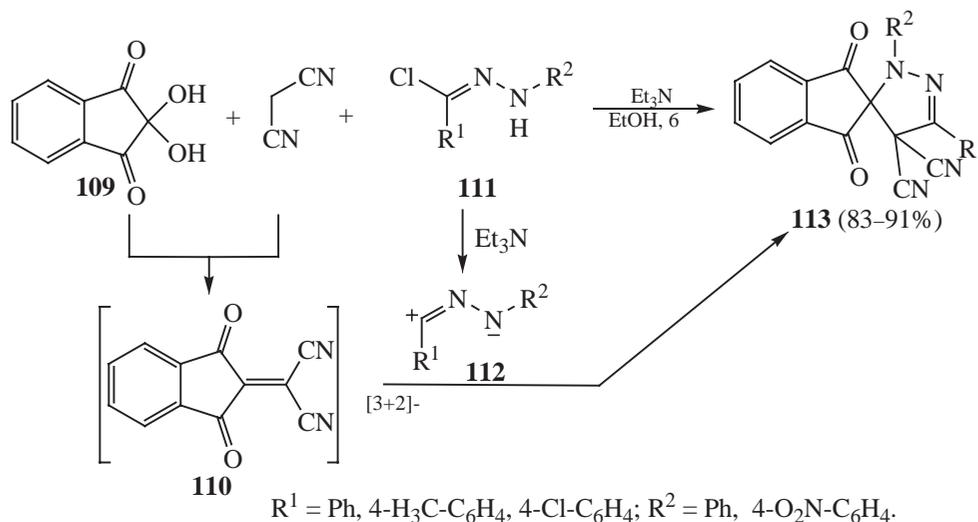
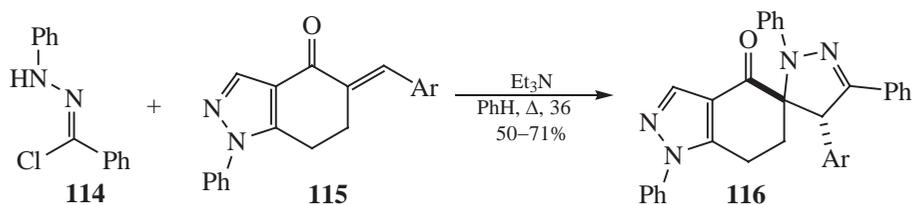
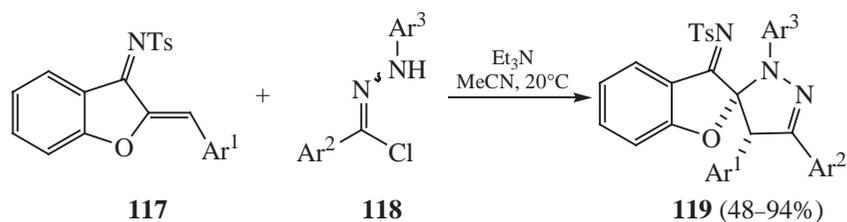


Схема 35.



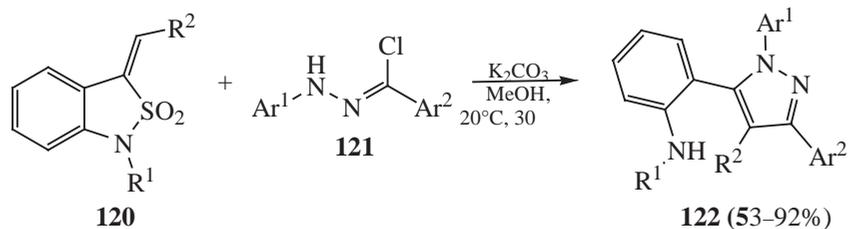
Ar = Ph, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeS-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>.

Схема 36.



Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>2</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CO<sub>2</sub>Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>3</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Схема 37.



R<sup>1</sup> = H, Me, Bn; R<sup>2</sup> = Ph, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2- ; Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>2</sup> = Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2- .

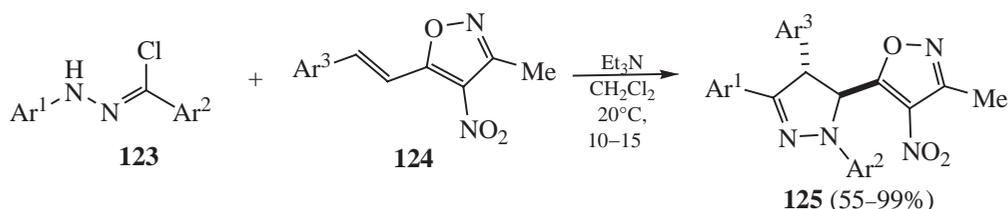
субстратов, обремененных экзоциклической двойной связью, используемых для достраивания на этом oleфиновом фрагменте пиразольного кольца. В реакциях нитрилиминов, генерируемых из гидразонилхлорида **114**, с арилидениндазолонами **115** в присутствии триэтиламина при кипячении в бензоле получены спироциклические соединения **116** (схема 35) [161].

Из азадиенов **117**, полученных из аурана, и нитрилиминов, генерируемых в мягких условиях из гидразонилхлоридов **118**, образуются спиросочлененные бензофуран-пиразолы **119**, обремененные

различными функциональными группами. Реакция [2+3]-циклоприсоединения проходит регио- и диастереоселективно, кислород-углеродные связи при этом не затрагиваются [162]. Раскрытия бензофуранового кольца авторы добились нагреванием (19 ч) гетероцикла **119** при 80°C (схема 36).

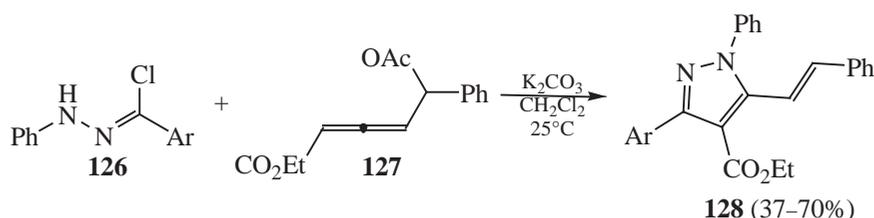
В реакциях бензосульфамид-3-ариллиденов **120** с гидразонилхлоридами **121** в присутствии карбоната калия хотя и имеется аналогичная экзоциклическая двойная связь, но спироуглеродный центр не образуется. В этом случае получены тетраарилзамещенные

Схема 38.



$\text{Ar}^1 = \text{Ph}, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-}, 2\text{-}$ ;  $\text{Ar}^2 = \text{Ph}, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2,4,6\text{-Me-C}_6\text{H}_2$ ;  $\text{Ar}^3 = \text{Ph}, 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 3\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, 3\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ .

Схема 39.



$\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-4-F-C}_6\text{H}_3, 2\text{-Bn-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-MeO-C}_6\text{H}_3, 3,4,5\text{-MeO-C}_6\text{H}_2$ .

пиразолы **122**. Многостадийный процесс проходит как 1,3-диполярное циклоприсоединение/экструзия  $\text{SO}_2$ . В реакции бензосультама **120** с гидразонилхлоридом **121** ( $\text{Ar}^2 = 2$ -тиенил) выход продукта реакции **122** снижается до 53% (схема 37). При этом диастереоселективность (*dr*) всех превращений сохраняется на уровне 20:1. Ограничением метода является то, что в случае использования в реакции гидразонилхлоридов **121** с нитро- или трифторметильными заместителями при ароматическом фрагменте ( $\text{Ar}^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$  или  $4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ ) продукты реакции не образуются [163].

Аналогичное 1,3-диполярное циклоприсоединение нитриллиминов, *in situ* генерируемых в присутствии триэтиламина из гидразонилхлоридов **123**, к 1,2-диарилэтиленам **124** приводит к изооксазол- и триарилзамещенным пиразолам **125**. Относительно низкий выход (55%) наблюдается в случае гидразонилхлорида **123** ( $\text{Ar}^1 = 3\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ). В остальных реакциях выходы достигают 70–99% (схема 38) [164].

В реакции циклоприсоединения нитриллиминов, также *in situ* генерируемых в присутствии карбоната калия из гидразонилхлоридов **126**, к аллену **127** по-

лучены пиразолы **128** (схема 39). Ацетоксигруппа аллена в этой реакции отщепляется. Низкий выход (37%) наблюдается в случае триметоксифенилзамещенного гидразонилхлорида **126** ( $\text{Ar} = 3,4,5$ -три- $\text{MeO}$ ), а в случае нитрофенильного аналога ( $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) в реакционной смеси обнаруживаются только следовые количества пиразола **128** [165].

Существенного увеличения выхода продуктов реакции в некоторых примерах можно добиться при использовании каталитических количеств оксида серебра в этом циклоприсоединении. Реакция проходит с различной региоселективностью, выходы пиразолов **128** достигают 66–95% (схема 40). Но и в этом случае есть примеры образования продуктов реакции с невысокими выходами. Природа заместителей в исходных соединениях существенно влияет на выход гетероциклов **128** ( $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ , 43%;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ , 52%;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2\text{-нафтил}$ , 50%;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2\text{-фурил}$ , 40%;  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ph}, \text{R}^3 = 2\text{-тиенил}$ , 31%). Полученные в этом исследовании циклоаддукты **128** продемонстрировали обнадеживающие результаты биологической активности в пред-

Схема 40.

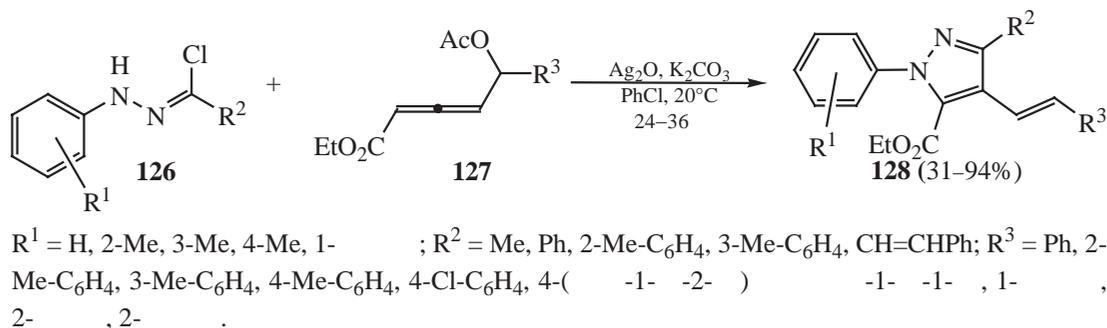
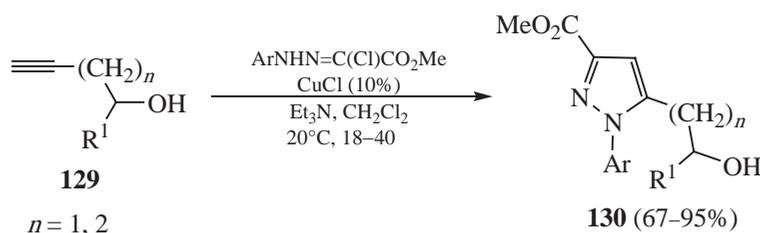


Схема 41.



$R^1 = \text{H, Me; Ar = Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-NC-C}_6\text{H}_4, 2\text{-F-C}_6\text{H}_4.$

варительных эксперимента по отношению к линии раковых клеток [166].

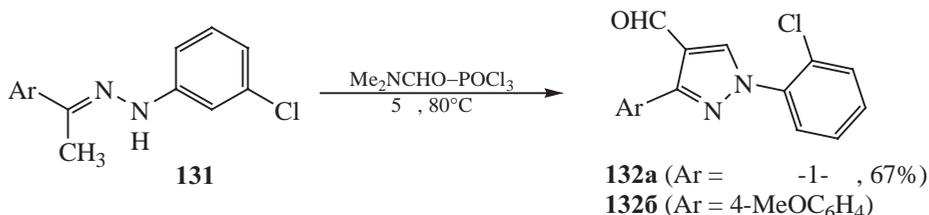
Гетероциклы пиразольного строения могут быть получены при взаимодействии нитриллиминов с замещенными ацетиленами [167]. Взаимодействием гидразонилхлоридов с гомопропаргиловыми спиртами в присутствии каталитических количеств  $\text{CuCl}$  осуществлен региоселективный синтез 5-гидроксиэтилпиразолов. Несмотря на известную низкую реакционную способность гомопропаргиловых спиртов **129** в реакции с гидразонилхлоридами, в данном случае пиразолы **130** получены с хорошими выходами (схема 41). Нужно отметить также мягкие условия реакции. Существенное снижение

выхода (до 67–69%) в некоторых случаях происходит из-за образования значительного количества (12–15%) побочного продукта диинового строения  $R^1\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{OH})R^1$  [168].

## 5. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОВ РЕАКЦИЕЙ ГИДРАЗОНОВ С ФОРМАМИДОМ

При получении пиразолкарбальдегидов часто используется известная реакция гидразонов с формамидом [169]. Формамид вначале смешивают с  $\text{POCl}_3$  и к полученной смеси добавляют соответствующий гидразон [170]. В реакции конденсации гидразона **131** со смесью формамида и  $\text{POCl}_3$  получен пиразол **132a** (схема 42). Наличие карбальдегидной

Схема 42.



группы в диарилзамещенном пиразоле **132a** делает это соединение привлекательным синтоном для получения  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов [171]. Наличие альдегидной группы при пиразоле открывает широкие возможности для превращения ее в карбонитрильную [172], использования при получении порфириновых лигандов в производстве пористых материалов (синтез металлоорганических каркасов) [173], других замещенных пиразолов, которые могут проявить противотуберкулезную активность [174, 175], или же из пиразолилальдегидов можно синтезировать оксазолилзамещенные пиразолы [176]. Пиразолкарбальдегид **132b** (где Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) использовали также как ключевое соединение при получении полигетероциклов [177].

## 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение имеющихся к настоящему времени методов синтеза пиразолов позволяет получать эти соединения различной степени гидрогенизации и региолокализацией заместителей в гетероциклическом кольце, а также функциональных групп в боковой цепи. Достигнуты определенные успехи в синтезе пиразолов, спиро-сочлененных с карбо- или гетероциклами. Среди синтезированных пиразолов обнаружены представители с высокой биологической активностью, перспективные селективные экстрагенты металлов, лиганды для получения металлокомплексов. Поэтому исследования, направленные на расширение круга новых соединений этого ряда, весьма актуальны.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами», государственное задание (номер госрегистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hu X., Huang Y., Fu X., Li X. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 644. doi 10.1007/s10593-019-02510-9
- Ramachandran K., Anbarasan P. // Synlett. 2023. Vol. 34. P. 868. doi 10.1055/a-1970-8537
- Кобелевская В.А., Попов А.В., Левковская Г.Г., Рудякова Е.В., Розенцвейг И.Б. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. С. 1493; Kobelevskaya V.A., Popov A.V., Levkovskaya G.G., Rudyakova E.V., Rozentsveig I.B. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 1505. doi 10.1134/S1070428018100111
- Ефремова И.Е., Серебрянникова А.В., Лапшина Л.В., Гуржий В.В., Рябин А.Е. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 902; Efremova I.E., Serebryannikova A.V., Lapshina L.V., Gurzhiy V.V., Ryabin A.E. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 902. doi 10.1007/s10593-019-02556-9
- Голованов А.А., Один И.С., Вологжанина А.В., Воронова Э.Д., Аношина О.С., Бекин В.В. // ЖОрХ. 2017. Т. 53. С. 1629; Golovanov A.A., Odin I.S., Vologzhanina A.V., Voronova E.D., Anoshina O.S., Bekin V.V. // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. P. 1664. doi 10.1134/S1070428017110082
- Далингер А.И., Медведько А.В., Балалаева А.И., Вацадзе И.А., Далингер И.Л., Вацадзе С.З. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 180; Dalinger A.I., Medved'ko A.V., Balalaeva A.I., Vatsadze I.A., Dalinger I.L., Vatsadze S.Z. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 180. doi 10.1007/s10593-020-02643-2
- Осянин В., Осипов Д.В., Корженко К.С., Демидов О.П., Климошкин Ю.Н. // ХГС. 2021. Т. 57. С. 305; Osyaniy V., Osipov D.V., Korzhenko K.S., Demidov O.P., Klimochkin Y.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 305. doi 10.1007/s10593-021-02908-4
- Zhang X., Qiu D.-X., Qiu W.-T., Wang H.-R., Zhao Z.-W., Yu H.-F., Che G.-B. // Tetrahedron. 2023. Vol. 134. Article ID 133305. doi 10.1016/j.tet.2023.133305
- Петко К.И., Филатов А.А. // ХГС. 2021. Т. 57. С. 666; Petko K.I., Filatov A.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 666. doi 10.1007/s10593-021-02965-9
- Punia S., Verma V., Kumar D., Kumar A., Deswal L., Parshad M. // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 2832. doi 10.1080/00397911.2021.1953532
- Халиуллин Ф.А., Клен Э.Е., Макарова Н.Н., Шепилова С.О., Байкова И.П. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 1213; Khamliullin F.A., Klen E.E., Makarova N.N., Shepilova S.O., Baikova I.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 1213. doi 10.1007/s10593-020-02800-7

12. *Akhmadiev H.C., Ameta K.L., Akhmetova V.R.* // ХГС. 2023. Т. 59. С. 5; *Akhmadiev N.S., Ameta K.L., Akhmetova V.R.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2023. Vol. 59. P. 5. doi 10.1007/s10593-023-03156-4
13. *Dong F., Wang X.-S.* // Heterocycl. Commun. 2016. Vol. 22. P. 307. doi: 10.1515/hc-2016-0116
14. *Janin Y.L.* // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. P. 3924. doi 10.1021/cr200427q
15. *Ворожцов Н.О., Яровая О.И., Рознятовский В.А., Тарасевич Б.Н., Козловская Ю.А., Петкова А.И., Слита А.В., Синегубова Е.О., Зарубаев В.В., Салахутдинов Н.Ф., Белоглазкина Е.К.* // ХГС. 2021. Т. 57. С. 432; *Vorozhtsov N.O., Yarovaya O.I., Roznyatovskii V.A., Tarasevich B.N., Kozlovskaya Y.A., Petkova A.I., Slita A.V., Sinegubova E.O., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F., Beloglazkina E.K.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 432. doi 10.1007/s10593-021-02921-7
16. *Бажин Д.Н., Кудякова Ю.С., Оноприенко А.Я., Слепухин П.А., Бургарт Ю.В., Салютин В.И.* // ХГС. 2017. Т. 53. С. 1324; *Vazhin D.N., Kudyakova Y.S., Onoprienko A.Ya., Slepukhin P.A., Burgart Y.V., Saloutin V.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 1324. doi 10.1007/s10593-018-2214-1
17. *Ravindar L., Hasbullah S.A., Rakesh K.P., Hassan N.I.* // Eur. J. Pharm. Sci. 2023. Vol. 183. Article ID 106365. doi 10.1016/j.ejps.2022.106365
18. *Bayrak C.* // Bioorg. Chem. 2022. Vol. 128. Article ID 106086. doi 10.1016/j.bioorg.2022.106086
19. *Варгафтик М.Н., Неведов С.Е.* // ЖКХ. 2021. Т. 47. С. 613; *Vargaftik M.N., Nefedov S.E.* // Russ. J. Coord. Chem. 2021. Vol. 47. P. 679. doi 10.1134/S1070328421100079
20. *Kumar V., Kaur K., Gupta G.K., Sharma A.K.* // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 69. P. 735. doi 10.1016/j.ejmech.2013.08.053
21. *Ansari A., Ali A., Asif M., Shamsuzzaman.* // New J. Chem. 2017. Vol. 41. P. 16. doi 10.1039/C6NJ03181A
22. *Zhang Y., Chan S., He R., Liu Y., Song X., Tu Z.-C., Ren X., Zhou Y., Zhang Z., Wang Z., Zhou F., Ding K.* // Eur. J. Med. Chem. 2022. Vol. 244. Article ID 114862. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114862
23. *Alam J., Alam O., Alam P., Naim M.J.* // Int. J. Pharma Sci. Res. 2015. Vol. 6. P. 1433. <http://www.ijpsr.info/docs/IJPSR15-06-12-007.pdf>
24. *Keri R.S., Chand K., Ramakrishnappa T., Nagaraja B.M.* // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2015. Vol. 348. P. 299. doi 10.1016/j.fluchem.2016.08.012
25. *Xu Z., Gao C., Ren Q.-C., Song X.-F., Feng L.-S., Lv Z.-S.* // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 139. P. 429. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.059
26. *Ganesh A.* // Int. J. Pharm. Bio. Sci. 2013. Vol. 4. P. 727.
27. *Silva V.L.M., Elguero J., Silva A.M.S.* // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 156. P. 394. doi 10.1016/j.ejmech.2018.07.007
28. *Küçükgülzel Ş.G., Şenkardeş S.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 786. doi 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
29. *Костин Р.К., Маршавин А.С.* // ХГС. 2021. Т. 57. С. 1061; *Kostin R.K., Marshavin A.S.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 1061. doi 10.1007/s10593-021-03025-y
30. *Ахмадиев Н.С., Ахметова В.Р., Бойко Т.Ф., Ибрагимов А.Г.* // ХГС. 2018. Т. 54. С. 344; *Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boiko T.F., Ibragimov A.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. P. 344. doi 10.1007/s10593-018-2271-5
31. *Malysheva S., Kuimov V., Belovezhets L., Belogorlova N., Borovskaya M., Borovskii G.* // Bioorg. Chem. 2023. Vol. 132. Article ID 106363. doi 10.1016/j.bioorg.2023.106363
32. *Verma R., Verma S.K., Rakesh K.P., Girish Y.R., Ashrafzadeh M., Sharath Kumar K.S., Rangappa K.S.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 212. Article ID 113134. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113134
33. *Li M.-M., Huang H., Pu Y., Tian W., Deng Y., Lu J.* // Eur. J. Med. Chem. 2022. Vol. 243. Article ID 114739. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114739
34. *De A., Sarkar S., Majee A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 410. doi 10.1007/s10593-021-02917-3
35. *Vahora M.S., Boruah J.J., Das S.P.* // Russ. J. Org. Chem. 2023. Vol. 59. P. 846. doi 10.1134/S1070428023050160
36. *Lin T., Li J., Liu L., Li Y., Jiang H., Chen K., Xu P., Luo C., Zhou B.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 215. Article ID 113281. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113281
37. *Hassan G.S., Georgey H.H., Mohammed E.Z., George R.F., Mahmoud W.R., Omar F.A.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 218. Article ID 113389. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113389
38. *Anil D., Caykoylu E.U., Sanli F., Gambacorta N., Karatas O.F., Nicolotti O., Algul O., Burmaoglu S.* // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2021. Vol. 354. Article ID 2100225. doi 10.1002/ardp.202100225
39. *Bennani F.E., Doudach L., Karrouchi K., El rhayam Y., Rudd C.E., Ansar M., Faouzi M.E.A.* // Heliyon. 2022. Vol. 8. Article ID e10003. doi 10.1016/j.heliyon.2022.e10003
40. *Madhu G., Sudhakar M., Santosh Kumar K., Rajashekher Reddy G., Sravani A., Ramakrishna K., Prasad Rao Ch.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 2421. doi 10.1134/S1070363217100243
41. *Kaur G., Utreja D., Jain N., Dhillon N.K.* // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 113. doi 10.1134/S1070428020010182
42. *Jo J., Lee D., Park Y.H., Choi H., Han J., Park D.H., Choi Y.-K., Kwak J., Yang M.-K., Yoo J.-W., Moon H.R., Geum D., Kang K.S., Yun H.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 217. Article ID 113325. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113325
43. *Yu B., Zhao B., Hao Z., Chen L., Cao L., Guo X., Zhang N., Yang D., Tang L., Fan Z.* // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 214. Article ID 113230. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113230

44. Si W.-J., Wang X.-B., Chen M., Wang M.-Q., Lua A.-M., Yang C.-L. // *New J. Chem.* 2019. Vol. 43. P. 3000. doi 10.1039/c8nj05150j
45. Kumar G., Krishna V.S., Sriram D., Jachak S.M. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2020. Vol. 353. Article ID 2000077. doi 10.1002/ardp.202000077
46. Jasani M., Patel L. // *Results in Chem.* 2023. Vol. 5. Article ID 100739. doi 10.1016/j.rechem.2022.100739
47. Leśniak R.K., Nichols R.J., Schonemann M., Zhao J., Gajera C.R., Lam G., Nguyen K.C., Langston J.W., Smith M., Montine T.J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 242. Article ID 114693. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114693
48. Gorecki L., Muthna D., Merdita S., Andrs M., Kucera T., Havelek R., Muckova L., Kobrlova T., Soukup J., Krupa P., Prchal L., Soukup O., Roh J., Rezacova M., Korabecny J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 240. Article ID 114580. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114580
49. Харанеко А.О., Пехтерева Т.М., Харанеко О.И. // *ЖОрХ.* 2022. Т. 58. С. 406; Kharaneko A.O., Pekhtereva T.M., Kharaneko O.I. // *Russ. J. Org. Chem.* 2022. Vol. 58. P. 499. doi 10.1134/S1070428022040054
50. Ayman R., Abusaif M.S., Radwan A.M., Elmetwally A.M., Ragab A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 249. Article ID 115138. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115138
51. Liebing P., Edelmann F.T. // *Helv. Chim. Acta.* 2020. Vol. 103. Article ID e2000148. doi 10.1002/hlca.202000148
52. Petrov P.A., Laricheva Y.A., Sukhikh T.S., Sokolov M.N. // *New J. Chem.* 2021. Vol. 45. P. 7047. doi 10.1039/D1NJ00195G
53. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В., Колесник И.А., Зверева Т.Д., Жуковская Н.А., Левковская Г.Г., Розенцвейг И.Б. // *ЖОрХ.* 2017. Vol. 53. С. 246; Potkin V.I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Kolesnik I.A., Zvereva T.D., Zhukovskaya N.A., Levkovskaya G.G., Rozentsveig I.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. P. 240. doi 10.1134/S1070428017020178
54. Jozak T., Zabel D., Schubert A., Sun Y., Thiel W.R. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. P. 5135. doi 10.1002/ejic.201000802
55. Smith J.A., Wilson K.B., Sonstrom R.E., Kelleher P.J., Welch K.D., Pert E.K., Westendorff K.S., Dickie D.A., Wang X., Pate B.H., Harman W.D. // *Nature.* 2020. Vol. 581. P. 288. doi 10.1038/s41586-020-2268-y
56. Moradi R., Ziarani G.M., Badiei A. // *Res. Chem. Intermed.* 2023. Vol. 49. P. 1427. doi 10.1007/s11164-022-04900-9
57. Yuea Y., Xiea Z., Chua Y., Shi W. // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. P. 866. doi 10.1134/S1070428019060186
58. Wei K., Deng Z., Liu Y., Kang M., Liu P., Yang X., Pei M., Zhang G. // *J. Photochem. Photobiol. A.* 2023. Vol. 437. Article ID 114470. doi 10.1016/j.jphotochem.2022.114470
59. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М. // *ЖОХ.* 2023. Т. 93. С. 768; Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93. P. 1115. doi 10.1134/S1070363223050110
60. Леснов А.Е. // *Изв. вузов. Хим. хим. техн.* 2019. Т. 62. С. 15; Lesnov A.E. // *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. Vol. 62. P. 15. doi 10.6060/ivkkt201962fp.5775
61. David E., Thirumoorthy K., Palanisami N. // *Mater. Chem. Front.* 2021. Vol. 5. P. 8290. doi 10.1039/d1qm01022k
62. Vafae A., Davoodnia A., Nakhaei A., Yadegarian S., Nejatianfar M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. P. 273. doi 10.1134/S1070363221020158
63. Шаталов Г.В., Лавлинская М.С., Пахомова О.А., Мокишина Н.Я., Кузнецов В.А. // *ЖПХ.* 2016. Т. 89. С. 112; Shatalov G.V., Lavlinskaya M.S., Pakhomova O.A., Mokshina N.Ya., Kuznetsov V.A. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2016. Vol. 89. P. 140. doi 10.1134/S1070427216010225
64. Шаглаева Н.С., Баяндин В.В., Султангареев Р.Г., Вакульская Т.И., Хуцишвили С.С., Орхокова Е.А., Прозорова Г.Ф. // *ЖПХ.* 2013. Т. 86. С. 1623; Shaglaeva N.S., Bayandin V.V., Sultangareev R.G., Vakul'skaya T.I., Khutsishvili S.S., Orkhokova E.A., Prozorova G. F. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2013. Vol. 86. P. 1576. doi 10.1134/S1070427213100169
65. Wang J., Lv R., Jiang L., Song S., Wang K., Zhang Q. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2022. Vol. 58. P. 493. doi 10.1007/s10593-022-03118-2
66. Левашова Е.Ю., Жуковский Д.Д., Дарьин Д.В., Красавин М.Ю. // *ХГС.* 2020. Т. 56. С. 806; Levashova E.Yu., Zhukovsky D.D., Dar'in D.V., Krasavin M.Yu. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020. Vol. 56. P. 806. doi 10.1007/s10593-020-02735-z
67. Goulioukina N.S., Makukhin N.N., Beletskaya I.P. // *Russ. Chem. Rev.* 2016. Vol. 85. P. 667. doi 10.1070/RCR4579
68. Zou X., Zheng L., Zhuo X., Zhong Y., Wu Y., Yang B., He Q., Guo W. // *J. Org. Chem.* 2023. Vol. 88. P. 2190. doi 10.1021/acs.joc.2c02610
69. Назаров М.А., Толмачева И.А., Ерошенко Д.В., Майорова О.А., Дмитриев М.В., Гришко В.В. // *ХГС.* 2020. Т. 56. С. 1321; Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Eroshenko D.V., Maiorova O.A., Dmitriev M.V., Grishko V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2020. Vol. 56. P. 1321. doi 10.1007/s10593-020-02817-y
70. Wuzhong Z., Yulai H., Xiaoping W., Jiixin L., Danfeng H., Kehu W. // *Chin. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 39. P. 1396. doi 10.6023/cjoc201811039
71. Маркитанов Ю.Н., Тимошенко В.М. // *ХГС.* 2021. Т. 57. С. 1149; Markitanov Y.N., Timoshenko V.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021. Vol. 57. P. 1149. doi 10.1007/s10593-021-03035-w
72. Huan X., Wang Y., Peng X., Xie S., He Q., Zhang X., Lan L., Yang C. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 236. Article ID 114309. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114309

73. Быкова Л.С., Кочнев И.А., Барков А.Ю., Зимницкий Н.С., Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я. // ХГС. 2022. Т. 58. С. 646; Bykova L.S., Kochnev I.A., Barkov A.Yu., Zimnitskiy N.S., Korotaev V.Yu., Sosnovskikh V.Ya. // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. Vol. 58. P. 646. doi 10.1007/s10593-022-03128-0
74. Маркитанов Ю.Н., Тимошенко В.М., Михайлыченко С.С., Русанов Е.Б., Хыжан А.И., Шермолович Ю.Г. // ХГС. 2021. Т. 57. С. 1107; Markitanov Y.N., Timoshenko V.M., Mykhaylychenko S.S., Rusanov E.B., Khyzhan A.I., Shermolovich Y.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 1107. doi 10.1007/s10593-021-03029-8
75. Mykhailiuk P.K. // Eur. J. Org. Chem. 2015. P. 7235. doi 10.1002/ejoc.201501027
76. Mykhailiuk P.K., Koenigs R.M. // Chem. Eur. J. 2020. Vol. 26. P. 89. doi 10.1002/chem.201903335
77. Ледовская М.С., Воронин В.В., Валов Н.Р. // ЖОХ. 2023. Т. 93. С. 167; Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Valov N.R. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. P. 235. doi 10.1134/S1070363223020019
78. Szilágyi B., Egyed A., Mándity I., Nagy T., Kátai-Fadgyas K., Volk B., Keserű G.M. // Synthesis. 2023. Vol. 55. P. 959. doi 10.1055/s-0042-1751389
79. Poszavác L., Nagy T., Kátai-Fadgyas K., Volk B. // Synthesis. 2023. Vol. 55. P. 2061. doi 10.1055/a-2016-4337
80. Васин В.А., Попкова Ю.А., Безрукова Е.В., Разин В.В., Сомов Н.В. // ЖОХ. 2018. Т. 54. С. 1178; Vasin V.A., Popkova Yu.A., Bezrukova Ye.V., Razin V.V., Somov N.V. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 1189. doi 10.1134/S1070428018080122
81. Васин В.А., Разин В.В., Безрукова Е.В., Попкова Ю.А., Сомов Н.В. // ЖОХ. 2018. Т. 54. С. 890; Vasin V.A., Razin V.V., Bezrukova E.V., Popkova Yu.A., Somov N.V. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 892. doi 10.1134/S1070428018060118
82. Пелипко В.В., Байчурин Р.И., Макаренко С.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. Т. 68. С. 1821; Pelipko V.V., Baichurin R.I., Makarenko S.V. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 1821. doi 10.1007/s11172-019-2631-z
83. Chen Z., Zhang Y., Nie J., Ma J.A. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. P. 2120. doi: 10.1021/acs.orglett.8b0072
84. Chen Z., Zhang Y., Ma J.A. // Angew. Chem. 2017. Vol. 129. P. 4640. doi 10.1002/ange.201700955
85. Feng G., Xu S., Chen R., Chen W., Wang K.-K., Wang S. // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. Article ID 152622. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152622
86. Бородкин Ю.С., Русанов Э.Б., Хыжан А.И., Шермолович Ю.Г. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 1065; Borodkin Y.S., Rusanov E.B., Khizhan A.I., Shermolovich Y.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 1065. doi 10.1007/s10593-019-02578-3
87. Chen H., Wen S., Cui Y., Lin L., Zhang H., Fang Z., You Y., Wenig Z. // Tetrahedron. 2021. Vol. 85. Article ID 132062. doi 10.1016/j.tet.2021.132062
88. Bondock S., Albormani O., Fouda A.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1098. doi 10.1134/S1070363222060226
89. Марцинкевич Д.С., Чернявская К.Ф., Абрамович Т.Л., Тарасевич В.А. // ЖОХ. 2022. Т. 58. С. 516; Martsinkevich D.S., Chernyavskaya K.F., Ahramovich T.I., Tarasevich V.A. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 697. doi 10.1134/S1070428022050098
90. Abdelrahman E.F., Shehta W., Assy M.G.M., Farhan M.E. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 1832. doi 10.1134/S1070428020100267
91. Assy M.G., Shehta W., Abdelrahman E.F. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 1245. doi 10.1134/S1070428020070192
92. El-Sayed H.A., Moustafa A.H., Fadda A.A., Abd El-Rahman K.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 339. doi 10.1134/S1070363219020270
93. Стасевич М.В., Зварыч В.И., Лунин В.В., Хомяк С.В., Вовк М.В., Новиков В.П. // ХГС. 2017. Т. 53. С. 927; Stasevych M.V., Zvarych V.I., Lunin V.V., Khomyak S.V., Vovk M.V., Novikov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 927. doi 10.1007/s10593-017-2148-z
94. Yamali C., Sakagami H., Uesawa Y., Kurosaki K., Satoh K., Masuda Y., Yokose S., Ece A., Bua S., Angeli A., Supuran C.T., Gul H.I. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 217. Article ID 113351. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113351
95. Аксенов Н.А., Скоморохов А.А., Аксенов А.В., Воскресенский Л.Г., Рубин М.А. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 541; Aksenov N.A., Skomorokhov A.A., Aksenov A.V., Voskresenskiy L.G., Rubin M.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 541. doi 10.1007/s10593-019-02493-7
96. Yao M.-M., Chen W.-T., Min L.-J., Han L., Sun N.-B., Liu X.-H. // J. Molec. Struct. 2022. Vol. 1265. Article ID 133405. doi 10.1016/j.molstruc.2022.133405
97. Venkatesh N., Sundergoud Sh., Kumara Swamy M., Veerasomaiah P. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 1635. doi 10.1134/S1070428020090213
98. Pervaram S., Ashok D., Rao B.A., Sarasija M., Reddy C.V.R. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 2454. doi 10.1134/S1070363217100280
99. Городничева Н.В., Васильева О.С., Остроглядоев Е.С., Байчурин Р.И., Литвинов И.А., Тюренков И.Н., Ковалев Н.С., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Байчурина Л.В., Макаренко С.В. // ХГС. 2022. Т. 58. С. 598; Gorodnicheva N.V., Vasil'eva O.S., Ostroglyadov E.S., Baichurin R.I., Litvinov I.A., Tyurenkov I.N., Kovalev N.S., Bakulin D.A., Kurkin D.V., Baichurina L.V., Makarenko S.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. Vol. 58. P. 598. doi 10.1007/s10593-022-03140-4

100. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Гатауллин Р.Р., Фатыхов А.А. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 548; Baeva L.A., Nugumanov R.M., Gataullin R.R., Fatykhov A.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 548. doi 10.1007/s10593-020-02698-1
101. Naguib H.M., Dauoud N.T., Shaban S.N., Abdelghaffar N.F., Sayed G.H., Anwer K.E. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 891. doi 10.1134/S1070428022060203
102. Moeinimehr M., Safaiee M., Zolfigol M.A., Taherpour A.A. // ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. Article ID e202200849. doi 10.1002/slct.202200849
103. Сираканыян С.Н., Спинелли Д., Героникаки А., Карцев В.Г., Степанян О.М., Акопян Э.К., Овакимян А.А. // ХГС. 2021. Т. 57. С. 75; Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V.G., Stepanyan H.M., Hakobyan E.K., Novakimyan A.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 75. doi 10.1007/s10593-021-02870-1
104. He W.-B., Zhao S.-J., Chen J.-Y., Jiang J., Chen X., Xu X., He W.-M. // Chin. Chem. Lett. 2023. Vol. 34. Article ID 107640. doi 10.1016/j.ccllet.2022.06.063
105. Липин К.В., Еришов О.В., Федосеев С.В., Михайлов А.А. // ЖОрХ. 2020. Т. 56, 144; Lipin K.V., Ershov O.V., Fedoseev S.V., Mikhailov A.A. // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 177. doi 10.1134/S1070428020010273
106. Moustafa A.H., Ahmed D.H., El-Wassimy M.T.M., Mohamed M.F.A. // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 570. doi 10.1080/00397911.2020.1843179
107. Khatab T.K., Hassan A.S., Hassan A.S., Hafez T.S., Hafez T.S. // Bull. Chem. Soc. Ethiop. 2019. Vol. 33. P. 135. doi 10.4314/bcse.v33i1.13
108. Mukhtar S.S., Hassan A.S., Morsy N.M., Hafez T.S., Saleh F.M., Hassaneen H.M. // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 1564. doi 10.1080/00397911.2021.1894338
109. Новикова Д.С., Darwish F., Григорьева Т.А., Трибулович В.Г. // ЖОХ. 2023. Т. 93. С. 684; Novikova D.S., Darwish F., Grigoreva T.A., Tribulovich V.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. P. 1040. doi 10.1134/S1070363223050043
110. Ravi K., Dhoddi B.N., Pochampally J., Matta R. // Russ. J. Org. Chem. 2023. Vol. 59. P. 924. doi 10.1134/S1070428023050238
111. Lusardi M., Spallarossa A., Brullo C. // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24. Article ID 7834. doi 10.3390/ijms24097834
112. Pandey A.K., Kumar A., Shrivastava S.C. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 653. doi 10.1134/S1070428021040229
113. Sedighinia E., Badri R., Kiasat A.R. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. P. 1755. doi 10.1134/S1070428019110186
114. Sivaganesh T., Padmaja P., Reddy P.N. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 81. doi 10.1134/S1070428022010110
115. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. С. 1728; Ivonin M.A., Bychok O.Yu., Safarova N.V., Sorokin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. P. 2477. doi 10.1134/S1070363217100322
116. Zolfigol M.A., Afsharnadery F., Baghery S., Salehzadeh S., Maleki F. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 75555. doi 10.1039/c5ra16289k
117. Usachev S.A., Nigmatova D.I., Mysik D.K., Naumov N.A., Obydenov D.L., Sosnovskikh V.Y. // Molecules. 2021. Vol. 26. Article ID 4415. doi 10.3390/molecules26154415
118. Комогорцев А.Н., Мелехина В.Г., Личицкий Б.В., Дудинов А.А., Фахрутдинов А.Н., Краюшкин М.М. // Изв. Ан. Сер. хим. 2020. Т. 69. С. 758; Komogortsev A.N., Melekhina V.G., Lichitsky B.V., Dudinov A.A., Fakhrudinov A.N., Krayushkin M.M. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. P. 758. doi 10.1007/s11172-020-2829-0
119. Обыденнов Д.Л., Суслова А.И., Сосновских В.Я. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 173; Obydenov D.L., Suslova A.I., Sosnovskikh V.Ya. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 173. doi 10.1007/s10593-020-02642-3
120. Lisovenko N.Y., Nasibullina E.R., Dmitriev M.V. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed. 2019. Vol. 68. P. 578. doi 10.1007/s11172-019-2457-8
121. Ивонин С.П., Русанов Э.Б., Волочник Д.М. // ХГС. 2020. Т. 56. С. 320; Ivonin S.P., Rusanov E.B., Volochnyuk D.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 320. doi 10.1007/s10593-020-02662-z
122. Hazarika R., Konwar M., Damarla K., Kumar A., Sarma D. // Synth. Commun. 2020. Vol. 50. P. 329. doi 10.1080/00397911.2019.1692869
123. Somakala K., Amir M., Sharma V., Wakode S. // Monatsh. Chem. 2016. Vol. 147. P. 2017. doi 10.1007/s00706-016-1694-x
124. El Shehry M.F., Ewies E.F., Zayed E.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 492. doi 10.1134/S1070363219030216
125. Олещук А.Л., Карбаинова А.А., Криворучко Т.Н., Шульгау З.Т., Сеильханов Т.М., Кулаков И.В. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 47; Oleshchuk A.L., Karbainova A.A., Krivoruchko T.N., Shulgau Z.T., Seilkhanov T.M., Kulakov I.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 47. doi 10.1007/s10593-019-02417-5
126. Akki M., Reddy D.S., Katagi K.S., Kumar A., Babagond V., Munnolli R.S., Joshi S.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 2092. doi 10.1134/S1070363222100231
127. Zhang D., Asnake S., Zhang J., Olsson P.-E., Zhao G. // Chem. Biol. Drug Design. 2018. Vol. 91. P. 1113. doi 10.1111/cbdd.13173
128. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Русских А.А., Новикова В.В., Гейн О.Н., Карпенко Ю.Н., Чащина С.В., Дмитриев М.В., Янкин А.Н. // ЖОХ. 2019. Т. 89. С. 542; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Russkikh A.A., Novikova V.V., Gein O.N., Karpenko Yu.N., Chashchina

- S.V., Dmitriev M.V., Yankin A.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. P. 680. doi 10.1134/S1070363219040078
129. *Kolla S.T., Somanaboina R., Bhimapaika C.R.* // Synth. Commun. 2021. Vol. 51. P. 1425. doi 10.1080/00397911.2021.1885716
130. *Li D., Hu W.* // Asian J. Org. Chem. 2023. Vol. 12. Article ID e20230004. doi 10.1002/ajoc.202300043
131. *Nguyen K.X., Pham P.H., Nguyen T.T., Yang C.-H., Pham H.T.B., Nguyen T.T., Wang H., Phan N.T.S.* // Org. Lett. 2020. Vol. 22. P. 9751. doi 10.1021/acs.orglett.0c03846
132. *Tiwari M.K., Iqbal A., Das P.* // Tetrahedron. 2022. Vol. 126. Article ID 133059. doi 10.1016/j.tet.2022.133059
133. *Nair A.R., Sunil Kumar Y.C., Sivan A.* // Opt. Mater. 2022. Vol. 134. Article ID 113117. doi 10.1016/j.optmat.2022.113117
134. *Zhu Y.-F., Wei B.-L., Wei J.-J., Wang W.-Q., Song W.-B., Xuan, L.-J.* // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. P. 1202. doi 10.1016/j.tetlet.2019.03.063
135. *Solomin V.V., Ciruelos B.F., Velikova N., Wells J., Albanese M., Adhav A., Jirgensons A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. Vol. 58. P. 737. doi 10.1007/s10593-023-03151-9
136. *Goulart T.B., Neves A.M., Soares M.S.P., Stefanello F.M., Campos P.T., Moura S., Cargnelutti R., Flores A.F.C.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. P. 1314. doi 10.1007/s10593-020-02816-z
137. *Bellam M., Gundluru M., Sarva S., Chadive S., Netala V.R., Tartte V., Cirandur S.R.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 173. doi 10.1007/s10593-017-2036-6
138. *Yan L., Wu J., Chen H., Zhang S., Wang Z., Wang H., Wu F.* // RSC Adv. 2015. Vol. 5. Article ID 73660. doi 10.1039/c5ra11782h
139. *Кобелевская В.А., Ларина Л.И., Попов А.В.* // ХГС. 2022. Т. 58. С. 588; *Kobelevskaya V.A., Larina L.I., Popov A.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2022. Vol. 58. P. 588. doi 10.1007/s10593-022-03139-x
140. *Ablajan K., Wang L.-J., Maimaiti Z., Lu Y.-T.* // Monatsh. Chem. 2014. Vol. 145. P. 491. doi 10.1007/s00706-013-1104-6
141. *Gulia N., Malecki M., Szafert S.* // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. P. 9353. doi 10.1021/acs.joc.1c00606
142. *Hong B., Ding X., Jiang M., Qin L., Lin Z., Wu W., Weng Z.* // Tetrahedron Lett. 2022. Vol. 104. 154018. doi 10.1016/j.tetlet.2022.154018
143. *Wang S., Li Y., Bi X., Liu Q.* // Synlett. 2015. Vol. 26. P. 1895. doi 10.1055/s-0034-1378858
144. *Mykhailiuk P.K.* // Chem. Rev. 2021. Vol. 121. P. 1670. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01015
145. *Xu Y., Chen Q., Tian Y., Wu W., You Y., Weng Z.* // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. Article ID 151455. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151455
146. *Шмидт Е.Ю., Татарина И.В., Трофимов Б.А.* // ЖОрХ. 2015. Т. 51. С. 137; *Schmidt E.Yu., Tatarinova I.V., Trofimov B.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. P. 136. doi 10.1134/S1070428015010273
147. *Gorla M.R., Sarma M.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 572. doi 10.1134/S1070428022040157
148. *Савельев В.А., Котова А.А., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э.* // ХГС. 2019. Т. 55. С. 943; *Savel'ev V.A., Kotova A.A., Rybalova T.V., Shults E.E.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 943. doi 10.1007/s10593-019-02561-y
149. *Safari N., Imanzadeh G., Asgharzadeh R., Hosseyini S.T., Shamkhali A.N., Soltanzadeh Z.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. P. 640. doi 10.1007/s10593-021-02962-y
150. *Антонов Д.И., Дмитриев М.В., Курова О.А., Масливец А.Н.* // ЖОрХ. 2021. Т. 57. С. 1778; *Antonov D.I., Dmitriev M.V., Kourova O.A., Maslivets A.N.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 2063. doi 10.1134/S1070428021120241
151. *Бобров П.С., Кондрасенко А.А., Субоч Г.А.* // ЖОрХ. 2022. Т. 58. С. 1224; *Bobrov P.S., Kondrasenko A.A., Suboch G.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 1637. doi 10.1134/S1070428022110112
152. *Huisgen R., Seidel M., Wallbillich G., Knupfer H.* // Tetrahedron. 1962. Vol. 17. P. 3. doi 10.1016/S0040-4020(01)99001-5
153. *Zhang X., Pan Y., Liu T., Wang Y.* // J. Org. Chem. 2023. Vol. 88. P. 7504. doi 10.1021/acs.joc.3c00307
154. *Padwa A., MacDonald J.G.* // J. Heterocycl. Chem. 1987. Vol. 24. P. 1225. doi 10.1002/jhet.5570240457
155. *Shawali A.S., Hassaneen H.M., Ibrahim H.A.* // Arch. Pharm. Res. 1990. Vol. 13. P. 126. doi 10.1007/BF02857788
156. *Huisgen R., Grashey R., Seidel M., Wallbillich G., Knupfer H., Schmidt R.* // Justus Liebig's Ann. 1962. Vol. 653. P. 105. doi 10.1002/jlac.19626530113
157. *Hoque A.K.M.M., Kovelesky A.C., Wang-Keun L., Shine H.J.* // Tetrahedron Lett. 1985. Vol. 26. P. 5655. doi 10.1016/s0040-4039(01)80911-4
158. *Li Y., Hong D., Lu P., Wang Y.* // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. P. 4161. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.147
159. *Ibrahim M.K.A., Elghandour A.H.H., Elshikh S.M.M., Mishaal S.A.* // Indian J. Chem. 1997. Vol. 36B. P. 91. <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/57013>
160. *Sodagar E., Yavari I., Nematpour M.* // Monatsh. Chem. 2015. Vol. 146. P. 2135. doi 10.1007/s00706-015-1495-7
161. *Ren D., Kuang G., Li X.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. P. 1117. doi 10.1007/s10593-019-02401-z
162. *Askar D., Liu X., Obolda A., Xu W., Xu Y., Wang G., Wang T., Zhai H., Cheng B.* // Synthesis. 2023. Vol. 55. P. 1561. doi 10.1055/a-1994-8251

163. Cao G., Liu X., Wang L., Li Y., Teng D. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. Article ID 131568. doi 10.1016/j.tet.2020.131568
164. Huang H., Pu Y., Zhu D., Zhang C., Yang J., Liu C., Zhang X., Tao F., Li M.-M., Lu J. // *Tetrahedron*. 2023. Vol. 131. Article ID 133203. doi 10.1016/j.tet.2022.133203
165. Wang Y., Xiong C., Zhong J., Zhou Q. // *Tetrahedron*. 2022. Vol. 115. Article ID 132790. doi 10.1016/j.tet.2022.132790
166. Xu Q., Jia V., Wu Y., Hu B., Xin J., Liu Y., Gao W., Li D. // *J. Org. Chem.* 2022. Vol. 87. P. 14496. doi 10.1021/acs.joc.2c01910
167. Gao D., Zhai H., Parvez M., Back T.G. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. P. 8057. doi 10.1021/jo801621d
168. Silvani A., Manenti M., Molteni G. // *Synthesis*. 2023. Vol. 55. P. 1150. doi 10.1055/s-0042-1751770
169. Rathelot P., Azas N., El-Kashef H., Delmas F., Di Giorgio C., Timon-David P., Maldonado J., Vanelle P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. Vol. 37. P. 671. doi 10.1016/S0223-5234(02)01388-0
170. Потопник М.А., Матийчук В.С., Обушак М.Д. // *ЖОрХ*. 2017. Т. 53. С. 67; Potopnyk M.A., Matiichuk V.S., Obushak M.D. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. P. 62. doi 10.1134/S1070428017010110
171. Khalifa N.M., Al-Omar M.A., Ali O.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. P. 2699. doi 10.1134/S1070363217110275
172. Choudhare T.S., Wagare D.S., Shirsath S.E., Prashant D Netankar. // *J. Chem. Sci.* 2021. Vol. 133. Article ID 69. doi 10.1007/s12039-021-01939-w
173. Wang K., Lv X.-L., Feng D., Li J., Chen S., Sun J., Song L., Xie Y., Li J.-R., Zhou H.-C. // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. Vol. 138. P. 914. doi 10.1021/jacs.5b10881
174. Mamatha S.V., Belagali S.L., Bhat M., Joshi B.K. // *Chem. Data Collections*. 2022. Vol. 41. Article ID 100930. doi 10.1016/j.cdc.2022.100930
175. Alshabani L.A., Kumar A., Willcocks S.J., Srithiran G., Bhakta S., Estrada D.F., Simons C. // *RSC Med. Chem.* 2022. Vol. 13. P. 1350. doi 10.1039/d2md00155a
176. Паперная Л.К., Шатрова А.А., Албанов А.И., Левковская Г.Г. // *ЖОрХ*. 2018. Т. 54. С. 731; Papernaya L.K., Shatrova A.A., Albanov A.I., Levkovskaya G.G. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 734. doi 10.1134/S107042801805010X
177. Khalifa N.M., Al-Omar M.A., Nossier E.S. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. P. 846. doi 10.1134/S1070363217040296

## Modern Approaches to the Synthesis of Pyrazoles (A Review)

L. A. Baeva<sup>a</sup> and R. R. Gataullin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received November 8, 2023; revised December 28, 2023; accepted January 3, 2024

The article analyzes publications that present the results of studies of modern approaches to the synthesis of new and known heterocycles with a pyrazole fragment, as well as syntheses aimed at expanding the library of compounds of this series from hydrazines, hydrazides, semi- or thiosemicarbazides, diazo compounds, hydrazonyl chlorides. Some examples are shown that use approaches to the synthesis of pyrazoles through multicomponent reactions involving amines and hydroxamic acid or an amine and enamino ketone. References are provided to publications that reflect the results of studies of the biological activity of these heterocycles, the use of certain metals as selective extractants, the possibility of obtaining metal complexes with their participation, as well as some photochemical transformations.

**Keywords:** pyrazole, hydrazonyl chloride, diazoacetate, hydrazine, 1,3-dicarbonyl compounds

# СИНТЕЗ ТЕТРАЗИНИЛЬНЫХ БИРАДИКАЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ 1,1'-БИФЕНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2024 г. С. Г. Кострюков<sup>1,\*</sup>, А. А. Бургасов<sup>1</sup>, А. В. Долганов<sup>1</sup>, А. Ш. Козлов<sup>1</sup>,  
И. А. Конушкин<sup>1</sup>, Н. А. Малов<sup>1</sup>, Д. В. Стульников<sup>1</sup>, Н. В. Янцен<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва,  
Саранск, 430005 Россия

\*e-mail: kostryukov\_sg@mail.ru

Поступило в редакцию 19 декабря 2023 г.

После доработки 15 января 2024 г.

Принято к печати 22 января 2024 г.

4,4'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(6-арил-2-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2*H*-илы) получены из бис(трифлатов) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)бис(3-арил-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1), которые синтезированы из соответствующих 1,1'-([1,1'-бифенил]диил-4,4')бис(3-арил-5-фенилформазанов). Установлено, что биядерные соли тетразиния образуются при действии на формазаны формальдегида и CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, тогда как при действии HClO<sub>4</sub> образуются моноядерные соли. Тетразинильные бирадикалы выделены в индивидуальном состоянии и охарактеризованы данными элементного анализа, ИК и ЭПР спектроскопии.

**Ключевые слова:** бисформазаны, diazosочетание, 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиний, перхлорат, трифлат, 1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразинил, радикал, спектроскопия ЭПР

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010046, **EDN:** HLSBIF

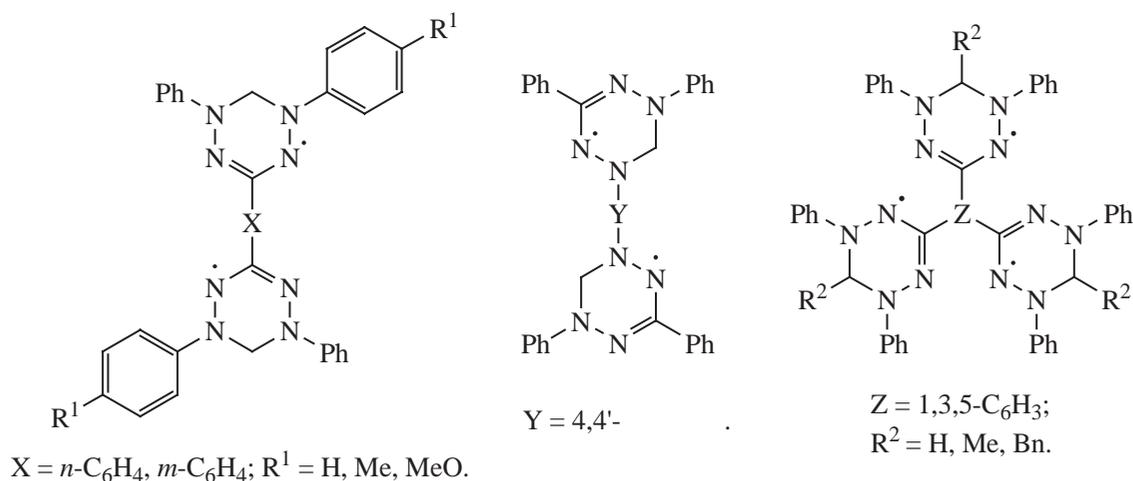
## ВВЕДЕНИЕ

Стабильные  $\pi$ -радикалы с делокализованным спином, обладающие парамагнитными свойствами, являются важными строительными блоками в производстве высокотехнологичных функциональных материалов для технологических и биологических применений [1]. Тетразинильные радикалы (вердазилы), впервые описанные в 1964 г. Куном и Тришманом [2], до сих пор остаются объектами пристального внимания исследователей. Тетразинилы интересны благодаря высокой химической стабильности, структурному разнообразию и магнитным свойствам [3, 4]. Они выступают в качестве лигандов при получении координационных соединений с различными металлами [5, 6]. Растущий спрос на применение тетразинильных радикалов привел к появлению в

последнее время работ по синтезу мультиспиновых систем, в частности, вердазил-нитронилнитроксидных дирадикалов [7, 8].

$\pi$ -Сопряженные органические высокоспиновые молекулы (ди- и полирадикалы) с существенными внутримолекулярными обменными взаимодействиями и магнитными свойствами имеют значительный потенциал для современных технологических приложений [9]. Стабильные ди- и полирадикалы могут использоваться в качестве рабочих элементов спинтронных устройств [10, 11], многофункциональных магнитных материалов на основе молекул и квантовых машин [12], но несмотря на очевидные успехи в химии бирадикалов, стабильные на воздухе три- и полирадикалы все еще являются экзотическими соединениями.

Схема 1.



Впервые стабильные тетразинильные би- и трирадикалы были получены Куном и сотр. [13] (схема 1).

В дальнейшем данные радикалы являлись объектами квантово-химических исследований [14] и экспериментальных исследований магнитных свойств [15], а также изучалось применение одного из них в качестве бирадикального зонда для исследования фосфолипидных мембран [16].

Следует отметить, что бирадикалы Куна с другими заместителями в настоящее время не описаны. Так, в работе [17] мы описали получение серии бирадикалов первого типа, имеющего в качестве разделяющего спейсера *n*-фениленовый фрагмент. В настоящей работе мы приводим данные по особенностям синтеза бирадикалов второго типа, имеющий в качестве разделяющего спейсера 1,1'-бифениленовый фрагмент.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объектов исследования была выбрана серия тетразинильных бирадикалов **1a–d**, различающихся заместителями в *para*-положениях фенильных фрагментов у атома N<sup>2</sup> 3,4-дигидро-1,2,4,5-тетразинильного цикла (схема 2).

Для получения радикала **1a** Кун и сотр. [13] использовали реакцию соответствующего бисформазана с параформом в присутствии KHSO<sub>4</sub> и последующей обработкой 2 н раствором NaOH. Недостатком данной реакции является большой расход ДМФА, который используется в качестве растворителя (400 мл ДМФА необходимо для получения 630 мг радикала).

С целью оптимизации синтеза бирадикалов **1a–d** решено было использовать разработанный нами [18] подход, основанный на промежуточном получении соответствующих солей тетразиния.

Схема 2.

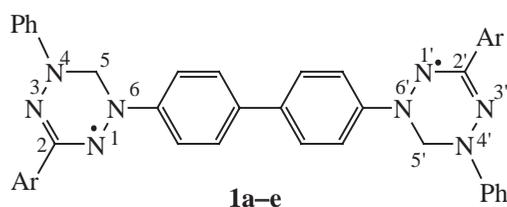
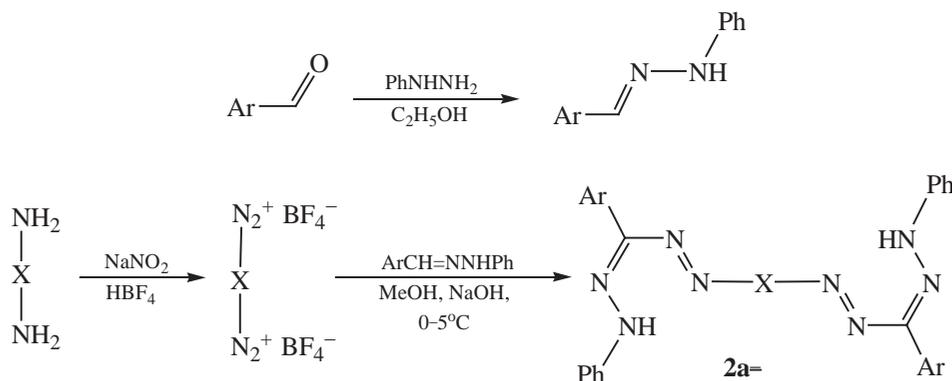
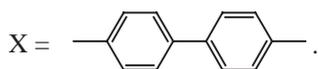


Схема 3.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ( ), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( ), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( ), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ( ), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д);



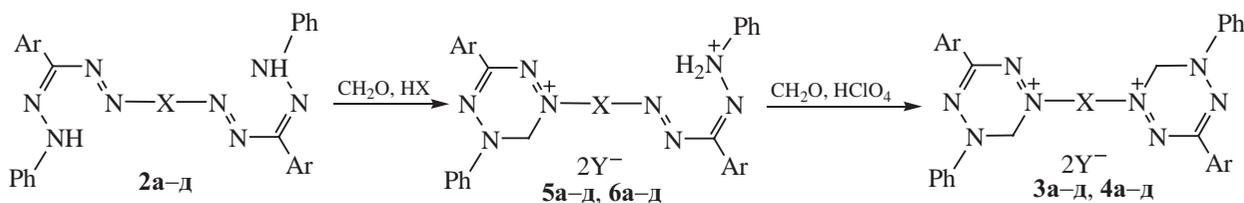
Синтез симметричных бисформазанов, имеющих в качестве вставки 4,4'-бифениленовый фрагмент, осуществляли в 3 стадии по методике, аналогичной описанной ранее [19] (схема 3), с той лишь разницей, что вместо хлоридов использовали тетрафторбораты [1,1'-бифенил]-4,4'-бис(дiazония), которые в силу большей устойчивости можно выделить в индивидуальном виде (схема 3).

Биядерные соли 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 **3а-д**, **4а-д** получали реакцией формазанов **2а-д** с 37%-ным раствором формальдегида в присутствии хлорной или трифторметансульфоновой кислоты в диоксане. По окончании реакции получившиеся соли отфильтровывали (схема 4).

Однако, как показали дальнейшие исследования, продуктами данной реакции оказались не только соединения **3а-д**, **4а-д**, но также моноядерные соли 5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 **5а-д**, **6а-д**. Наличие моно- и биядерных солей тетразиния в реакционных смесях было установлено с помощью хроматографического анализа с использованием ВЭЖХ-МС. Соединения **3а-д**, **4а-д** отличаются от соединений **5а-д**, **6а-д** по пику молекулярного иона, например (схема 5).

В табл. 1 приведены соотношения моно- и биядерных солей тетразиния, полученных при использовании хлорной или трифторметансульфоновой кислот.

Схема 4.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д);

Y = ClO<sub>4</sub> (3, 5), CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> (4, 6);

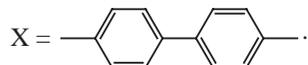
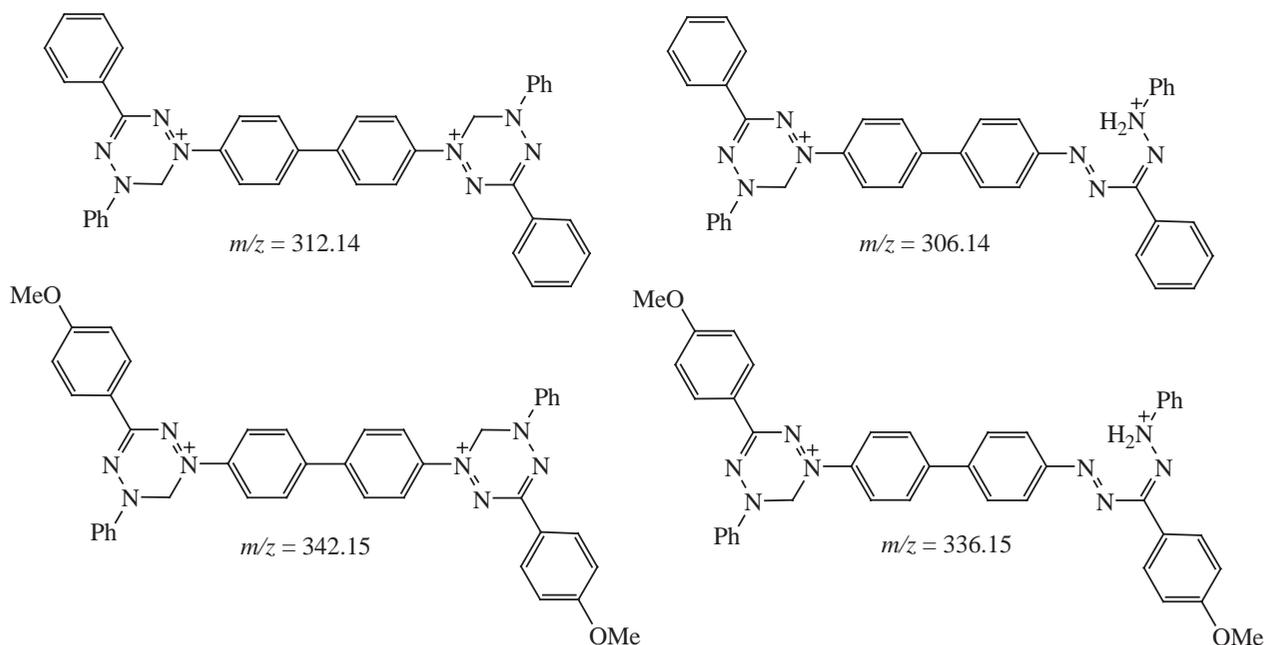


Схема 5.



Соединения **3а–д**, **4а–д**, **5а–д**, **6а–д** представляют собой вещества интенсивного темно-синего цвета, в их ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, характерные для связей C=N (1600–1590 см<sup>-1</sup>), N=N (1490–1510 см<sup>-1</sup>) и интенсивные полосы поглощения, характерные для перхлорат-аниона (1090–1120 см<sup>-1</sup>) или трифлат-аниона (1244 см<sup>-1</sup>, 1036 см<sup>-1</sup>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **3а–д**, **4а–д**, **5а–д**, **6а–д** из-за их плохой растворимости получить не удалось. Для характеристики использовали твердотельную спектроскопию ЯМР <sup>13</sup>C. В спектрах CP MAS <sup>13</sup>C ЯМР обнаруживаются сигналы ароматических атомов углерода в области от 110 до 145 м. д., сигналы углерода

группы C=N в области от 145 до 152 м. д., слабоинтенсивный сигнал CH<sub>2</sub>-группы в области 65–75 м. д. На рис. 1 в качестве примера приведен спектр ЯМР CP MAS <sup>13</sup>C смеси соединений **3в** и **5в** в соотношении 15:85 по данным ВЭЖХ. На рис. 2 в качестве примера приведен спектр ЯМР CP MAS <sup>13</sup>C трифлатов **4в** и **6в** в соотношении 82:18 по данным ВЭЖХ.

На спектрах четко видно увеличение интенсивности сигнала в области 64–76 м. д., принадлежащего метиленовой группе тетразиниевого кольца при переходе от перхлоратов к трифлатам. Сигналы CF<sub>3</sub>-группы накладываются на сигналы атомов углерода ароматических колец, что приводит к некоторому увеличению интенсивности основного сигнала в области 110–155 м. д.

Смеси перхлоратов **3а–д** и **5а–д** или трифлатов **4а–д** и **6а–д** без разделения использовали в последующих превращениях. Интересно поведение соединений **3а–д**, **4а–д**, **5а–д**, **6а–д** в процессе получения вердазильных радикалов. Поскольку в смеси перхлоратов **3а–д** и **5а–д** преобладают соединения **5а–д**, можно пренебречь соединениями **3а–д**. Так, при обработке суспензии перхлоратов **5а–д** в ацетонитриле водными растворами D-глюкозы и NH<sub>4</sub>OH, реакционная смесь вначале приобретает желтоватую

Таблица 1. Состав продуктов реакции формазанов **2а–е** с формальдегидом.

Соединение (содержание, %)			
перхлораты		трифлаты	
<b>3а</b> (10)	<b>5а</b> (90)	<b>4а</b> (90)	<b>6а</b> (10)
<b>3б</b> (12)	<b>5б</b> (88)	<b>4б</b> (95)	<b>6б</b> (5)
<b>3в</b> (15)	<b>5в</b> (85)	<b>4в</b> (96)	<b>6в</b> (4)
<b>3г</b> (6)	<b>5г</b> (94)	<b>4г</b> (60)	<b>6г</b> (40)
<b>3д</b> (8)	<b>5д</b> (92)	<b>4д</b> (85)	<b>6д</b> (15)

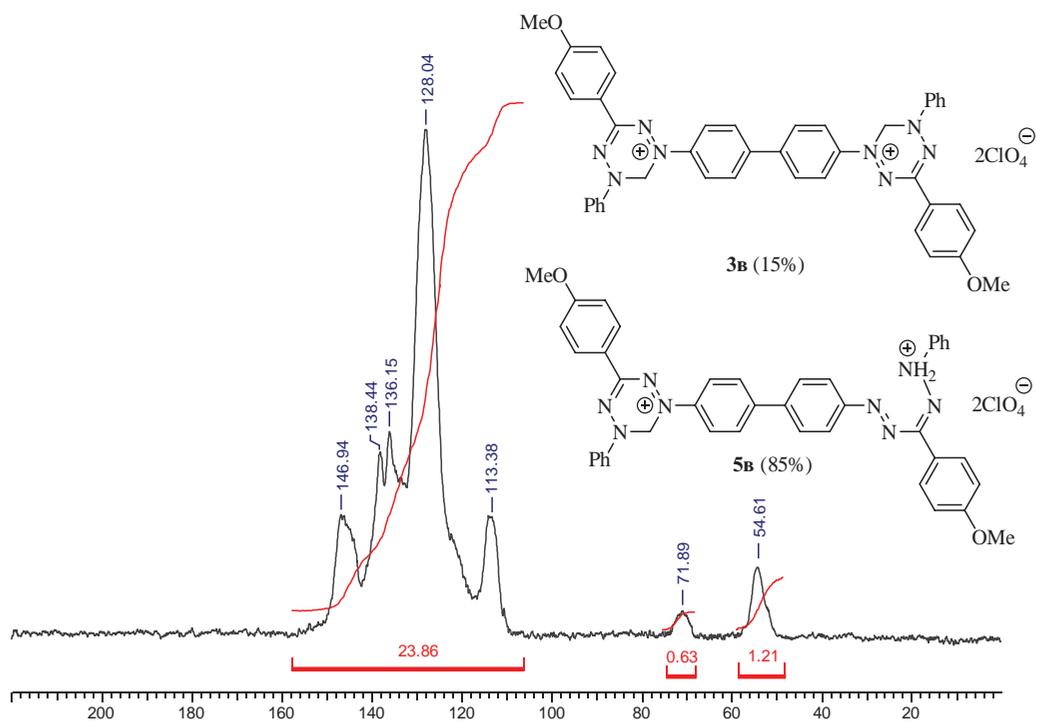
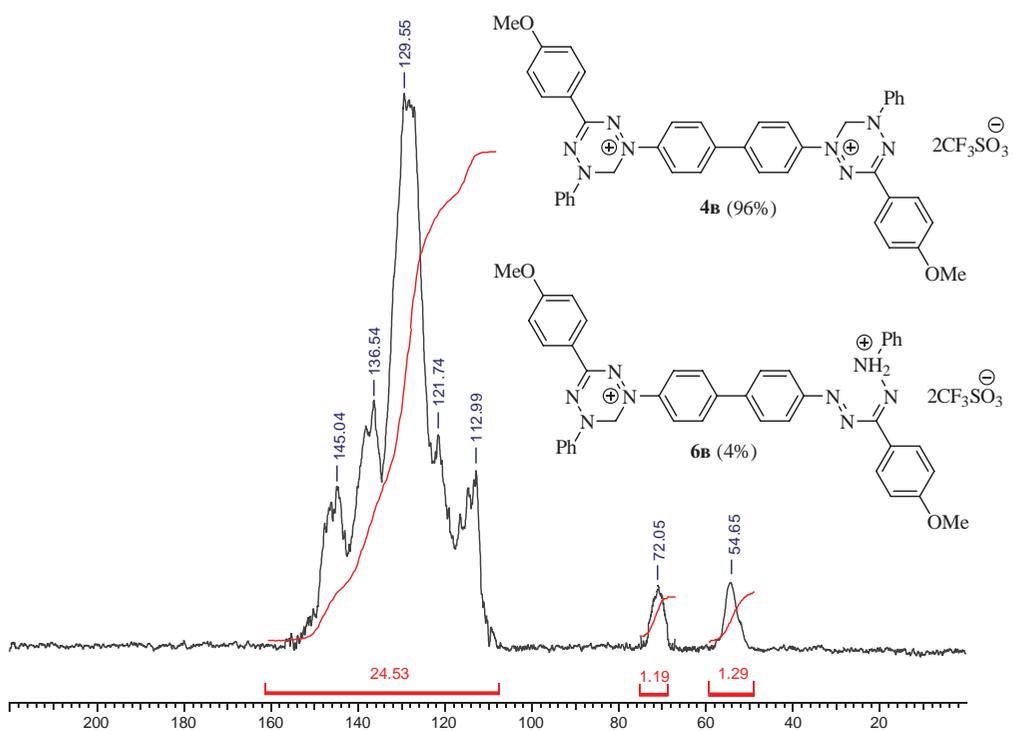
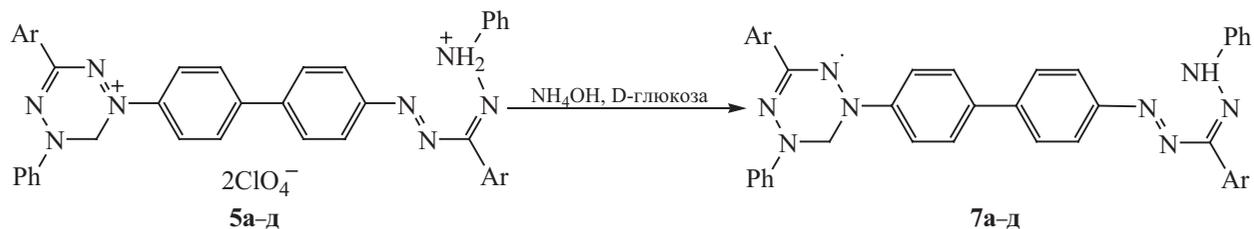
Рис. 1. Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$  смеси соединений **3в** и **5в**.Рис. 2. Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$  смеси соединений **4в** и **6в**.

Схема 6.



окраску, а затем окрашивается вишнево-красный цвет. При этом все образующиеся продукты реакции **7a-d** дают сигнал ЭПР. Предположительно происходящие превращения обусловлены следующими процессами: при восстановительной обработке D-глюкозой и  $\text{NH}_4\text{OH}$ , происходит восстановление тетразиниевого катиона в радикал, при этом фрагмент формазана сохраняется, на это указывает соответствующая окраска продуктов реакции (схема 6).

При обработке перхлоратов **5a-d** только водой происходит окисление формазанового фрагмента тетразиниевым до тетразолиевого катиона, а тетразиниевый фрагмент восстанавливается до радикалов **8a-d** (схема 7). Причем соединения **8a-d** в отличие от соединений **7a-d** имеют характерную для вердазильных радикалов зеленую окраску.

Радикальная природа соединений **7a-d** и **8a-d** подтверждается данными спектроскопии ЭПР (бензол,

Схема 7.

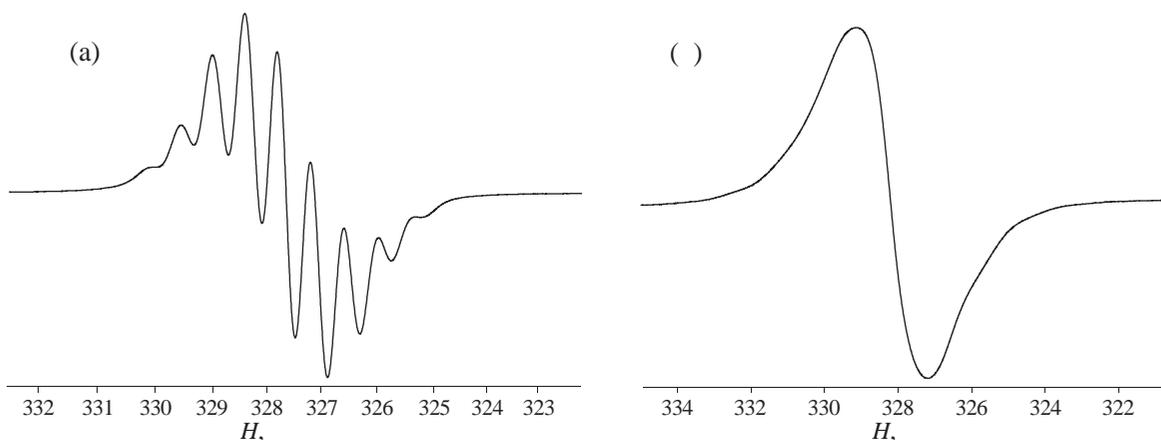
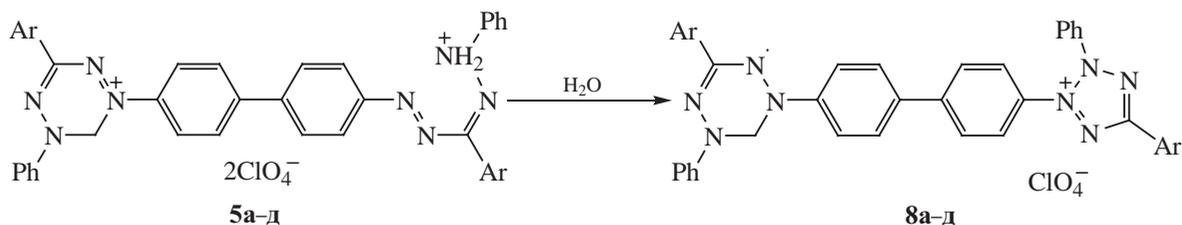


Рис. 3. Спектры ЭПР соединения **7v** в бензоле (а) и твердом состоянии (б) при комнатной температуре.

комнатная температура): в спектрах присутствуют девять широких линий вследствие взаимодействия неспаренного электрона с четырьмя атомами азота тетразинового кольца. На рис. 3 в качестве примера приведены спектры ЭПР для формазанового радикала **7в**. Спектры ЭПР радикалов с фрагментом тетразолия **8а–д** имеют аналогичный вид.

При обработке трифлатов **6а–д** в ацетонитриле водными растворами D-глюкозы и  $\text{NH}_4\text{OH}$  реакционные смеси приобретают темно-зеленую окраску, а образующиеся продукты реакции **1а–д** (схема 8) дают интенсивные сигналы ЭПР в виде неразрешенных нонетов, а в твердом состоянии – в виде уширенных синглетов с дополнительными линиями в спектрах. В качестве примера на рис. 4 приведены спектры ЭПР для соединения **1в**.

Неразрешенный сигнал ЭПР в растворе для соединений **1а–д** обусловлен обменными процессами, которые связаны с присутствием в структуре данных соединений двух неспаренных электронов. Наличие

в твердофазных ЭПР спектрах соединений **1а–д** тонкой структуры, также обусловлено присутствием в молекуле двух неспаренных электронов, что является неоспоримым доказательством образования бирадикалов. Кроме того, при повороте твердого образца в ячейке ЭПР спектрометра наблюдается изменения тонкой структуры спектра, обусловленные магнитной анизотропией кристаллического поля (рис. 5).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что успех в синтезе тетразинильных бирадикалов с 4,4'-бифениленовым фрагментом зависит от решения проблемы получения соответствующих биядерных солей тетразиния. Наиболее оптимальным является получение трифлатов тетразиния, так как в этом случае бистетразиниевые соли образуются с хорошим выходом. В случае использования хлорной кислоты основными продуктами являются монотетразиниевые соли, что

Схема 8.

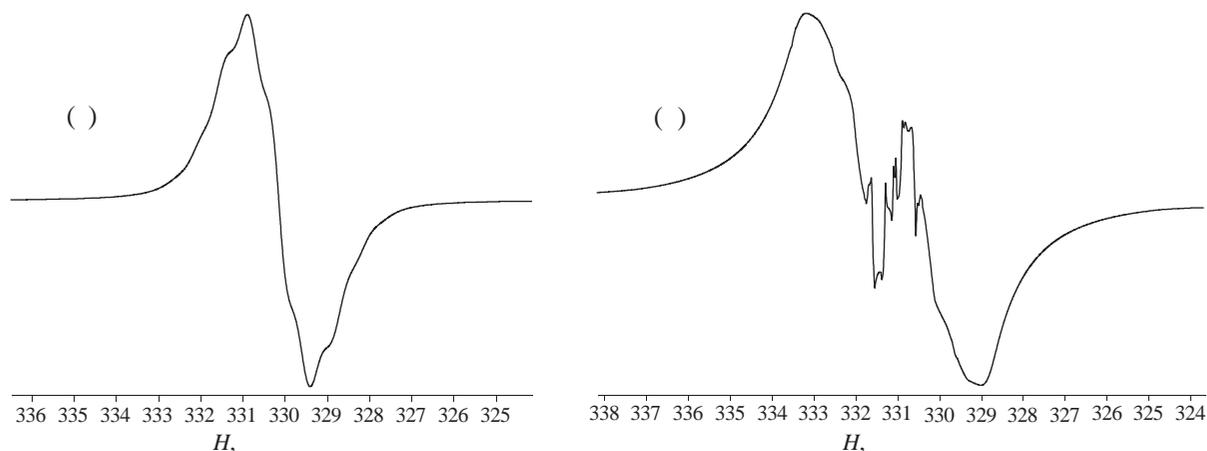
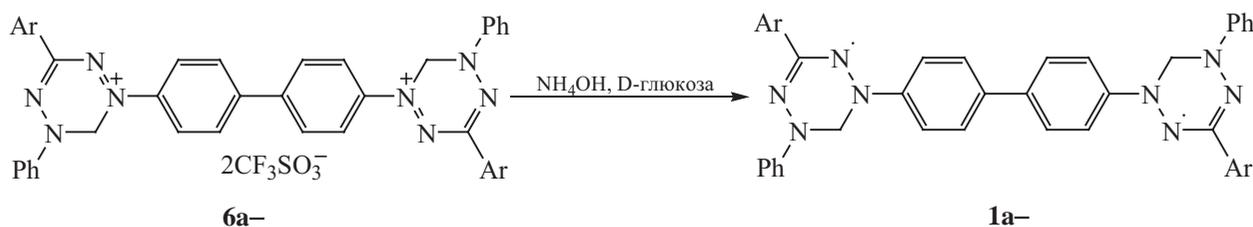


Рис. 4. Спектр ЭПР соединения **1в** в бензоле (а) и твердой фазе (б) при комнатной температуре.

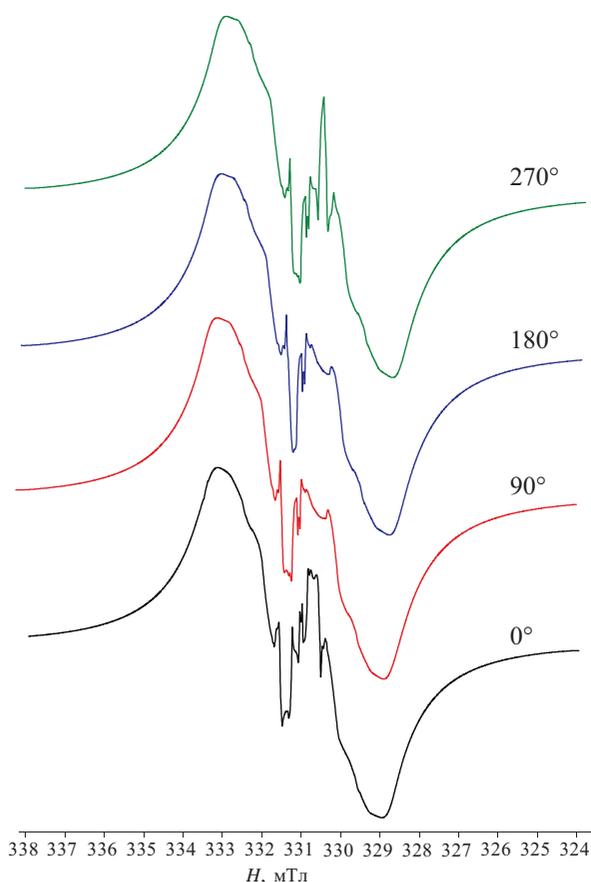


Рис. 5. Спектры ЭПР соединения **1b** в твердой фазе при различных углах поворота.

видимо, связано с ее меньшей кислотностью по сравнению с трифторметансульфоновой кислотой.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты: фенилгидразин солянокислый ( $\geq 98\%$ , CAS 59-88-1), бензальдегид ( $\geq 98\%$ , CAS 100-52-7), *n*-толуиловый альдегид ( $\geq 97\%$ , CAS 104-87-0), анисовый альдегид ( $\geq 97.5\%$ , CAS 123-11-5), 4-нитробензальдегид ( $\geq 97\%$ , CAS 555-16-8), 4-хлорбензальдегид ( $\geq 97\%$ , CAS 104-88-1), бензидин ( $\geq 98\%$ , CAS 92-87-5), трифторметансульфоновая кислота ( $\geq 98\%$ , CAS 1493-13-6), хлорная кислота (70%, CAS 7601-90-3) производства «Sigma-Aldrich», а также водные растворы формальдегида (35%) и гидроксида аммония (25%) и тетрафторборной кислоты (50%) (АО «Вектон»). Диоксан, метанол, бензол предварительно очищали перегонкой.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP MAS получены на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (9.39 Тл, 100.5 МГц) при комнатной температуре при вращении с частотой 10 кГц в 4 мм роторах из диоксида циркония. Магический угол вращения образца (MAS) определяли при скорости вращения 6 кГц с использованием стандартного образца KBr. Использовали метод развязки CW (Continuous Wave, непрерывное облучение радиочастотным полем) и метод RAMP-CP (кросс-поляризацию с переменной амплитудой VACP). В качестве реперного образца использовали адамантан (29.5 м. д.), настройку разрешения проводили также по нему. Протонную развязку осуществляли с помощью двойной импульсной модуляции фазы (TRPM). Длительность  $90^\circ$ -ного импульса для ядер  $^{13}\text{C}$  составила 2.93 мкс и определялась с использованием образца гексаметилбензола. Общее количество сканов – 4096. Спектры записывали с использованием программы Delta 4.3.6 и обрабатывали с помощью программы ACD/NMR Processor Academic Edition, Ver. 12.01.

ИК спектры получены в таблетках KBr на Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-08 (ООО «Люмэкс», Россия). ЭПР спектры регистрировали для бензольных растворов радикалов с концентрацией  $\sim 10^{-4}$  М и твердом состоянии на ЭПР-спектрометре PS 100.X (Advanced analytical instruments) при комнатной температуре в кварцевых ампулах на частоте 9.3 ГГц. Настройки ЭПР спектрометра: мощность СВЧ – 2.0–2.6 мВт, частота модуляции – 100 кГц, амплитуда модуляции – 0.1 мТл, время развертки – 20 с, количество точек – 4096, количество сканируемых – 1. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Vario MICRO (Elementar, Германия). Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Sorbfil, элюент – гексан–этилацетат (3:1), проявление в иодной камере или УФ светом.

Хроматографический анализ выполняли на ВЭЖХ-МС системе, состоящей из изократического насоса Dionex 3000 (ThermoScientific, США) и масс-селективного детектора MSQPlus (ThermoScientific, США). Для хроматографического разделения использовали колонку Kromasil 100 C18 (150×2 мм, 5 мкм), температура колонки –  $25^\circ\text{C}$ , элюент – ацетонитрил–0.1% HCOOH (60:40), режим работы насоса – изократический, скорость потока – 0.2 мл/мин. Режим регистрации масс-спектров: ионизация ESI, детектирование по катиону, температура источника –  $350^\circ\text{C}$ , газ-небулайзер – азот, поток газа – 50 л/мин,

напряжение на игле – 3 кВ, напряжение на линзе префильтра – 75 В. Ручная инъекция, объем вводимой пробы – 5 мкл. Управление хроматографической системы и обработку полученных хроматограмм осуществляли при помощи программы Xcalibur 2.1.

Температуры плавления соединений определяли в запаянных стеклянных капиллярах с использованием анализатора точки плавления MP-50 (Mettler-Toledo, Швейцария).

**1,1'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис(5-фенил-3-(арил)формазаны) 2а–д** получали по методике, аналогичной приведенной в работе [19]. Температуры плавления и спектральные характеристики совпадают с литературными данными.

**Общая методика синтеза перхлоратов тетразиния 3а–д и 5а–д.** К раствору 0.001 моля формазана 2а–д в 10 мл диоксана при перемешивании добавляли 2 мл 37%-ного раствора формальдегида. Полученную смесь нагревали до 50°C до полного растворения формазана, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям 1 мл 70%-ной HClO<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали до полного расходования исходного формазана (контроль по ТСХ; примерно от 2 до 4 ч), при этом раствор изменял цвет с темно-вишневого до темно-синего. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 5 мл диэтилового эфира, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром (3×5 мл).

Из 0.60 г формазана 2а получена смесь соединений 3а (10%) и 5а (90%). Выход 0.48 г (65%).

**Бис(перхлорат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис(3,5-дифенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1) (3а).** Масс-спектр,  $m/z$ : 312.14.  $R_t$  = 18.1 мин.

**Бис(перхлорат) 3,5-дифенил-1-{[4'-фенил-(2-фенилгидразинилидений)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (5а).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1598 (C=N), 1499 (N=N), 1256, 1100 о. с (ClO<sub>4</sub>), 623. Спектр ЯМР СР MAS <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 69.9 (CH<sub>2</sub>), 118.8–152.1 (C<sub>Ar</sub>, N–C=N). Масс-спектр,  $m/z$ : 306.14.  $R_t$  = 19.5 мин.

Из 0.63 г формазана 2б получена смесь соединений 3б (12%) и 5б (88%). Выход 0.52 г (62%).

**Бис(перхлорат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(*n*-толил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (3б).** Масс-спектр,  $m/z$ : 326.15.  $R_t$  = 18,9 мин.

**Бис(перхлорат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(*n*-толил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(*n*-толил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (5б).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2967, 1597 (C=N), 1493 (N=N), 1252, 1098 о. с (ClO<sub>4</sub>), 620. Спектр ЯМР СР MAS <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 26.1 (2C, CH<sub>3</sub>), 70.1 (CH<sub>2</sub>), 115.4–152.5 (C<sub>Ar</sub>, N–C=N). Масс-спектр,  $m/z$ : 320.14.  $R_t$  = 19.6 мин.

Из 0.66 г формазана 2в получена смесь соединений 3в (15%) и 5в (85%). Выход 0.57 г (65%).

**Бис(перхлорат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (3в).** Масс-спектр,  $m/z$ : 342.15.  $R_t$  = 21.3 мин.

**Бис(перхлорат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-метоксифенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (5в).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2965, 1601 (C=N), 1500 (N=N), 1252, 1104 о. с (ClO<sub>4</sub>), 1033, 840. Спектр ЯМР СР MAS <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 54.6 (2C, CH<sub>3</sub>), 71.9 (CH<sub>2</sub>), 115.5–151.9 (C<sub>Ar</sub>, N–C=N). Масс-спектр,  $m/z$ : 336.15.  $R_t$  = 23.4 мин.

Из 0.69 г формазана 2г получена смесь соединений 3г (6%) и 5г (94%). Выход 0.64 г (71%).

**Бис(перхлорат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (3г).** Масс-спектр,  $m/z$ : 357.12.  $R_t$  = 32.1 мин.

**Бис(перхлорат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-нитрофенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-нитрофенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (5г).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1604 (C=N), 1547 с [ $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ ], 1506 (N=N), 1355 с [ $\nu_s(\text{NO}_2)$ ], 1248, 1112 о. с (ClO<sub>4</sub>), 853. Спектр ЯМР СР MAS <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 75.1 (CH<sub>2</sub>), 121.1–154.4 (C<sub>Ar</sub>, N–C=N). Масс-спектр,  $m/z$ : 351.12.  $R_t$  = 37.3 мин.

Из 0.67 г формазана 2д получена смесь соединений 3д (8%) и 5д (92%). Выход 0.61 г (69%).

**Бис(перхлорат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (3д).** Масс-спектр,  $m/z$ : 357.12.  $R_t$  = 35.1 мин.

**Бис(перхлорат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-хлорфенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (5д).** ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1598 (C=N), 1496 (N=N), 1099 о. с (ClO<sub>4</sub>), 781, 495. Спектр

ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 75.1 ( $\text{CH}_2$ ), 120.2–152.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 351.12.  $R_t = 37.3$  мин.

**Общая методика синтеза трифлатов тетразиния 4а–д и 6а–д.** К раствору 0.001 моля формазана **2а–д** в 10 мл диоксана при перемешивании добавляли 2 мл 37%-ного раствора формальдегида. Полученную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  до полного растворения формазана, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям 0.5 мл 100%-ной  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . Реакционную смесь перемешивали до полного расходования исходного формазана (контроль по ТСХ; примерно от 2 до 4 ч), при этом раствор изменял цвет с темно-вишневого до темно-синего. По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 5 мл диэтилового эфира, осадок отфильтровывали и промывали на фильтре диэтиловым эфиром (3×5 мл).

Из 0.60 г формазана **2а** получена смесь соединений **4а** (90%) и **6а** (10%). Выход 0.55 г (60%).

**Бис(трифлат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис(3,5-дифенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1) (4а).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1632 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1513 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1257, 1244 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 1036 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 766 ( $\text{CF}_3$ ), 642 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 108.2–152.4 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 312.14.  $R_t = 18.1$  мин.

**Бис(трифлат) 3,5-дифенил-1-{[4'-фенил-(2-фенилгидразинилидений)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (6а).** Масс-спектр,  $m/z$ : 306.14.  $R_t = 19.5$  мин.

Из 0.63 г формазана **2б** получена смесь соединений **4б** (95%) и **6б** (5%). Выход 0.62 г (65%).

**Бис(трифлат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(*n*-толил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (4б).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2941 ( $\text{CH}_3$ ), 1631 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1512 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1259, 1245 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 1033 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 765 ( $\text{CF}_3$ ), 644 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.7 (2С,  $\text{CH}_3$ ), 69.0 ( $\text{CH}_2$ ), 107.9–153.1 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 326.15.  $R_t = 18.9$  мин.

**Бис(трифлат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(*n*-толил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(*n*-толил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (6б).** Масс-спектр,  $m/z$ : 320.14.  $R_t = 19.6$  мин.

Из 0.66 г формазана **2в** получена смесь соединений **4в** (96%) и **6в** (4%). Выход 0.67 г (68%).

**Бис(трифлат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-метоксифенил)-5-фенил-5,6-дигидро-**

**1,2,4,5-тетразиния-1] (4в).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2965 ( $\text{OCH}_3$ ), 1600 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1503 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1254, 1248 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 1037 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 765 ( $\text{CF}_3$ ), 643 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 54.6 (2С,  $\text{CH}_3$ ), 71.9 ( $\text{CH}_2$ ), 108.2–155.3 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 342.15.  $R_t = 21.3$  мин.

**Бис(трифлат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-метоксифенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (6в).** Масс-спектр,  $m/z$ : 336.15.  $R_t = 23.4$  мин.

Из 0.69 г формазана **2г** получена смесь соединений **4г** (60%) и **6г** (40%). Выход 0.76 г (75%).

**Бис(трифлат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-нитрофенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (4г).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1619 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1575 о. с [ $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ ], 1523 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1356 с [ $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ ], 1236, 1247 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 1038 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 767 ( $\text{CF}_3$ ), 648 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 72.5 ( $\text{CH}_2$ ), 108.2–155.3 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 357.12.  $R_t = 32.1$  мин.

**Бис(трифлат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-нитрофенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-нитрофенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (6г).** Масс-спектр,  $m/z$ : 351.12.  $R_t = 37.3$  мин.

Из 0.67 г формазана **2д** получена смесь соединений **4д** (85%) и **6д** (15%). Выход 0.64 г (64%).

**Бис(трифлат) 1,1'-([1,1'-бифенил]-4,4'-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1] (4д).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1519 ( $\text{N}=\text{N}$ ), 1231, 1247 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 1035 ( $\text{S}=\text{O}$ ), 766 ( $\text{CF}_3$ ), 678 ( $\text{C}-\text{Br}$ ), 640 ( $\text{C}-\text{F}$ ). Спектр ЯМР CP MAS  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 120.1–152.5 ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 357.12.  $R_t = 35.1$  мин.

**Бис(трифлат) 5-фенил-1-{[4'-(2-фенилгидразинилидений)-(4-хлорфенил)метил]дiazенил-[1,1'-бифенил]-4-ил}-3-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразиния-1 (6д).** Масс-спектр,  $m/z$ : 351.12.  $R_t = 37.3$  мин.

**Общая методика синтеза тетразинов 1а–д.** К перемешиваемому раствору 0.2 ммоль тетразиновой соли **4а–д** в смеси 20 мл диоксана и 5 мл воды при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляли одной порцией раствор 0.4 г (0.01 моль) D-глюкозы в 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и сразу после этого 3 мл 25%-ного раствора аммиака. Постепенно ре-

акционная смесь изменяла цвет на темно-зеленый. Перемешивание продолжали 30 мин, после чего реакционную смесь экстрагировали бензолом (3×20 мл), объединенные органические вытяжки промывали ледяной водой (3×10 мл) и сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме.

**6,6'-(1,4-Фенилен)бис[2,4-дифенил-3,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2H-ил] (1а).** Выход 64 мг (51%), т. пл. 193–194°C (разл.), вещество зеленого цвета. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1599 (C=N), 1496 (N=N), 1251, 1171, 623. Спектр ЭПР (бензол, 9.5 ГГц): g 2.0034, неразрешенный нонет. Найдено, %: C 76.82; H 5.19; N 17.87. C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 76.90; H 5.16; N 17.94.

**6,6'-(1,4-Фенилен)бис[2-(*n*-толил)-4-фенил-3,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2H-ил] (1б).** Выход 72 мг (55%), т. пл. 201–202°C (разл.), вещество зеленого цвета. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2956 (CH<sub>3</sub>), 1601 (C=N), 1495 (N=N), 1277, 1175, 799. Спектр ЭПР (бензол, 9.5 ГГц): g 2.0033, неразрешенный нонет. Найдено, %: C 76.04; H 5.39; N 19.52. C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 74.98; H 5.59; N 19.43.

**4,4'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[6-(4-метокси-фенил)-2-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2H-ил] (1в).** Выход 80 мг (58%), т. пл. 199–200°C (разл.), вещество зеленого цвета. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2978 (OCH<sub>3</sub>), 1595 (C=N), 1485 (N=N), 1267, 1045, 847. Спектр ЭПР (бензол, 9.5 ГГц): g 2.0034, неразрешенный нонет. Найдено, %: C 73.58; H 5.41; N 16.28. C<sub>42</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30; N 16.36.

**4,4'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[6-(4-нитро-фенил)-2-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2H-ил] (1г).** Выход 64 мг (45%), т. пл. 210–212°C (разл.), вещество зеленого цвета. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1615 (C=N), 1549 (NO<sub>2</sub>), 1496 (N=N), 1355 (NO<sub>2</sub>), 1248, 853. Спектр ЭПР (бензол, 9.5 ГГц): g 2.0034, неразрешенный нонет. Найдено, %: C 67.33; H 4.19; N 19.64. C<sub>40</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.22; H 4.23; N 19.60.

**4,4'-([1,1'-Бифенил]-4,4'-диил)бис[6-(4-хлор-фенил)-2-фенил-5,6-дигидро-1,2,4,5-тетразин-1-2H-ил] (1д).** Выход 84 мг (61%), т. пл. 212–213°C (разл.), вещество зеленого цвета. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1601 (C=N), 1488 (N=N), 1089, 781, 495 (C-Cl). Спектр ЭПР (бензол, 9.5 ГГц): g 2.0034, неразрешенный нонет. Найдено, %: C 69.09; H 4.52; N 16.29. C<sub>40</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 69.26; H 4.36; N 16.15.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кострюков Сергей Геннадьевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-1774-0836>

Буртасов Алексей Анатольевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-2889-7369>

Долганов Александр Викторович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-7120-1908>

Козлов Артур Шамилевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-6245-2414>

Конушкин Иван Александрович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-0440-3400>

Малов Никита Андреевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-8334-7963>

Стульников Даниил Вячеславович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-8334-7963>

Янцен Никита Владимирович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-1443-8295>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 12111164-5) в рамках государственного задания Мордовского национального исследовательского университета им. Н. П. Огарёва (создание новых молодежных лабораторий).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hicks R.G., in: Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds / Ed. R.G. Hicks. New York: Wiley, 2010. p. 245. doi 10.1002/9780470666975
2. Kuhn R., Trischman H. // Monatsh. Chem. 1964. Vol. 95. N 2. P. 457. doi 10.1007/BF00901311
3. Липунова Г.Н., Федорченко Т.Г., Чупахин О.Н. // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 8. С. 701; Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Chupakhin O.N. // Russ. Chem. Rev. 2013. Vol. 82. N 8. P. 701. doi 10.1070/RC2013v-082n08ABEH004341
4. Липунова Г.Н., Федорченко Т.Г., Цмокалюк А.Н., Чупахин О.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 7. С. 1203; Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Tsmokalyuk

- A.N., Chupakhin O.N.* // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 7. P. 1203. doi 10.1007/s11172-020-2892-6
5. *Brook D.J.R.* // Comments Inorg. Chem. 2015. Vol. 35. N 1. P. 1. doi 10.1080/02603594.2014.974805
  6. *Липунова Г.Н., Федорченко Т.Г., Чупахин О.Н.* // Коорд. хим. 2022. Т. 48. № 7. С. 389; *Lipunova G.N., Fedorchenko T.G., Chupakhin O.N.* // Russ. J. Coord. Chem. Vol. 48. N 7. P. 397. doi 10.1134/S1070328422070065
  7. *Votkina D.E., Petunin P.V., Zhivetyeva S.I., Bagryanskaya I.Yu., Uvarov M.N., Kazantsev M.S., Trusova M.E., Tretyakov E.V., Postnikov P.S.* // Eur. J. Org. Chem. 2020. N 13. P. 1996. doi: 10.1002/ejoc.202000044
  8. *Tretyakov E.V., Petunin P.V., Zhivetyeva S.I., Gorbunov D.E., Gritsan N.P., Fedin M.V., Stass D.V., Samoilova R.I., Bagryanskaya I.Yu., Shundrina I.K., Bogomyakov A.S., Kazantsev M.S., Postnikov P.S., Trusova M.E., Ovcharenko V.I.* // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 21. P. 8164. doi 10.1021/jacs.1c02938
  9. *Abe M.* // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. N 9. P. 7011. doi 10.1021/cr400056a
  10. *Sanvito S.* // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 3336. doi 10.1039/C1CS15047B
  11. *Hu G., Xie S., Wang C., Timm C.* // Beilstein J. Nanotechnol. 2017. Vol. 8. P. 1919. doi 10.3762/bjnano.8.192
  12. *Sugisaki K., Nakazawa S., Toyota K., Sato K., Shiomi D., Takui T.* // ACS Cent. Sci. 2019. Vol. 5. N 1. P. 167. doi 10.1021/acscentsci.8b00788
  13. *Kuhn R., Neugebauer F.A., Trischmann H.* // Monatsh. Chem. 1966. Vol. 97. P. 525. doi 10.1007/BF00905273
  14. *Chung G., Lee D.* // Chem. Phys. Lett. 2001. Vol. 350. N 3–4. P. 339. doi 10.1016/S0009-2614(01)01296-9
  15. *Azuma N., Ishizu K., Mukai K.* // J. Chem. Phys. 1974. Vol. 61. P. 2294. doi 10.1063/1.1682306
  16. *Meier P., Blume A., Ohmes E., Neugebauer F.A., Kothe G.* // Biochemistry. 1982. Vol. 21. N 3. P. 526. doi 10.1021/bi00532a018
  17. *Кострюков С.Г., Буртасов А.А., Долганов А.В., Козлов А.Ш., Конушкин И.А., Малов Н.А., Краснов А.Д., Асфандеев А.Ю.* // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 4. С. 507; *Kostryukov S.G., Burtasov A.A., Dolganov A.V., Kozlov A.Sh., Konushkin I.A., Malov N.A., Krasnov D.A., Asfandeev A.Yu.* // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 4. P. 779. doi 10.1134/S1070363223040023
  18. *Кострюков С.Г., Козлов А.Ш., Конушкин И.А., Краснов Д.А., Янцен Н.В.* // ЖОрХ. 2022. Т. 58. № 10. С. 1080; *Kostryukov S.G., Kozlov A.S., Konushkin I.A., Krasnov D.A., Yantsen N.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 10. P. 1416. doi 10.1134/S1070428022100050
  19. *Кострюков С.Г., Тезикова В.С., Козлов А.Ш., Мастерова Ю.Ю., Идрис Т.Д.И., Алалван Д.Х.К.* // ЖОрХ. 2021. Т. 57. № 10. С. 1403; *Kostryukov S.G., Tezikova V.S., Kozlov A.S., Masterova Y.Y., Jassim T., Alalwan D.H.K.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 10. P. 1600. doi 10.1134/S1070428021100055

## Synthesis of Tetrazinyl Biradicals Containing 1,1'-Biphenyl Fragment

S. G. Kostryukov<sup>a,\*</sup>, A. A. Burtasov<sup>a</sup>, A. V. Dolganov<sup>a</sup>, A. Sh. Kozlov<sup>a</sup>, I. A. Konushkin<sup>a</sup>, N. A. Malov<sup>a</sup>, D. V. Stulnikov<sup>a</sup>, and N. V. Yantsen<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, 430005 Russia

\*e-mail: kostryukov\_sg@mail.ru

Received December 19, 2023; revised January 15, 2024; accepted January 22, 2024

4,4'-([1,1'-Biphenyl]-4,4'-diyl)bis(6-aryl-2-phenyl-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazin-1-2H-yls) were obtained from bis(triflates) 1,1'-([1,1'-biphenyl]-4,4'-diyl)bis(3-aryl-5-phenyl-5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium-1) synthesized from the corresponding 1,1'-([1,1'-biphenyl]diyl-4,4')bis(3-aryl-5-phenylformazane). It was found that binuclear tetrazinium salts are formed by the action of formaldehyde and CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H on formazans, while mononuclear salts are formed by the action of HClO<sub>4</sub>. Tetrazinyl diradicals were isolated in the individual state and characterized by elemental analysis, IR and ESR spectroscopy.

**Keywords:** bis-formazans, diazo-coupling, 5,6-dihydro-1,2,4,5-tetrazinium, perchlorate, triflate, 1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4,5-tetrazinyl, radical, ESR spectroscopy

# СИНТЕЗ 5,5'-ДИНИТРО- И 5,5'-ДИАМИНОБИС(ЦИКЛОПЕНТА[*b*]- ИНДОЛОВ), СВЯЗАННЫХ ПО АТОМАМ N<sup>4</sup>,N<sup>4'</sup> ДИОКСОАЛКАНОВЫМ СПЕЙСЕРОМ

© 2024 г. Р. Р. Гатауллин<sup>1,\*</sup>, Д. А. Складчиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии Уфимского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия  
\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Поступило в редакцию 24 октября 2023 г.

После доработки 11 декабря 2023 г.

Принято к печати 12 декабря 2023 г.

Конденсацией 2 экв. 3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*-3-иод-7-метил-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидроциклопента[*b*]индола с 1 экв. дихлорангидрида глутаровой или декандикарбоновой кислоты синтезированы {N<sup>4</sup>,N<sup>4'</sup>-ди-(3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*R*\*,3*a'R*\*,8*b'S*\*)- и N<sup>4</sup>,N<sup>4'</sup>-ди-(3*aR*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*S*\*,3*a'S*\*,8*b'R*\*)-3-иод-7-метил-1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидроциклопента[*b*]индолил} алкандиамиды. Дидегидроиодирование их до 3*aR*\*,8*bR*\*,3*a'R*\*,8*b'R*\*- и 3*aS*\*,8*bS*\*,3*a'R*\*,8*b'R*\*-1,3*a*,4,8*b*-тетрагидроаналогов проведено кипячением диодидов в пиперидине. Показано наличие ротамерии в продуктах дегидрогалогенирования, которое проявляется удвоением сигналов в спектрах ЯМР в разных соотношениях. Нитрованием последних трифторацетилнитратом в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> получены их 5,5'-динитроаналоги, при взаимодействии которых свежеприготовленным гидроксидом двухвалентного железа наряду с 5,5'-аминопроизводными выделены также 5-амино-5'-нитрозамещенные продукты неполного восстановления. При появлении нитрогруппы или аминогруппы при углеродных атомах C<sup>5</sup> и C<sup>5'</sup> циклопента[*b*]индольных фрагментов удвоение сигналов в спектрах ЯМР исчезает. Взаимодействием 5,5'-диаминопроизводного (*n* = 8) с дихлорангидридом декандикарбоновой кислоты получено соединение с 30 атомами в макроциклическом кольце.

**Ключевые слова:** тетрагидроциклопента[*b*]индол, ротамерия, атропоизомер, амид, макроцикл

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010057, **EDN:** HLJNNM

## ВВЕДЕНИЕ

Циклопента[*b*]индолы обладают свойствами, которые могут быть востребованы для использования в различных сферах научно-технической деятельности. Высокая устойчивость этого остова к разрушению под действием фотооблучения послужила одной из определяющих факторов при выборе их в качестве составной части молекул, обладающих фотохромными свойствами, которые могли бы найти применение в молекулярных переключателях [1–5]. Остов циклопента[*b*]индола обнаружен также в составе соединений природного происхождения. Можно упомянуть алкалоиды паксиллин, паспалин,

паспалицин, паспалинин [6–11], а также некоторые биологически активные синтетические гетероциклы [12]. Фрагмент циклопента[*b*]индола присутствует также в структуре (+)-нодулиспоровой кислоты А [13] или индолосесквитерпенов – леканиндолов А–D [14]. Благодаря этому исследования в этой области остаются актуальными [15–20], интерес к которым значительно усиливает также обнаружение представителей с различными видами биологической активности [21–24]. Среди этих гетероциклов выявлены селективные антагонисты некоторых рецепторов [21, 24–26], эффективный ингибитор вируса гепатита С [27]. Как многообещающее

средство в облегчении различных аллергических расстройств рассматривается 7-фтор-5-мезилзамещенное производное (циклопента[*b*]индол-3-ил)уксусной кислоты, синтез и изучение свойств которого достаточно длительное время привлекает внимание исследователей [28, 29]. Соединения с остовом циклопента[*b*]индола могут найти применение при получении различных производных, в связи с чем часто исследуются подходы к синтезу функционализированных гомологов [30–34].

В данной работе представлены результаты исследований по синтезу 3-иод-гексагидроциклопента[*b*]индолов, связанных между собой по атомам азота  $N^4, N^{4'}$  цепью остатка алкандикарбоновой кислоты. Проведено последующее дегидрогалогенирование полученных соединений, нитрование по ароматическому кольцу продукта дегидроиодирования и восстановление до аминов. На основе полученных 5,5'-диаминопроизводных  $N^4, N^{4'}$ -(диоксоалкандиил) бис(циклопента[*b*]индолов можно было бы построить макрогетероциклические системы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

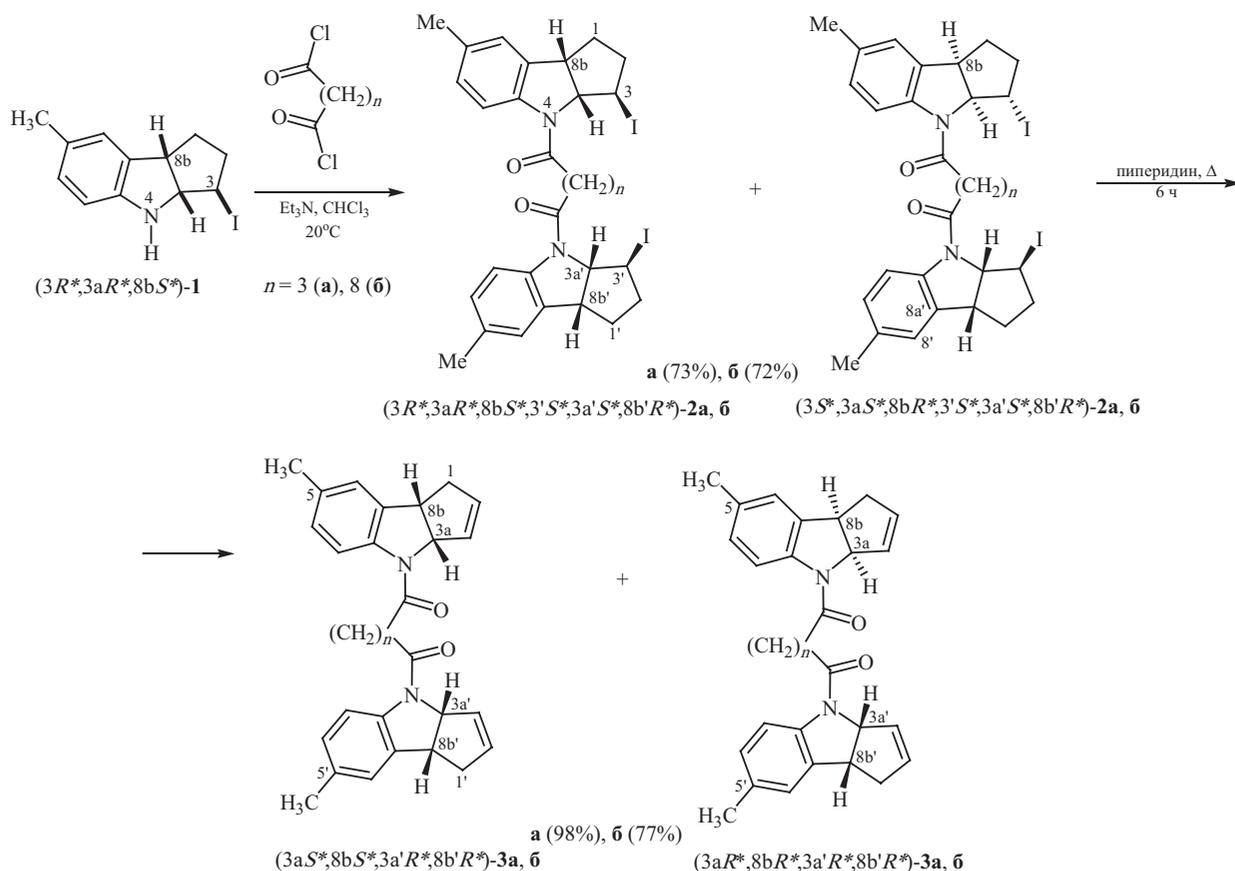
Реакцией соединения **1** с дихлорангидридом декандикарбоновой или глутаровой кислоты синтезировали диамиды **2a, б**. Факторы, такие как хиральный катализатор, оптически активный растворитель или другие, которые могли бы способствовать преимущественной конденсации только одинаковых энантиомеров индолина **1** или антиподов с этими дихлорангидридами в данном случае отсутствуют. В этой реакции с равной вероятностью карбонилтриметиленкарбонил-  $[O=C(CH_2)_3C=O]$  или карбонил-октаметиленкарбонильной  $[O=C(CH_2)_8C=O]$  цепью могут быть связаны как два разнодескрипторные 3*R*,3*aR*,8*bS*- и 3*S*,3*aS*,8*bR*-энантиомеры, так и два одинаковых 3*S*,3*aS*,8*bR*-энантиомера. Это приведет к диамидам (3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*S*\*,3*a*'*S*\*,8*b*'*R*\*)-**2a, б** или (3*S*\*,3*aS*\*,8*bR*\*,3'*S*\*,3*a*'*S*\*,8*b*'*R*\*)-**2a, б** (схема 1).

Обычно в спектрах ЯМР смеси диастереомерных молекул при определенных условиях наблюдается двойной набор сигналов углеродных атомов и протонов. В случае диамидов **2** хиральные центры циклопента[*b*]индольных фрагментов располагаются друг от друга достаточно далеко. Самые близкие хиральные центры  $C^{3a}$  и  $C^{3a'}$ , принадлежащие двум циклопента[*b*]индольным фрагментам, разделяет

состоящий из семи ( $n = 3$ , **2a**) или двенадцати ( $n = 8$ , **2б**) атомов метилендикарбамидный мостик  $N^4C(O)(CH_2)_n(O)CN^{4'}$ . Несомненно, несмотря на то, что цепь, связывающая эти центры, хотя достаточно длинная, незначительное взаимное влияние разнодескрипторных центров этих молекул на разброс химических сдвигов в спектрах ЯМР вполне возможно. То, что признаки диастереотопного эффекта в этих спектрах отсутствуют, вероятно, обусловлено близким значением этого  $\Delta\delta$  с погрешностью спектрометра. Поэтому в спектрах ЯМР полученных соединений **2a** и **2б** углеродные атомы и протоны представлены только одним набором сигналов.

Кипячением 3,3'-дииодпроизводных **2a, б** в пиперидине получены продукты дегидрогалогенирования **3a, б** с хорошими выходами, в спектрах ЯМР которых присутствуют удвоенные сигналы. Но это удвоение не связано с обсужденным выше возможным диастереотопным эффектом; оно возникает по другой причине. В предыдущих наших исследованиях было показано, что в спектрах ЯМР *N*-ацетил-1,3*a*,4,8*b*-тетрагидро- [35], *N*-ацетил-7-(фенилэтинил)- [36], *N*-ацетил-7-бром- [36], *N*-ацетил-7-метил-1,3*a*,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индола [37] или *N*-ацетил-7-метил-3,3*a*,4,8*b*-региоизомера [38] последнего наблюдается удвоение некоторых сигналов, причем соотношение интегралов удвоенных сигналов зависит от природы дейтерорастворителя. Как было установлено в этих исследованиях [35–38], удвоение сигналов происходит из-за того, что эти индолы могут существовать в двух равновесных состояниях (схема 2). Эти ротамеры в растворе достаточно устойчивы, вероятно, взаимопревращение происходит в течение определенного времени и поэтому в спектре ЯМР их смеси химические сдвиги одинаковых углеродных атомов и протонов минорного и преобладающего аналога зримо различаются. Возможность существования такой внутримолекулярной слабой координационной связи между протоном  $H^5$  ароматического кольца и атомом кислорода карбамидной группы инструментально нами была обнаружена при рентгеноструктурных исследованиях эпоксида, полученного окислением по Прилежаеву *N*-ацетил-7-метил-1,3*a*,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индола [37] и подтверждена расчетами. Уменьшение электронной плотности при атоме водорода  $H^5$ , например, увеличением электроноакцепторных свойств ароматического

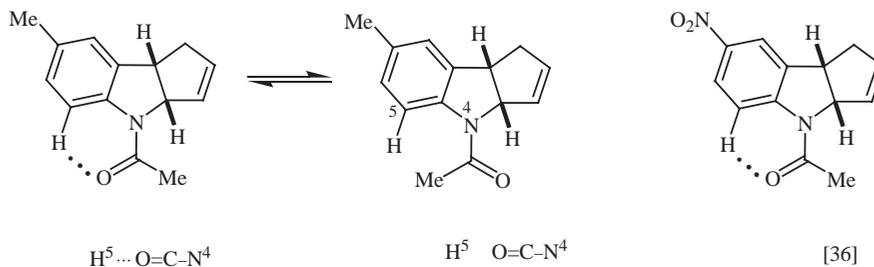
## Схема 1.



кольца, вероятно, способствует также и усилению водородной связи  $H^5 \cdots O=C-N$ . В N-ацетил-7-нитро-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индоле [36], приведенном на схеме 2, нитрогруппа обладает отрицательными  $-I$  и  $-M$  эффектами, что способствует повышению электроакцепторного свойства ароматического ядра. В этом случае равновесие, по

нашему мнению, практически полностью смещено в сторону циклопента[b]индола, который существует в виде единственного ротamera с устойчивой водородной связью между протоном  $H^5$  и карбамидным атомом кислорода. Поэтому в спектрах ЯМР этого индола [36] удвоения сигналов углеродных атомов и протонов нет. Сравнивая спектры ЯМР

## Схема 2.



N-ацетил-7-нитропроизводного [36], в котором нитрогруппа проявляет  $-I$  и  $-M$  эффекты, и N-ацетил-7-бром-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола [36], где атом брома проявляет  $-I$  и  $+M$  эффекты, можно предположить, что вклад отрицательного мезомерного эффекта является определяющим. Поскольку в случае 7-бромпроизводного, как было упомянуто выше, удвоение сигналов в спектрах ЯМР сохраняется [36].

Возможность образования этой водородной связи, и вместе с тем и существование двух равновесных состояний исчезает, когда при углеродном атоме  $C^5$  ароматического кольца появляется заместитель, иной, чем атом водорода. В спектрах ЯМР N-ацетил-5-нитро-7-метил- или N-ацетил-5-амино-7-метил-1,3а,4,8b- [39], а также N-ацетил-5-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола [40] удвоение сигналов протонов и углеродных атомов отсутствует.

В данном исследовании нами показано, что аналогичная тенденция к удвоению сигналов некоторых протонов в спектре ЯМР  $^1H$  соединений, в которых имеется остов N-ацил-7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола, сохраняется и при удлинении алифатической цепи фрагмента алканкарбоновой кислоты, находящегося у атома азота. У полученных нами гетероциклов **3а, б** при углеродных атомах  $C^5$  и  $C^{5'}$  заместителей нет и в их спектрах ЯМР  $^1H$ , снятых в  $CDCl_3$ , появляются удвоенные сигналы, среди которых наиболее отчетливо различаются пики протонов  $H^{8b,8b'}$ ,  $H^{3a,3a'}$ ,  $H^{2,2'}$  и  $H^{3,3'}$  тетрагидроциклопента[*b*]индольных

фрагментов. Причем соотношение интенсивности этих удвоенных сигналов индолинового остова соединений **3а, б** в дейтерохлороформе примерно такое же (рис. 1), что и в случае ранее полученного и обсужденного выше N-ацетильного аналога [37] (схема 2). В спектре ЯМР  $^{13}C$  удвоение сигналов также есть, разница в химических сдвигах  $\Delta\delta$  углеродных атомов минорного и преобладающего ротамеров различаются от 0.15 до 3.0 м. д. Две карбамидных углеродных атома  $N-C=O$ , на которых ротамерия вроде бы должна была больше всего подействовать, тем не менее их химические сдвиги отличаются незначительно ( $\Delta\delta = 0.15$  м. д.).

Далее нами были проведены исследования по функционализации соединений **3а, б** с целью использования полученных производных в качестве звеньев цепи макромолекулы. Такие большие циклы наряду с широким спектром биологической активности обладают также способностью к комплексообразованию, могут найти применение в промышленности и используются в различных исследованиях, благодаря чему находятся в центре пристального внимания исследователей [41–44].

Для получения функционализированного аминогруппой аналога соединения **3а, б** нитровали смесью нитрата аммония и  $(F_3CCO)_2O$  в дихлорметане в мягких условиях до индолинов **4а, б** (схема 3). Существование бисиндолов **3а, б** в двух равновесных состояниях не оказывает влияния на направление реакции их нитрования.

При появлении нитрогруппы при ароматических углеродных атомах  $C^5$  и  $C^{5'}$  индолинов **4а, б** ярко

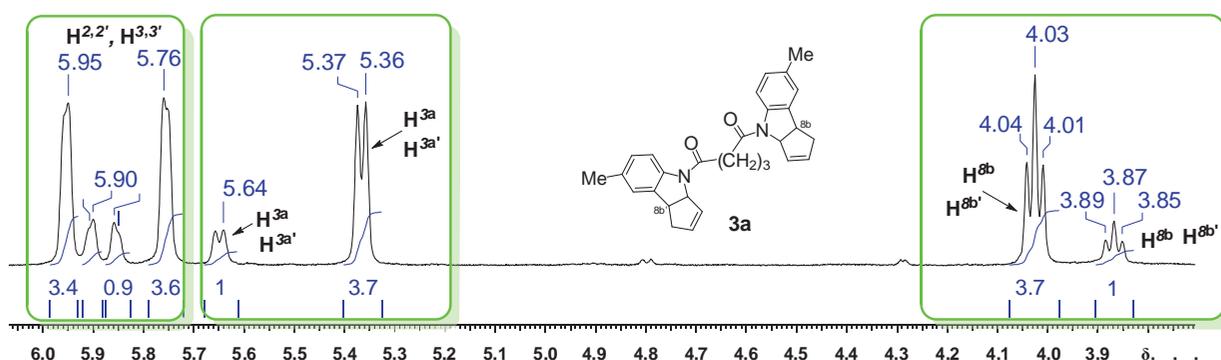
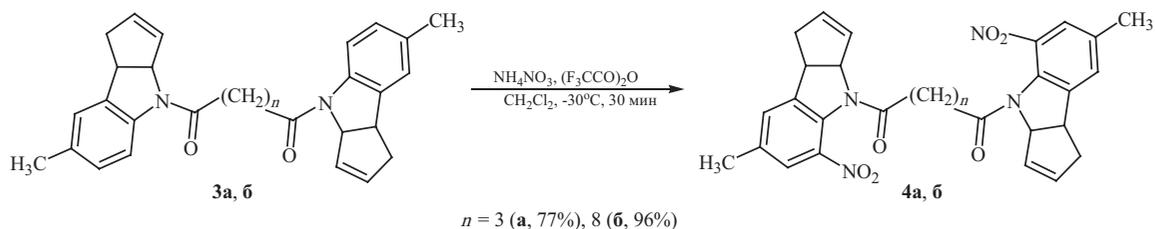


Рис. 1. Область сигналов протонов  $H^{8b}$ ,  $H^{3a}$ ,  $H^2$ ,  $H^3$  и  $H^{8b'}$ ,  $H^{3a'}$ ,  $H^{2'}$ ,  $H^{3'}$  в спектре ЯМР  $^1H$  соединения **3а**, снятого в  $CDCl_3$ . Соотношение интегральных интенсивностей удвоенных сигналов составляет  $\approx 3.7:1$ .

Схема 3.



выраженное в случае их предшественников **3a, б** удвоение сигналов исчезает. После нитрования, кроме исчезновения удвоения сигналов, наблюдается также трансформация сигнала протонов  $H^{8b,8b'}$ , наблюдаемого в спектре ЯМР  $^1H$  предшественников **3a, б** в виде триплета, например, соединения **3a** (рис. 1), в квартет в спектре соединения **4a** ( $\delta = 4.10$  м. д.) (рис. 2). Для понимания этого мы попытались провести компьютерное 3D-моделирование структуры нитропроизводных **4a, б** в редакторе ChemDraw. Последующая минимизация энергии и сравнение результатов с аналогичными данными предшественников **3a, б** показывает, что изменение природы заместителя при атомах  $C^5$  и  $C^{5'}$  приводит к изменению значений двугранных углов  $H^{1A}C^1C^{8b}H^{8b}$ ,  $H^{1B}C^1C^{8b}H^{8b}$  и  $H^{3a}C^3aC^{8b}H^{8b}$ . Учитывая то, что в подавляющем большинстве случаев в пятичленных циклических системах значения КССВ вицинальных протонов укладываются в экспериментальные интервалы кривой Карплуса–Конроя [45], вероятно,

и в циклопента[*b*]индолах изменение двугранных углов также отражается и на мультиплетности некоторых сигналов. Моделирование структуры соединений **3a** и **4a** позволило также обнаружить значительную разницу в аксиальной стереохимии заместителей по оси атом азота  $N^4$ –карбамидный атом углерода  $C^{1''}$  или атом азота  $N^{4'}$ –карбамидный атом углерода  $C^{5''}$ . Двугранные углы  $C^{4a}N^4C^{1'}$ –O в предшественнике **3a** и в продукте его нитрования **4a** существенно различаются.

Восстановлением соединения **4b** свежеприготовленным  $Fe(OH)_2$  получено 5,5'-диаминопроизводное **5** (схема 4). Спектральные характеристики полученного соединения, относящиеся к циклопента[*b*]индольным фрагментам этой молекулы (рис. 3), практически совпадают с сигналами ранее описанного N-ацетильного гомолога [39].

Вероятно, низкий выход продукта восстановления обусловлен неполной конверсией исходного динит-

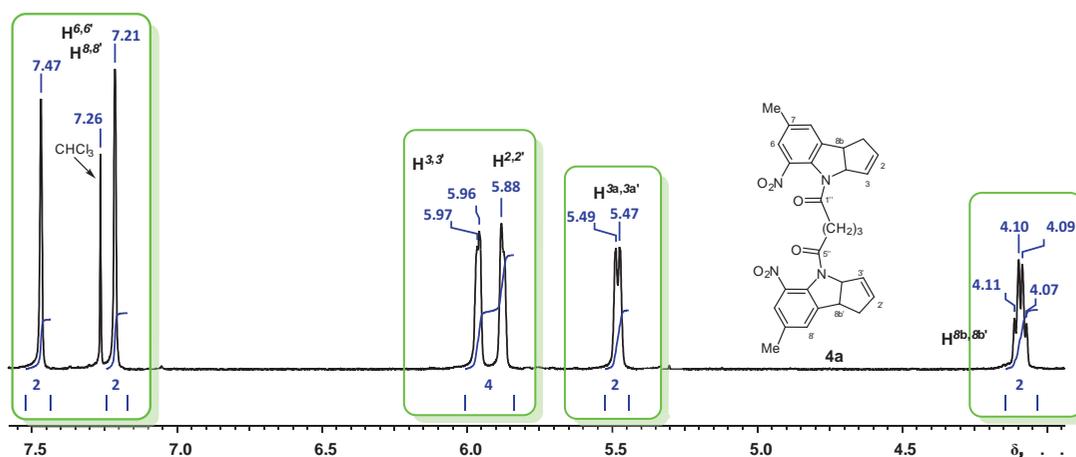
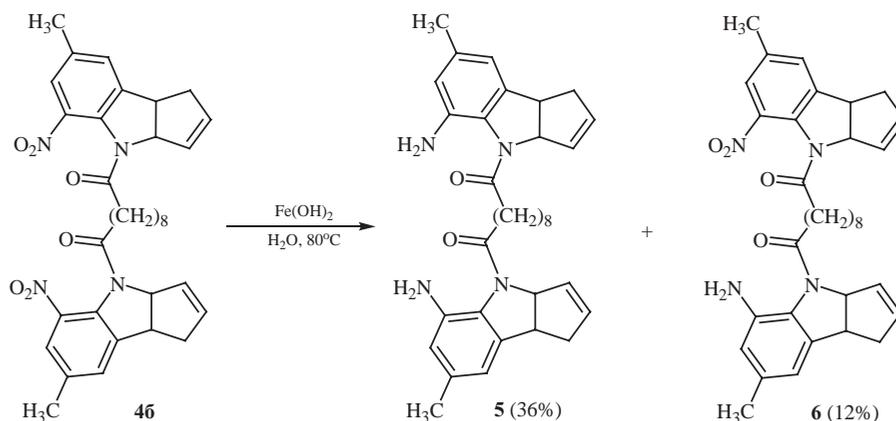


Рис. 2. Область сигналов протонов  $H^{8b,8b'}$ ,  $H^{3a,3a'}$ ,  $H^{2,2'}$  и  $H^{3,3'}$  в спектре ЯМР  $^1H$  соединения **4a**, снятого в  $CDCl_3$ .

Схема 4.



ропроизводного **46** и значительными потерями при обработке реакционной смеси в результате высокой адсорбции диамина **5** на поверхности рыхлого осадка Fe(OH)<sub>3</sub>. Образование продукта неполного восстановления 5-нитро-5'-аминопроизводного **6** также не способствует повышению продуктивности реакции. Соединение **6** было выделено при хроматографировании на силикагеле в виде фракции, *R<sub>f</sub>* которой отличалась от *R<sub>f</sub>* исходного **46** и 5,5'-диаминопроизводного **5**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6** есть сигналы протонов цикlopenta[*b*]индольного фрагмента, относящиеся как исходному нитропроизводному **46**, так и диамину **5** в равных соотношениях. В масс-спектре высокого разрешения соединения **6** молекулярный ион [M]<sup>+</sup> представлен

с *m/z* 568.3042, что удовлетворяет моноизотопной массе предполагаемой нами структуры с брутто-формулой C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (*M<sub>mi</sub>* 568.3049 Да).

Перемешиванием соединения **5** с дихлорангидридом себациновой кислоты получен макроцикл **7** (схема 5), в масс-спектре которого молекулярный ион [M]<sup>+</sup> представлен с *m/z* 704.4.

Хроматографированием на силикагеле этого макроцикла нами получены 4 фракции примерно в равных количествах, различающиеся по значению *R<sub>f</sub>*, в масс-спектре всех фракций присутствует молекулярный ион с *m/z* 704.4. Результаты исследований по оптимизации условий синтеза и корректного установления структуры фракций будут доложены в следующей публикации.

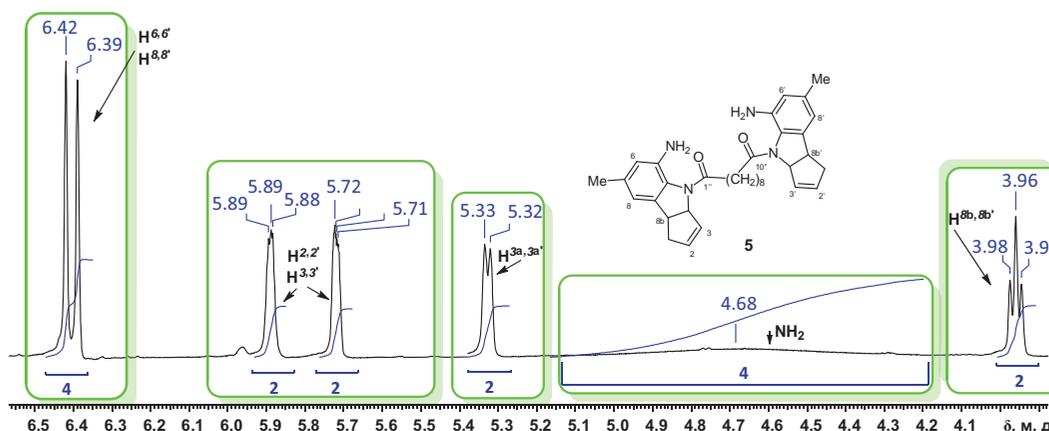
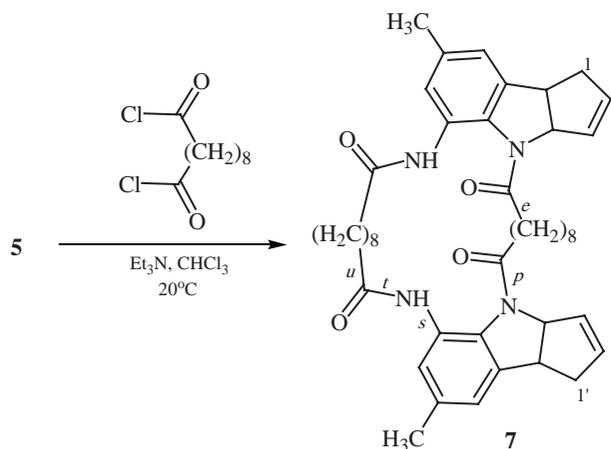


Рис. 3. Область сигналов протонов H<sup>8b,8b'</sup>, H<sup>3a,3a'</sup>, H<sup>2,2'</sup>, H<sup>3,3'</sup> и 5,5'-NH<sub>2</sub> в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **5**, снятого в CDCl<sub>3</sub>.

Схема 5.



## ВЫВОДЫ

Таким образом, 3-иод-7-метил-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[b]индол является удобным стартовым соединением для синтеза его алкандиамида реакцией с дихлорангидридом алкандикарбоновой кислоты. Полученный алкандиамида легко подвергается дегидроированию при кипячении в пиперидине. Нитрование продукта дегидрогалогенирования трифторацетилнитратом проходит региоселективно по положениям  $\text{C}^5$  и  $\text{C}^{5'}$  ароматических колец обоих тетрагидроциклопента[b]-индольных фрагментов. При восстановлении нитрогрупп образуется  $\text{C}^5\text{-NH}_2$  и  $\text{C}^{5'}\text{-NH}_2$  замещенное производное этого алкандиамида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на приборе Bruker Avance III 500 с рабочими частотами 500.13 и 125.73 МГц. Внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе CHN Analyzer M-185B. Содержание галогена определяли колбовым методом Шенигера с последующим потенциометрическим титрованием. Масс-спектр получен на жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010EV в режиме химической ионизации при атмосферном давлении или на спектрометре высокого разрешения Thermo Finnigan MaT 95 XP: температура ионизирующей камеры –  $250^\circ\text{C}$ , температура прямого ввода –  $50\text{--}270^\circ\text{C}$ , скорость нагрева – 10 град/мин, ионизирующее на-

пряжение – 70 эВ. Для качественного анализа ТСХ использовали пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-В-УФ (ЗАО Сорбполимер, Краснодар) с обнаружением веществ УФ облучением ( $\lambda$  254 нм) и иодом. Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле марки MN Kieselgel 60 (60–100 меш). Температуры плавления определяли на микростолике Voetius.

**Общая методика получения (3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*R*\*,3*a'R*\*,8*b'S*\*)- и (3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*S*\*,3*a'S*\*,8*b'R*\*)-изомеров 4,4'-(1,5-диоксопентан-1,5-диил)бис- и 4,4'-(1,10-диоксодекан-1,10-диил)бис(3-иод-7-метил-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[b]индол) ов 2а, б.** К раствору 2 экв. (3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*)-индолина 1 [37] в 5 мл  $\text{CHCl}_3$  и 0.55 мл  $\text{Et}_3\text{N}$  добавляли 1 экв. дихлорангидрида алкандикарбоновой кислоты при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали. Через 18 ч добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и 10%-ный раствор  $\text{NaOH}$  (10 мл), и после встряхивания добавляли 100 мл  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой отделяли, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали в вакууме. Хроматографированием сухого остатка на силикагеле (10 г, элюент – бензол) выделяли соединение 2.

**4,4'-(1,5-Диоксопентан-1,5-диил)бис(3-иод-7-метил-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[b]индол) (2а)** получали из 2.1 г (7 ммоль) индолина 1 и 0.59 г (3.5 ммоль) дихлорангидрида глутаровой кислоты. После хроматографической очистки выход 1.78 г (73%),  $R_f$  0.42 ( $\text{C}_6\text{H}_6\text{--EtOAc}$ , 19:1), белые кристаллы, т. пл.  $194\text{--}196^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.51–1.67 м (6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.92–2.06 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51–2.86 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82–3.96 м (2H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{8b'}$ ), 4.40 уш. с (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$ ), 5.10 д (2H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^{3a'}$ ,  $J$  7.5 Гц), 6.92 с (2H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 6.96 д (2H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J$  8.2 Гц), 7.98 д (2H,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^{6'}$ ,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.01 ( $2\text{CH}_3$ ), 23.53 ( $\text{C}^{3''}$ ), 27.44, 35.44, 35.61 ( $\text{C}^{1,1'}$ ,  $\text{C}^{2,2'}$ ,  $\text{C}^{2'',4''}$ ), 34.31 ( $\text{C}^{3,3'}$ ), 45.15 ( $\text{C}^{8b,8b'}$ ), 74.62 ( $\text{C}^{3a,3a'}$ ), 116.11 ( $\text{C}^{5,5'}$ ), 124.47 ( $\text{C}^{6,6'}$ ), 128.66 ( $\text{C}^{8,8'}$ ), 133.15 ( $\text{C}^{8a,8a'}$ ), 133.58 ( $\text{C}^{7,7'}$ ), 140.81 ( $\text{C}^{4a,4a'}$ ), 168.43 ( $\text{C}^{1'',5''}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 694.1 [ $M$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ ;  $m/z$  694.1). Найдено, %: С 50.07; Н 4.55; I 35.99; N 3.88.  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 50.16; Н 4.64; I 36.55; N 4.03.

**4,4'-(1,10-Диоксодекан-1,10-диил)бис(3-иод-7-метил-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[b]индол) (2б)** получали из 1.2 г (4 ммоль) индолина 1 и 0.48 г (2 ммоль) дихлорангидрида декандикарбоновой кислоты. Выход 1.1 г (72%), белый порошок, т. пл.

140–142°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.39–2.05 м (20H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51–2.62 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 т (2H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{8b'}$ ,  $J$  8.5 Гц), 4.35 д (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$ ,  $J$  5.2 Гц), 5.09 д (2H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^{3a'}$ ,  $J$  8.5 Гц), 6.96 с (2H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 6.98 д (2H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J$  8.2 Гц), 8.01 д (2H,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^{6'}$ ,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.91 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.98 ( $\text{C}^{3'',8''}$ ), 29.17 ( $\text{C}^{4'',7''}$ ), 29.24 ( $\text{C}^{1,1'}$ ), 32.65 ( $\text{C}^{5'',6''}$ ), 34.57 ( $\text{C}^{3,3'}$ ), 35.60 ( $\text{C}^{2,2'}$ ), 35.62 ( $\text{C}^{2'',9''}$ ), 45.06 ( $\text{C}^{8b,8b'}$ ), 74.98 ( $\text{C}^{3a,3a'}$ ), 116.06 ( $\text{C}^{5,5'}$ ), 124.42 ( $\text{C}^{6,6'}$ ), 128.43 ( $\text{C}^{8,8'}$ ), 133.29 ( $\text{C}^{8a,8a'}$ ), 133.79 ( $\text{C}^{7,7'}$ ), 140.63 ( $\text{C}^{4a,4a'}$ ), 171.67 ( $\text{C}^{1'',10''}$ ). Найдено, %: С 53.32; Н 5.48; I 33.09; N 3.60.  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 53.41; Н 5.54; I 33.20; N 3.66.

**Общая методика получения (3aR\*,8bS\*,3a'R\*,8b'S\*)- и (3aR\*,8bS\*,3a'S\*,8b'R\*)-изомеров 4,4'-(1,5-диоксоалкан-1,5-диил)- и 4,4'-(1,10-диоксоалкан-1,10-диил)бис(7-метил-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол)ов 3a, б.** Раствор соединения 2a, б в пиперидине нагревали при кипении 6 ч. Растворитель упаривали в вакууме, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и 100 мл  $\text{CHCl}_3$ , встряхивали. Органический слой отделяли, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель упаривали в вакууме.

**4,4'-(1,5-Диоксопентан-1,5-диил)бис(7-метил-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол) (3a)** получали кипячением 1.66 г (2.4 ммоль) дионида 2a в 15 мл пиперидина. Продукт элиминирования выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем (элюент –  $\text{C}_6\text{H}_6$ –EtOAc, 9:1). Выход 1.04 г (99%), белый порошок, т. пл. 154–156°C (EtOH),  $R_f$  0.35 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ –EtOAc, 9:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.16–2.28 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.54–2.87 м (6H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{1A}$ ,  $\text{H}^{1A'}$ ), 2.88–2.98 м (2H,  $\text{H}^{1B}$ ,  $\text{H}^{1B'}$ ), 3.82–4.03 м (2H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{8b'}$ ), 5.37–5.65 м (2H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^{3a'}$ ), 5.76–5.94 м (4H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^{2'}$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$ ), 6.93–7.06 м (4H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 8.05 д (2H,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^{6'}$ ,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.28 (2 $\text{CH}_3$ ), 23.72 ( $\text{C}^{3''}$ ), 34.13 ( $\text{C}^{2'',4''}$ ), 39.67 ( $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^{1'}$ ), 42.57 ( $\text{C}^{8b}$ ,  $\text{C}^{8b'}$ ), 70.71 ( $\text{C}^{3a}$ ,  $\text{C}^{3a'}$ ), 117.39, 128.71, 124.69, 124.82, 134.31 ( $\text{C}^{2,2'}$ ,  $\text{C}^{3,3'}$ ,  $\text{C}^{5,5'}$ ,  $\text{C}^{6,6'}$ ,  $\text{C}^{8,8'}$ ), 133.60, 135.84, 139.23 ( $\text{C}^{4a,4a'}$ ,  $\text{C}^{7,7'}$ ,  $\text{C}^{8b,8b'}$ ), 170.24 (2 $\text{NC}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 438.2 [ $M$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ : 438.2). Найдено, %: С 79.28; Н 6.81; N 6.32.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 79.42; Н 6.89; N 6.39.

**4,4'-(1,10-Диоксодекан-1,10-диил)бис(7-метил-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол) (3б)** получали кипячением 1.07 г (1.4 ммоль) соединения

2б в 12 мл пиперидина. Продукт элиминирования выделяли кристаллизацией сухого остатка из петролейного эфира. Выход 0.55 г (77%), белый порошок, т. пл. 143–147°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.34–1.80 м (12H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45–2.65 м (6H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{1A}$ ,  $\text{H}^{1A'}$ ), 2.95 д.д. (2H,  $\text{H}^{1B}$ ,  $\text{H}^{1B'}$ ,  $J$  7.9,  $J$  16.5 Гц), 4.05 т (2H,  $\text{H}^{8b}$ ,  $\text{H}^{8b'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 5.36 д (2H,  $\text{H}^{3a}$ ,  $\text{H}^{3a'}$ ,  $J$  8.0 Гц), 5.73–5.97 м (4H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^{2'}$ ,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$ ), 6.97 с (2H,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^{8'}$ ), 7.00 д (2H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^{5'}$ ,  $J$  8.3 Гц), 8.09 д (2H,  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^{6'}$ ,  $J$  8.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.15 ( $\text{CH}_3$ ), 25.28, 28.14, 28.55 ( $\text{C}^{3'',8''}$ ,  $\text{C}^{4'',7''}$ ,  $\text{C}^{5'',6''}$ ), 35.86 ( $\text{C}^{2'',9''}$ ), 39.19 ( $\text{C}^1$ ,  $\text{C}^{1'}$ ), 43.88 ( $\text{C}^{8b}$ ,  $\text{C}^{8b'}$ ), 70.54 ( $\text{C}^{3a}$ ,  $\text{C}^{3a'}$ ), 117.46, 128.84, 124.38, 124.67, 134.34 ( $\text{C}^{2,2'}$ ,  $\text{C}^{3,3'}$ ,  $\text{C}^{5,5'}$ ,  $\text{C}^{6,6'}$ ,  $\text{C}^{8,8'}$ ), 133.62, 135.52, 139.45 ( $\text{C}^{4a,4a'}$ ,  $\text{C}^{7,7'}$ ,  $\text{C}^{8b,8b'}$ ), 168.88 (2 $\text{NC}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 508.3 [ $M$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ : 508.3). Найдено, %: С 80.18; Н 7.87; N 5.43.  $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 80.28; Н 7.93; N 5.51.

**Общая методика нитрования индолинов 3a, б.** К раствору 2 экв. индолина 2a, б в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $-30^\circ\text{C}$  добавляли трифторацетилнитрат, полученный перемешиванием 3 экв.  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  и 10 экв. трифторуксусного ангидрида в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Через 30 мин реакционную смесь выливали в лед (20 г) и экстрагировали 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу промывали водой (10 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали в вакууме. Хроматографированием сухого остатка на силикагеле (10 г, элюент – бензол) выделяли соединение 4.

**4,4'-(1,5-Диоксопентан-1,5-диил)бис(7-метил-5-нитро-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол) (4a)** получали из 0.613 г (1.4 ммоль) соединения 3a. Выход 0.57 г (77%), белый порошок, т. пл. 212–214°C,  $R_f$  0.48 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ –EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.22 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 с и 2.37 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.58 д (2H,  $\text{H}^{1A,1A'}$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.64–2.80 м (4H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 2.98 д. д. к (2H,  $\text{H}^{1B,1B'}$ ,  $J$  2.1,  $J$  7.8,  $J$  16.8 Гц), 4.10 к (2H,  $\text{H}^{8b,8b'}$ ,  $J$  7.8 Гц), 5.58 д. д. (2H,  $\text{H}^{3a,3a'}$ ,  $J$  1.6,  $J$  7.8 Гц), 5.86–6.04 м (4H,  $\text{H}^{2,2'}$ ,  $\text{H}^{3,3'}$ ), 7.43 с (2H,  $\text{H}^{8,8'}$ ), 7.46 с (2H,  $\text{H}^{6,6'}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.09 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.41 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63 д (2H,  $\text{H}^{1A,1A'}$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.66–2.83 м (4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.02 д. д. к (2H,  $\text{H}^{1B,1B'}$ ,  $J$  2.1,  $J$  7.8,  $J$  16.8 Гц), 4.21 к (2H,  $\text{H}^{8b,8b'}$ ,  $J$  7.8 Гц), 5.70 д. д. квинтетов (2H,  $\text{H}^{3a,3a'}$ ,  $J$  1.8,  $J$  7.8 Гц), 5.94–6.07 м (4H,  $\text{H}^{2,2'}$ ,  $\text{H}^{3,3'}$ ), 7.43 с (2H,  $\text{H}^{8,8'}$ ), 7.46 с (2H,  $\text{H}^{6,6'}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.65 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 21.04 (2 $\text{CH}_3$ ), 34.18 ( $\text{C}^{1,1'}$ ), 39.92

(C<sup>2</sup>, C<sup>4</sup>), 43.90 (C<sup>8b,8b'</sup>), 72.71 (C<sup>3a,3a'</sup>), 123.48 (C<sup>6,6'</sup>), 130.47, 130.66 (C<sup>2</sup>, C<sup>2'</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>3'</sup>), 133.98 (C<sup>8,8'</sup>), 132.06 (C<sup>8a,8a'</sup>), 135.82 (C<sup>7,7'</sup>), 142.09, 142.77 (C<sup>4a,4a'</sup>, C<sup>5',5'</sup>), 171.41 (N–C<sup>1</sup>=O, N–C<sup>5</sup>=O). Масс-спектр, *m/z* 528.2 [M]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 528.2). Найдено, %: C 65.80; H 5.22; N 10.49. C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 65.90; H 5.34; N 10.60.

**4,4'-(1,10-Диоксодекан-1,10-диил)бис(7-метил-5-нитро-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[б]индол) (4б)** получали из 0.534 г (1.05 ммоль) соединения **3б**. Выход 0.604 г (96%), белый порошок, т. пл. 97–99°C, R<sub>f</sub> 0.35 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–EtOAc, 9:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.34–1.78 м (12H, CH<sub>2</sub>), 2.36 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.47–2.62 м (4H, CH<sub>2</sub>, H<sup>1A</sup>, H<sup>1A'</sup>), 2.96–3.03 м (2H, H<sup>1B</sup>, H<sup>1B'</sup>), 4.09 к (2H, H<sup>8b</sup>, H<sup>8b'</sup>, J 7.1 Гц), 5.48 д. д (2H, H<sup>3a</sup>, H<sup>3a'</sup>, J 6.1, J 7.1 Гц), 5.86–5.89 м, 5.95–5.99 м (4H, H<sup>2</sup>, H<sup>2'</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup>), 7.21 с (2H, H<sup>8</sup>, H<sup>8'</sup>), 7.47 с (2H, H<sup>6</sup>, H<sup>6'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.46 (2CH<sub>3</sub>), 25.19, 28.54, 28.75 (C<sup>3'',8''</sup>, C<sup>4'',7''</sup>, C<sup>5'',6''</sup>), 39.34 (C<sup>2'',9''</sup>), 39.41 (C<sup>1</sup>, C<sup>1'</sup>), 47.15 (C<sup>8b</sup>, C<sup>8b'</sup>), 68.47 (C<sup>3a</sup>, C<sup>3a'</sup>), 126.44, 130.97, 133.43, 137.19 (C<sup>2,2'</sup>, C<sup>3,3'</sup>, C<sup>6,6'</sup>, C<sup>8,8'</sup>), 128.54, 131.43, 137.64, 139.87 (C<sup>4a,4a'</sup>, C<sup>5,5'</sup>, C<sup>7,7'</sup>, C<sup>8b,8b'</sup>), 166.53 (2NC=O). Найдено, %: C 68.11; H 6.32; N 9.29. C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 68.21; H 6.40; N 9.36.

**4,4'-(1,10-Диоксодекан-1,10-диил)бис(7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[б]индол-5-амин) (5)**. Суспензию 0.6 г (1.0 ммоль) динитропроизводного **4б** в 6 мл разбавленного аммиака (H<sub>2</sub>O–NH<sub>3</sub>, 20:1) смешивали с суспензией Fe(OH)<sub>2</sub>, приготовленной из 7.8 г (27 ммоль) FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O и 3.6 мл конц. аммиака в 27 мл воды. Смесь доводили до кипения в течение 30 мин при энергичном перемешивании. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой и хлороформом. Водную фазу экстрагировали хлороформом, объединенные экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, затем C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–EtOAc, 5:1). В первых фракциях получили 0.066 г (11%) непрореагировавшего исходного соединения **4б**. Дальнейшим элюированием выделяли продукт неполного восстановления **6** (0.07 г, 12%). В следующих фракциях получали диамин **5** (0.19 г, 36%), белые кристаллы, т. пл. 249–251°C (бензол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.32–1.80 м (12H, CH<sub>2</sub>), 2.23 с (6H, CH<sub>3</sub>), 2.53–2.66 м (6H, CH<sub>2</sub>, H<sup>1A</sup>, H<sup>1A'</sup>), 2.83–2.89 м (2H, H<sup>1B,1B'</sup>), 3.96 т (2H, H<sup>8b,8b'</sup>, J 7.5 Гц), 4.68 уш. с

(4H, 2NH<sub>2</sub>), 5.33 д (2H, H<sup>3a,3a'</sup>, J 7.3 Гц), 5.71–5.74 м, 5.87–5.90 м (4H, H<sup>2,2'</sup>, H<sup>3,3'</sup>), 6.39 с (2H, H<sup>8,8'</sup>), 6.42 с (2H, H<sup>6,6'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.74 (2CH<sub>3</sub>), 25.32, 28.75, 28.86 (C<sup>3'',8''</sup>, C<sup>4'',7''</sup>, C<sup>5'',6''</sup>), 36.36 (C<sup>2'',9''</sup>), 39.45 (C<sup>1</sup>, C<sup>1'</sup>), 49.51 (C<sup>8b</sup>, C<sup>8b'</sup>), 69.97 (C<sup>3a</sup>, C<sup>3a'</sup>), 120.45, 124.17, 131.47, 133.19 (C<sup>2,2'</sup>, C<sup>3,3'</sup>, C<sup>6,6'</sup>, C<sup>8,8'</sup>), 131.14, 131.63, 137.66, 146.87 (C<sup>4a,4a'</sup>, C<sup>5,5'</sup>, C<sup>7,7'</sup>, C<sup>8b,8b'</sup>), 168.77 (2NC=O). Масс-спектр, *m/z*: 538.3 [M]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 538.3). Найдено, %: C 75.69; H 7.79; N 10.33. C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 75.80; H 7.86; N 10.40.

**Смесь (3аS\*,8bS\*)-7-метил-4-{10-[(3аS\*,8bS\*)-, (3аR\*,8bR\*)-7-метил-4-{10-[(3аS\*,8bS\*)- и (3аS\*,8bS\*)-7-метил-4-{10-[(3аR\*,8bR\*)-7-метил-5-нитро-3а,8b-дигидроциклопента[б]индол-4(1H)-ил]-10-оксодеканонил}-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[б]индол-5-аминов (6)**. Выход 0.07 г (12%), аморфное вещество, т. пл. 60–74°C, R<sub>f</sub> 0.37 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.32–1.80 м (12H, CH<sub>2</sub>), 2.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.51–2.66 м (6H, CH<sub>2</sub>, H<sup>1A</sup>, H<sup>1A'</sup>), 2.83–2.89 м (1H, H<sup>1B</sup>), 2.95–3.02 м (1H, H<sup>1B'</sup>), 3.96 т (1H, H<sup>8b</sup>, J 7.0 Гц), 4.08 т (1H, H<sup>8b'</sup>, J 7.0 Гц), 4.70 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.33 д. д (1H, H<sup>3a</sup>, J 1.1, J 7.0 Гц), 5.47 д. д (1H, H<sup>3a'</sup>, J 1.1, J 7.0 Гц), 5.70–5.73 м (1H, H<sup>2</sup>), 5.82–5.89 м (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>2</sup>), 5.95–5.98 м (1H, H<sup>3</sup>), 6.39 с (1H, H<sup>8</sup>), 6.42 с (1H, H<sup>6</sup>), 7.21 с (1H, H<sup>8'</sup>), 7.48 с (1H, H<sup>6</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 20.80, 21.02 (2CH<sub>3</sub>), 25.06, 25.64 (C<sup>3'',8''</sup>), 29.14, 29.22, 29.25, 29.32 (C<sup>4''</sup>, C<sup>5''</sup>, C<sup>6''</sup>, C<sup>7''</sup>), 35.31, 35.92 (C<sup>2''</sup>, C<sup>9''</sup>), 39.04, 39.41 (C<sup>1</sup>, C<sup>1'</sup>), 42.97, 43.03 (C<sup>8b</sup>, C<sup>8b'</sup>), 71.48, 71.85 (C<sup>3a</sup>, C<sup>3a'</sup>), 114.64, 117.54 (C<sup>6</sup>, C<sup>8</sup>), 123.31, 129.23 (C<sup>6'</sup>, C<sup>8'</sup>), 128.74, 129.53, 133.82, 134.03 (C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>2'</sup>, C<sup>3'</sup>), 125.37, 131.08, 134.99, 136.48, 137.35, 139.43, 140.86, 141.02 (C<sup>4a</sup>, C<sup>4a'</sup>, C<sup>5</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>6</sup>, C<sup>6'</sup>, C<sup>8a</sup>, C<sup>8a'</sup>), 170.79, 171.31 (C<sup>1'',10''</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 568.3042 [M]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 568.3050). Найдено, %: C 71.70; H 7.01; N 9.79. C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 71.81; H 7.09; N 9.85.

**Бис(7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[б]индоло[4,5-*b,c*][4',5'-*q,r*]-1,4,15,18-тетраазациклооктакоза-5,14,19,28-тетрон (7)**. К перемешиваемому раствору 0.08 г (0.14 ммоль) соединения **5** в 1 мл диоксана и 0.04 мл триэтиламина приливали 0.03 мл (0.14 ммоль) дихлорангидрида декандикарбоновой кислоты при 0°C. Через 18 ч добавляли H<sub>2</sub>O (2 мл) и 10%-ный раствор NaOH (1 мл), продукт реакции экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (50 мл). Органический слой

промывали водой (10 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель упаривали в вакууме. Получали 0.08 г (76%) сырого вещества **7** в виде сероватого порошка, т. пл.  $>300^\circ\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.25–1.95 м (28H,  $\text{CH}_2$ ), 2.30 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32–2.66 м и 2.84–2.94 м (8H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{1\text{A},1\text{A}'}$ ,  $\text{H}^{1\text{B},1\text{B}'}$ ), 3.96–4.06 м (2H,  $\text{H}^{8\text{b},8\text{b}'}$ ), 4.65 м (2H,  $\text{H}^{3\text{a},3\text{a}'}$ ), 5.82–5.89 м и 6.06–6.09 м (4H,  $\text{H}^{2,2'}$ ,  $\text{H}^{3,3'}$ ), 6.75 с (2H,  $\text{H}^{8,8'}$ ), 7.62 с (2H,  $\text{H}^{6,6'}$ ), 9.99 уш. с (2H, 2NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.05 (2 $\text{CH}_3$ ), 25.58, 25.59, 29.13, 29.22, 29.33, 29.42 (12 $\text{CH}_2$ ), 36.00 ( $\text{C}^{1,1'}$ ), 38.23 [2 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ ], 39.32 [2 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ], 49.07 ( $\text{C}^{8\text{b},8\text{b}'}$ ), 72.00 ( $\text{C}^{3\text{a},3\text{a}'}$ ), 120.88 ( $\text{C}^{6,6'}$ ), 123.71 ( $\text{C}^{8,8'}$ ), 128.37, 134.78 ( $\text{C}^{2,2'}$ ,  $\text{C}^{3,3'}$ ), 127.74, 128.36, 129.12, 136.46, 138.99 ( $\text{C}^{8\text{a},8\text{a}'}$ ,  $\text{C}^{7,7'}$ ,  $\text{C}^{4\text{a},4\text{a}'}$ ,  $\text{C}^{5,5'}$ ), 171.50, 172.02 (2 $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ , 2 $\text{HN}-\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 704.4 [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: C 74.88; H 7.95; N 7.90.  $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 74.97; H 8.01; N 7.95. Этот остаток хроматографировали на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3-\text{CH}_3\text{OH}$ , 100:1÷100:5). Получали 4 фракции, различающиеся по значению  $R_f$ , в масс-спектре всех фракций присутствовал молекулярный ион с  $m/z$  704.4. Выходы во фракциях от 0.010 до 0.015 г.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гатауллин Раил Рафкатович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3269-2729>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме «Направленные синтезы азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклических систем с заданными свойствами» (№ регистрации 01201152190) и программы государственного задания «Новые подходы и усовершенствование известных стратегий направленного синтеза поли-, би- и моноциклических N,N-, N,O-, S,O-содержащих гетероциклов с выявлением их биологической, антикоррозионной активностей и разработкой технологии практической реализации полученных соединений с соответствующими свойствами» (номер регистрации темы в ЕГИСУ 122031400274-4).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Horiuchi T., Miura H., Uchida S. // Chem. Commun. 2003. N 24. P. 3036. doi 10.1039/b307819a
- Dentani T., Kubota Y., Funabiki K., Jin J., Yoshida T., Minoura H., Miura H., Matsui M. // New J. Chem. 2009. Vol. 33. N 1. P. 93. doi 10.1039/B808959K
- Higashijima S., Miura H., Fujita T., Kubota Y., Funabiki K., Yoshida T., Matsui M. // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. N 34. P. 6289. doi 10.1016/j.tet.2011.06.016
- Akhtaruzzaman Md., Seya Y., Asao N., Islam A., Kwon E., El-Shafei A., Hanc L., Yamamoto Y. // J. Mater. Chem. 2012. Vol. 22. N 21. P. 10771. doi 10.1039/C2JM30978E
- Qu S., Qin C., Islam A., Hua J., Chen H., Tian H., Han L. // Chem. Asian J. 2012. Vol. 7. N 12. P. 2895. doi 10.1002/asia.201200648
- Springer J.P., Clardy J., Wells J.M., Cole R.J., Kirksey J.W. // Tetrahedron Lett. 1975. Vol. 16. N 30. P. 2531. doi 10.1016/S0040-4039(00)75170-7
- Clark S.J., Myatt J., Wilson C., Roberts L., Walshe N. // Chem. Commun. 2003. N 13. P. 1546. doi 10.1039/B302105J
- Fehr Th., Acklin W. // Helv. Chim. Acta. 1966. Vol. 49. N 6. P. 1907. doi 10.1002/hlca.19660490626
- Nozawa K., Yuyama M., Nakajima S., Kawai K. // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. 1988. N 8. P. 2155. doi 10.1039/P19880002155
- Gallagher R.T., Finer J., Clardy J., Leutwiler A., Weibel F., Acklin W., Arigoni D. // Tetrahedron Lett. 1980. Vol. 21. N 3. P. 235. doi 10.1016/S0040-4039(00)71177
- Smith A.B., Kingery-Wood J., Leenay T.L., Nolen E.G., Sunazuka T. // J. Am. Chem. Soc. 1992. Vol. 114. N 4. P. 1438. doi 10.1021/ja00030a046
- Третьякова Е.В., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А. // ХПС. 2002. № 3. С. 206; Tret'yakova E.V., Flekhter O.B., Galin F.Z., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A. // Chem. Natural Compd. 2002. Vol. 38. N 3. P. 246. doi 10.1023/A:1020427926979
- Singh S.B., Ondeyka J.G., Jayasuriya H., Zink D.L., Ha S.N., Dahl-Roshak A., Greene J., Kim J.A., Smith M.M., Shoop W., Tkacz J.S. // J. Nat. Prod. 2004. Vol. 67. N 9. P. 1496. doi 10.1021/np0498455
- Roll D.M., Barbieri L.R., Bigelis R., McDonald L.A., Arias D.A., Chang L.P., Singh M.P., Luckman S.W., Berrodin T.J., Yudt M.R. // J. Nat. Prod. 2009. Vol. 72. N 11. P. 1944. doi 10.1021/np9004882
- Лухачева Н.А., Корлюков А.А., Гатауллин Р.Р. // ЖОРХ. 2009. Т. 45. № 3. С. 406; Likhacheva N.A., Korlyukov A.A., Gataullin R.R. // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 3. P. 394. doi 10.1134/S1070428009030075
- Гатауллин Р.Р. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2023. Т. 66. № 2. С. 6. doi 10.6060/ivkkt.20236602.6720

17. *Gataullin P.P.* // ЖОрХ. 2009. Т. 45. № 3. С. 335; *Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2009. Vol. 45. N 3. P. 321. doi 10.1134/S1070428009030014
18. *Gataullin P.P.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 2. С. 165; *Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 2. P. 151. doi 10.1134/S1070428013020012
19. *Gataullin P.P.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 9. С. 1239; *Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1227. doi 10.1134/S1070428016090013
20. *Haak E.* // Synlett. 2019. Vol. 30. N 3. P. 245. doi 10.1055/s-0037-1610336
21. *Sturino C.F., O'Neill G., Lachance M., Boyd M., Berthelette C., Labelle M., Li L., Roy B., Scheigetz J., Tsou N., Aubin Y., Bateman K.P., Chauvet N., Day S.H., Levesque J.F., Seto C., Silva J.H., Trimble L.A., Carriere M.C., Denis D., Greig G., Kargman S., Lamontagne S., Mathieu M.C., Sawyer N., Slipetz D., Abraham W.M., Jones T., McAuliffe M., Piechuta H., Nicoll-Griffith D.A., Wang Z., Zamboni R., Young R.N., Metters K.M.* // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. N 4. P. 794. doi 10.1021/jm0603668
22. *Ratni H., Blum-Kaelin D., Dehmlow H., Hartman P., Jablonski P., Masciadri R., Maugeais C., Patiny-Adam A., Panday N., Wright M.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 6. P. 1654. doi 10.1016/j.bmcl.2009.01.109
23. *Gudmundsson K.S., Sebahar P.R., Richardson L.D.A., Catalano J.G., Boggs S.D., Spaltenstein A., Sethna P.B., Brown K.W., Harvey R., Romines K.R.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 13. P. 3489. doi 10.1016/j.bmcl.2009.05.003
24. *Han B., Xiao Y.-C., Yao Y., Chen Y.-C.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2010. Vol. 49. N 52. P. 10189. doi 10.1002/anie.201005296
25. *Lanter J.C., Fiordeliso J.J., Alford V.C., Zhang X., Wells K.M., Russell R.K., Allan F., Lai M.-T., Linton O., Lundeen S., Sui Z.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. N 9. P. 2545. doi 10.1016/j.bmcl.2007.02.014
26. *Li L., Beaulieu C., Carriere M.-C., Denis D., Greig G., Guay D., O'Neill G., Zamboni R., Wang Z.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. N 24. P. 7462. doi 10.1016/j.bmcl.2010.10.018
27. *Mittapalli G.K., Jackson A., Zhao F., Lee H., Chow S., McKelvy J., Wong-Staal F., Macdonald J.E.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 21. N 22. P. 6852. doi 10.1016/j.bmcl.2011.09.019
28. *Campos K.R., Journet M., Lee S., Grabowski E.J.J., Tillyer R.D.* // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. No 1. P. 268. doi 10.1021/jo048305+
29. *Jiang Q., Yang T., Li Q., Liang G.-M., Liu Y., He C.-Y., Chu W.-D., Liu Q.-Z.* // Org. Lett. 2023. Vol. 25. N 18. P. 3184. doi 10.1021/acs.orglett.3c00192
30. *Abozeid M.A., Sairenji S., Takizawa S., Fujita M., Sasai H.* // Chem. Commun. 2017. Vol. 53. N 51. P. 6887. doi 10.1039/c7cc03199h
31. *Schiffner A., Machotta A.B., Oestreich M.A.* // Synlett. 2008. N 15. P. 2271. doi 10.1055/s-2008-1078271
32. *Vivekanand T., Satpathi B., Bankara S.K., Ramasastry S.S.V.* // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 33. P. 18576. doi 10.1039/C8RA03480J
33. *Kandukuri S.R., Jiao L.-Y., Machotta A.B., Oestreich M.* // Adv. Synth. Catal. 2014. Vol. 356. N 7. P. 1597. doi 10.1002/adsc.201301108
34. *Kotha S., Gunta R.* // J. Org. Chem. 2017. Vol. 82. N 16. P. 8527. doi 10.1021/acs.joc.7b01299
35. *Gataullin P.P., Лихачева Н.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б.* // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 9. С. 1316; *Gataullin R.R., Likhacheva N.A., Suponitskii K.Yu., Abdrakhmanov I.B.* // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 9. P. 1310. doi 10.1134/S1070428007090096
36. *Складчиков Д.А., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 1. С. 55; *Skladchikov D.A., Fatykhov A.A., Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 1. P. 48. doi 10.1134/s1070428014010096
37. *Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р.* // ЖОрХ. 2012. Т. 48. № 7. С. 962; *Skladchikov D.A., Suponitskii K.Yu., Abdrakhmanov I.B., Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 7. P. 957. doi 10.1134/S1070428012070123
38. *Складчиков Д.А., Буранбаева Р.С., Фатыхов А.А., Иванов С.П., Гатауллин Р.Р.* // ЖОрХ. 2012. Т. 48. № 12. С. 1579; *Skladchikov D.A., Buranbaeva R.S., Fatykhov A.A., Ivanov S.P., Gataullin R.R.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 12. P. 1550. doi 10.1134/S1070428012120093
39. *Гатауллин Р.Р., Складчиков Д.А., Фатыхов А.А.* // ЖОрХ. 2013. Т. 49. № 2. С. 280; *Gataullin R.R., Skladchikov D.A., Fatykhov A.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 2. P. 272. doi 10.1134/S1070428013020152
40. *Хуснитдинов Р.Н., Гатауллин Р.Р.* // ХГС. 2015. Т. 51. № 9. С. 814; *Khusnitdinov R.N., Gataullin R.R.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 9. P. 814. doi 10.1007/s10593-015-1780-8
41. *Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Шутова М.А., Муслухов Р.Р., Толстиков А.Г.* // Макрогетероциклы. 2014. Т. 7. № 4. С. 391; *Ishmuratov G.Yu., Yakovleva M.P., Shutova M.A., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G.* // Macroheterocycles. 2014. Vol. 7. N 4. P. 391. doi 10.6060/mhc140598y
42. *Кувшинова Е.М., Горнухина О.В., Семейкин А.С., Вершинина И.А., Сырбу С.А.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2020. Т. 63. № 9. С. 49. doi 10.6060/ivkkt.20206309.6218
43. *Kataev V.E., Khaybullin R.N., Stroykina I.Yu.* // Rev. J. Chem. 2011. Vol. 1. N 2. P. 93. doi 10.1134/S2079978011010043
44. *Петров О.А., Садовская И.Н.* // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2017. Т. 60. № 3. С. 36. doi 10.6060/tcct.2017603.5543
45. *Gunther H.* NMR Spectroscopy – An Introduction. New York: John Wiley & Sons, 1980.

# Synthesis of 5,5'-Dinitro- and 5,5'-Diaminobis(cyclopenta[*b*]-indoles) Bound at $N^4, N^{4'}$ Atoms with a Dioxoalkane Spacer

R. R. Gataullin<sup>a,\*</sup> and D. A. Skladchikov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: gataullin@anrb.ru

Received October 24, 2023; revised December 11, 2023; accepted December 12, 2023

Upon condensation of 2 equiv. of 3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*-3-iodo-7-methyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydrocyclopenta[*b*]indole with 1 equiv. of glutaric or decanedicarboxylic acid dichloranhydride [ $N^4, N^{4'}$ -di-(3*R*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*R*\*,3*a'R*\*,8*b'S*\*)- and  $N^4, N^{4'}$ -di-(3*aR*\*,3*aR*\*,8*bS*\*,3'*S*\*,3*a'S*\*,8*b'R*\*)-3-iodo-7-methyl-1,2,3,3*a*,4,8*b*-hexahydrocyclopenta[*b*]indolyl]alkane-diamides were synthesized. Their didehydrohalogenation to 3*aR*\*,8*bR*\*,3*a'R*\*,8*b'R*\*- and 3*aS*\*,8*bS*\*,3*a'R*\*,8*b'R*\*-1,3*a*,4,8*b*-tetrahydroanalogues was carried out by boiling these diiodides in piperidine. The presence of rotamerism in the products of dehydrohalogenation was shown, which is manifested by doubling the signals in the NMR spectra in different ratios. Nitration with trifluoroacetyl nitrate in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> yielded their 5,5'-dinitro analogs, which, when reacted with freshly prepared Fe(OH)<sub>2</sub>, along with 5,5'-diamino derivatives, also formed 5-amino-5'-nitro-substituted products of incomplete reduction. When a nitro group or an amino group appears at the C<sup>5</sup> and C<sup>5'</sup> carbon atoms of the cyclopenta[*b*]indole fragments, the doubling of the signals in the NMR spectra disappears. The interaction of a 5,5'-diamino derivative (*n* = 8) with decanedicarboxylic acid dichloride yielded a compound with 30 atoms in the macrocyclic ring.

**Keywords:** tetrahydrocyclopenta[*b*]indole, rotamerism, atropisomer, amide, macrocycle

# ПОИСК ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛИНОВ И ПИРИМИДИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2024 г. А. У. Исаханян<sup>1,\*</sup>, Н. З. Акопян<sup>1</sup>, З. А. Овасян<sup>1</sup>, Г. С. Григорян<sup>2,\*\*</sup>,  
Р. П. Мхитарян<sup>2</sup>, Д. Л. Есаян<sup>2</sup>, А. С. Григорян<sup>1</sup>, Г. В. Гаспарян<sup>1</sup>,  
Г. А. Паносян<sup>1</sup>, А. А. Арутюнян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, 0014 Армения

<sup>2</sup> Ереванский государственный университет, Ереван, 0025 Армения

\*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru; \*\*e-mail: gevsgrig@ysu.am

Поступило в редакцию 20 февраля 2024 г.

После доработки 6 марта 2024 г.

Принято к печати 17 марта 2024 г.

Циклизацией (*E*)-3-арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-онов с фенилгидразином в кислой среде получены 5-арил-3-(4-алкоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы. Барботирование воздуха через раствор 5-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола в этилцеллозольве привело к образованию продукта окисления-дегидрирования, который охарактеризован в виде пикрата соответствующего пиразола. Взаимодействием гидрохлоридов бензамидина и 4-метилбензамидина с замещенными халконами в системе КОН–этанол синтезированы 2,4-диарил-6-(4-алкоксифенил)пиримидины. Изучены люминесцентные и антимоноаминоксидазные свойства полученных соединений.

**Ключевые слова:** замещенные проп-2-ен-1-оны, пиразолины, пикрат пиразола, пиримидины, люминесцентные свойства, антимоноаминоксидазная активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010065, **EDN:** HLHZQA

## ВВЕДЕНИЕ

Перспективность поиска новых физиологически активных веществ в ряду производных пиразолина и пиримидина обусловлена широким спектром их биологического действия: противовирусного, психотропного, антидепрессантного, противомикробного, противоопухолевого [1–6]. Пиримидиновое и пиразолиновое ядро входит в структуру различных соединений, используемых в медицинской практике [7]. Тем самым, эта группа органических соединений является основой для целенаправленного синтеза

новых фармакологически активных структур. В связи с тем, что гетероциклическая система пиразолина получила широкое распространение как основа для создания ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), представляется актуальным изыскание на их основе препаратов для лечения депрессивных состояний [8].

С этой целью нами получены новые производные пиразолина и пиримидина на основе (*E*)-3-арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-онов и изучена анти-МАО активность полученных соединений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция циклизации (*E*)-3-арил-1-(4-алкокси-фенил)проп-2-ен-1-онов **1–6** с фенилгидразином в кислой среде приводит исключительно к частично восстановленным производным – пиразолинам **7–12** (схема 1). Возможность получения соответствующих производных пиразола реализована путем барботирования воздуха через раствор 5-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола **8** в этилцеллозольве, что привело к продукту окислительной ароматизации – пиразолу **A**. Последний получается в виде некристаллизующегося масла красно-багряного цвета и охарактеризован в виде пикрата 5-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-1*H*-пиразола **13**.

Синтез целевых пиримидинов осуществлен взаимодействием гидрохлоридов бензамидина и 4-метилбензамидина с халконами **1–6** в системе KOH–этанол с получением ранее неописанных 2,4-диарил-6-(4-алкоксифенил)пиримидинов **14–21** (схема 1). В отличие от реакции циклизации при

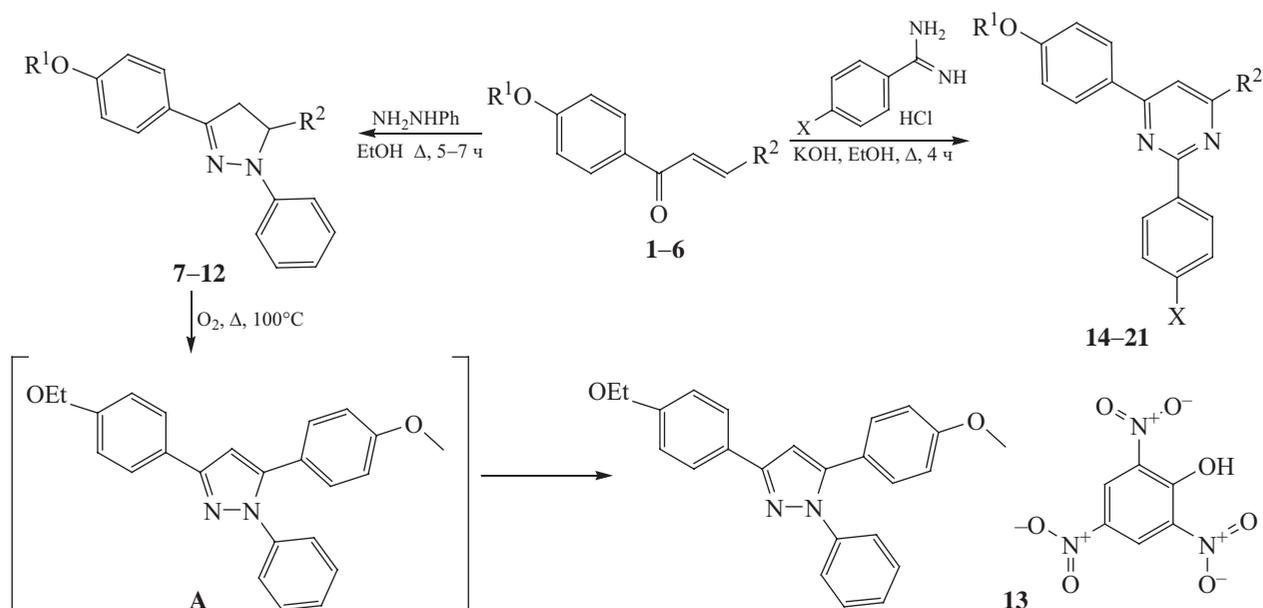
получении пиразолинов, в данном случае реакция конденсации сопровождается протекающими одновременно дегидрированием с формированием ароматического пириимидинового кольца.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии.

В продолжение ранее начатых исследований по изучению люминесцентных свойств в ряду арилзамещенных пиразолинов и пириимидинов [9] изучены люминесцентные свойства полученных соединений **7–21**. Электронные спектры поглощения регистрировали в растворах ДМФА при постоянной температуре ( $25.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ). В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Концентрация растворов составляла  $2 \cdot 10^{-5}$  или  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л в зависимости от образца. Спектры соединений **7–21** представлены на рис. 1–4. Длины волн максимумом поглощения, а также рассчитанные значения молярных экстинкций представлены в табл. 1.

Люминесцентные свойства полученных соединений изучены методом флуоресцентной спектроско-

Схема 1.



$R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$  (**1**, **7**),  $4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$  (**2**, **8**),  $4\text{-NMe}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (**3**, **9**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**4**, **10**);  $R^1 = \text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**5**, **11**);  $R^1 = \text{Bu}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$  (**6**, **12**);  $R^1 = \text{Et}$ ,  $X = \text{H}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$  (**14**),  $4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$  (**15**),  $4\text{-NMe}_2\text{-C}_6\text{H}_4$  (**16**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**17**);  $R^1 = \text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{H}$  (**18**);  $R^1 = \text{Pr}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{CH}_3$  (**19**);  $R^1 = \text{Bu}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ,  $X = \text{H}$  (**20**),  $\text{CH}_3$  (**21**).

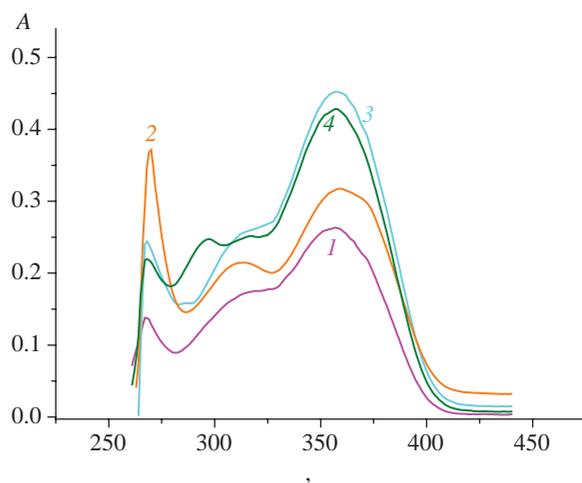


Рис. 1. Электронные спектры поглощения соединений 7–10 (1–4) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

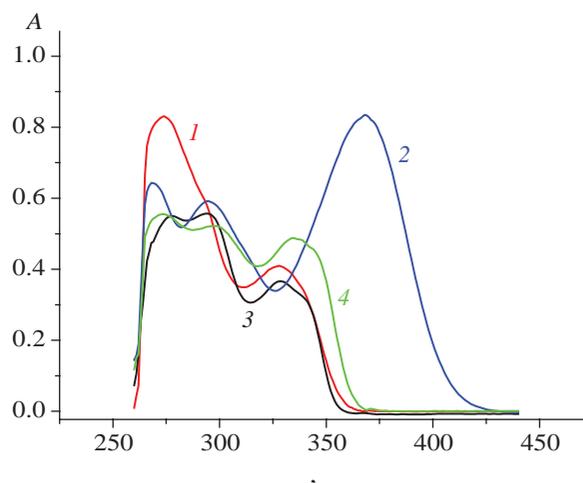


Рис. 3. Электронные спектры поглощения соединений 14–17 (1–4) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

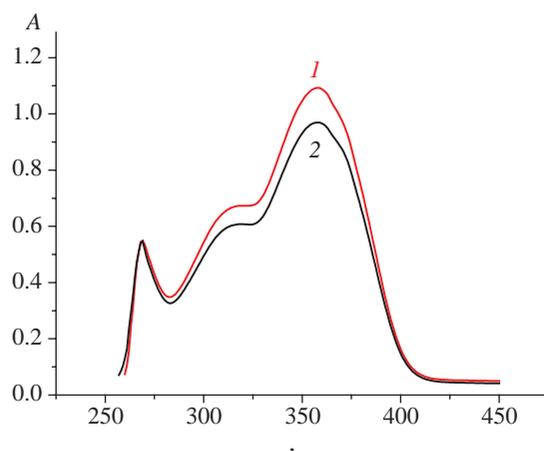


Рис. 2. Электронные спектры поглощения соединений 11 (1) и 12 (2) в растворах ДМФА ( $c = 5 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

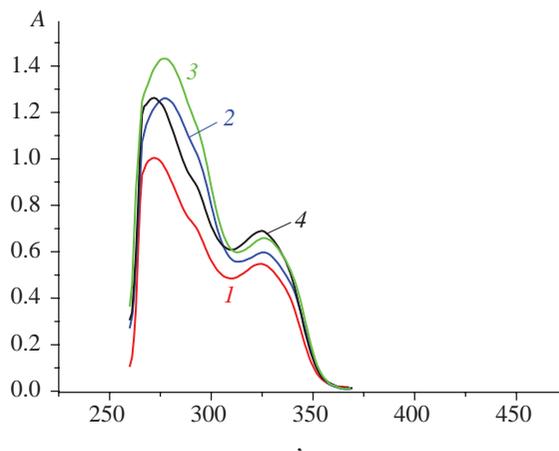


Рис. 4. Электронные спектры поглощения соединений 18–21 (1–4) в растворах ДМФА ( $c = 5 \cdot 10^{-5}$  моль/л).

копии также в растворах ДМФА. Концентрация растворов составляла  $2 \cdot 10^{-6}$  моль/л. Спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне длин волн 365–600 нм при длине волны возбуждения, равной 350 нм. Ширина щелей возбуждения и излучения была одинаковой и составляла 5 или 10 нм в зависимости от образца. Полученные спектры флуоресценции представлены на рис. 5–8. Как видно из рисунков, спектры флуоресценции исследуемых соединений характеризуются одной полосой излучения с максимумом в области 390–493 нм. Максимумы флуоресценции ( $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ ), интенсивность

флуоресцентного излучения, а также Стоксов сдвиг представлены в табл. 2.

Для определения квантового выхода синтезированных соединений в качестве стандарта использовали хинина сульфат как один из наиболее часто используемых и упоминаемых в литературе [10, 11]. Растворителем для приготовления раствора стандарта служил 0.1 М. водный раствор серной кислоты с  $Q_{\text{ст}} = 0.577$  [10]. Для измерения флуоресценции образцов готовили растворы с оптической плотностью  $< 0.05$ , чтобы избежать влияния эффекта внутреннего фильтра. Поскольку такие малые

Таблица 1. Максимумы поглощения и значения молярных экстинкций соединений 7–12, 14–21.

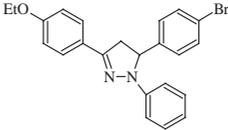
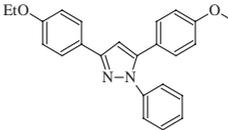
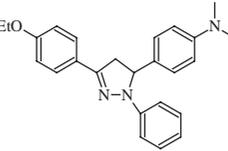
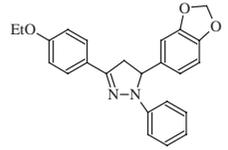
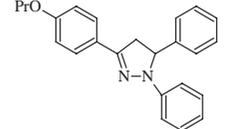
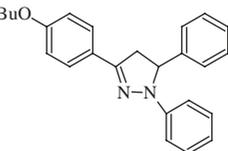
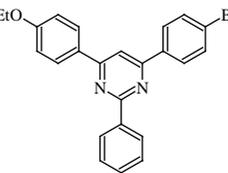
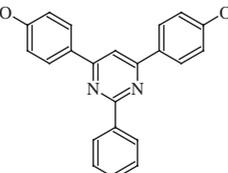
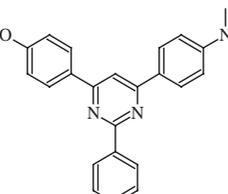
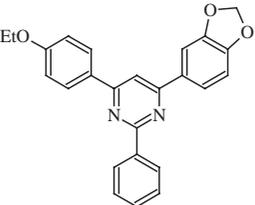
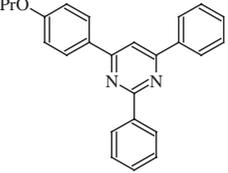
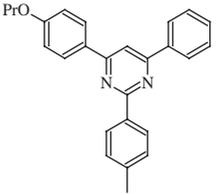
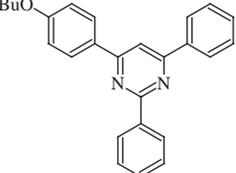
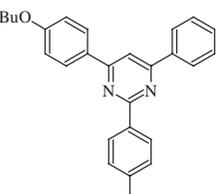
№	Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм	$\epsilon$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>
7		267, 357	6900, 13170
8		268, 358	12210, 22620
9		270, 314, 359	18590, 10740, 15880
10		268, 297, 357	10970, 12370, 21420
11		269, 358	10970, 21860
12		269, 358	10940, 19390
14		274, 328	41530, 20490
15		278, 294, 328	27480, 27840, 18310
16		268, 294, 368	32140, 29590, 41750

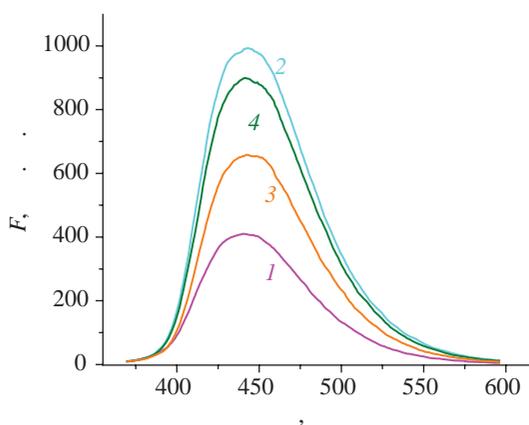
Таблица 1. Продолжение.

№	Соединение	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\epsilon$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>
17		273, 298, 334	27760, 26080, 24390
18		272, 325	20090, 10960
19		277, 326	25230, 11950
20		272, 325	25250, 13800
21		277, 326	28640, 13180

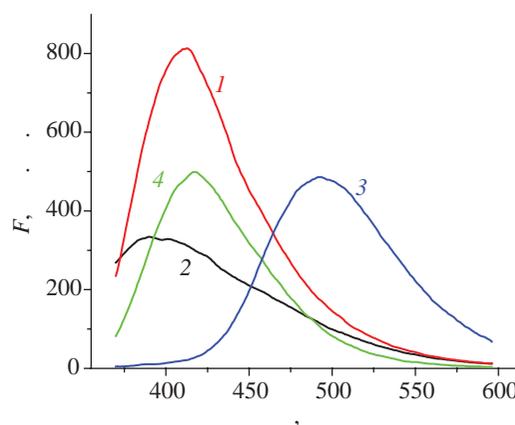
значения достаточно трудно напрямую измерить, то готовили растворы с оптической плотностью  $\approx 0.5$  и затем разбавляли в объемном отношении 1:9. Для возбуждения стандарта и образцов была выбрана длина волны 350 нм. Во всех случаях ширина щелей возбуждения и излучения была одинаковой и составляла 5 нм, спектры флуоресценции регистрировали в диапазоне длин волн 365–600 нм. Полученные значения квантового выхода ( $Q$ ) также представлены в табл. 2.

Исучена анти-МАО активность соединений 7–21. Исследования показали, что пиразолин 11 и пикрат

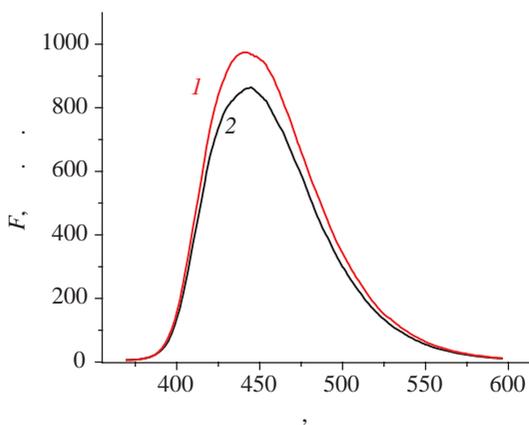
пиразола 13 в концентрации 1.0 мкмоль/мл обладают наибольшей анти-МАО активностью, угнетая дезаминирование серотонина (5-ОТ) на  $78 \pm 2.4$  и  $81 \pm 4.2\%$  соответственно. Соединения 7, 9 и 10 из ряда пиразолинов в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили умеренное анти-МАО действие, тормозя активность фермента на  $76 \pm 3.4$ ,  $72 \pm 3.0$  и  $75 \pm 3.4\%$  соответственно (табл. 3, рис. 9). Пиразолины 8, 12, этокси- и пропоксифенилзамещенные пириимидины 14–19 оказывают слабое анти-МАО действие, а бутоксифенилзамещенные пириимидины 20, 21 неактивны (табл. 3).



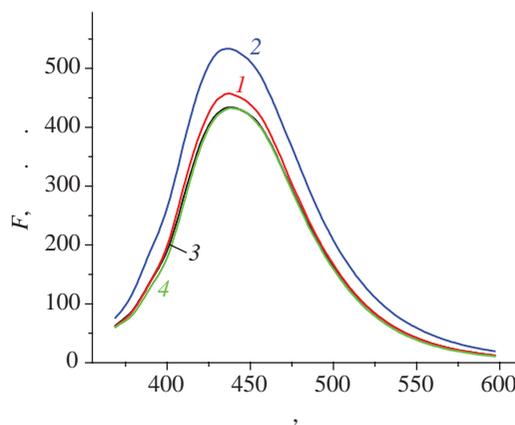
**Рис. 5.** Флуоресцентные спектры образцов 7–10 (1–4) в растворах ДМФА (ширина щели возбуждения – 5 нм, ширина щели излучения – 5 нм).



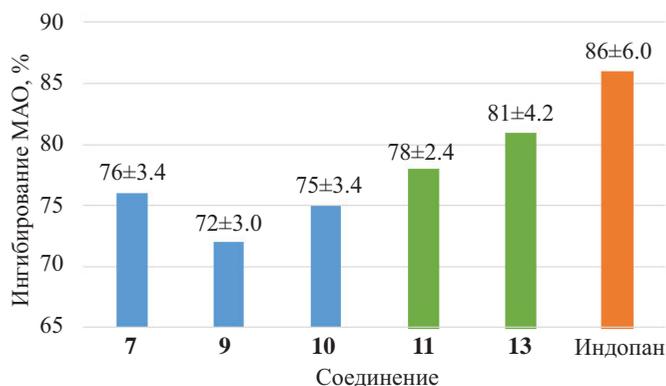
**Рис. 7.** Флуоресцентные спектры образцов 14–17 (1–4) в растворах ДМФА [ширина щели возбуждения – 5 (16 и 17), 10 нм (14 и 15), ширина щели излучения – 5 (16 и 17), 10 нм (14 и 15)].



**Рис. 6.** Флуоресцентные спектры образцов 11 (1) и 12 (2) в растворах ДМФА (ширина щели возбуждения – 5 нм, ширина щели излучения – 5 нм).



**Рис. 8.** Флуоресцентные спектры образцов 18–21 (1–4) в растворах ДМФА (ширина щели возбуждения – 10 нм, ширина щели излучения – 10 нм).



**Рис. 9.** Влияние соединений 7, 9–11, 13 на угнетение MAO-активности в концентрации 1.0 мкмоль/мл в процентном отношении к контролю (индопан).

**Таблица 2.** Максимумы флуоресценции, ширина щелей, интенсивность флуоресцентного излучения, Стоксов сдвиг и квантовый выход соединений **7–12, 14–21**.

№	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ , нм	$F$ , отн. ед.	Стоксов сдвиг, $\text{см}^{-1}$ (нм)	$Q$
7	440	409.9	120482 (83)	0.603
8	443	993.1	117647 (85)	0.850
9	443	658.2	119048 (84)	0.799
10	442	899.4	117647 (85)	0.809
11	442	974.6	119048 (84)	0.857
12	445	864.3	114943 (87)	0.849
14	413	813.1	117647 (85)	0.046
15	390	334.6	161290 (62)	0.028
16	493	486.2	80000 (125)	0.265
17	417	499.1	120482 (83)	0.390
18	437	457.4	89286 (112)	0.099
19	437	533.6	90090 (111)	0.106
20	439	433.8	87719 (114)	0.074
21	438	432.6	89286 (112)	0.076

**Таблица 3.** Влияние соединений **7–21** на дезаминирование серотонина (5-ОТ) МАО бычьего мозга *in vitro*<sup>a</sup>.

№	Ингибирование активности МАО, %, ( $c = 1.0$ мкмоль/мл)	$p$
7	76±3.4	<0.05
8	56±3.0	<0.05
9	72±3.0	<0.05
10	75±3.4	<0.05
11	78±2.4	<0.05
12	40±2.8	<0.05
13	81±4.2	<0.05
14	64±3.8	<0.05
15	48±2.2	<0.05
16	38	<0.05
17	54±2.6	<0.05
18	64±3.4	<0.05
19	54±3.2	<0.05
20	10	
21	21	
Контроль	86±6.0	

<sup>a</sup> За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах. Контроль – 1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (индопан) [7].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, циклизацией (*E*)-3-арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-онов с фенилгидразином получены 5-арил-3-(4-алкоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразолы. Взаимодействием гидрохлоридов бензамидина и 4-метилбензамидина с замещенными халконами в системе КОН–этанол синтезированы 2,4-диарил-6-(4-алкоксифенил)пиримидины. Синтезированные соединения проявляют люминесцентные свойства, причем флуоресцентные излучения пиразолинов **7–12** имеют очень высокую интенсивность с квантовыми выходами 0.603, 0.850, 0.799, 0.809, 0.857 и 0.849 соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего синтеза и изучения люминесцентных свойств в данном ряду пиразолинов. Среди синтезированных соединений **1,5**-дифенил-3-(4-пропоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол **11** и пикрат 5-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-1*H*-пиразола **13** в дозе 1.0 мкмоль/мл проявляют антимоноаминоксидазную активность, сравнимую с контрольным препаратом индопаном, что может предполагать дальнейшие исследования в данном направлении.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian (300, 75 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>-CCl<sub>4</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Электронные спектры поглощения сняты в растворах ДМФА на спектрометре SPECORD 50РС при постоянной температуре (25.0±0.3°C). Для поддержания постоянной температуры использовали термостат LAUDA A100, непосредственно подключенный к спектрометру. Измерения проводили с использованием кварцевых кювет с толщиной слоя поглощения, равной 1 см. В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Спектры флуоресценции регистрировали на спектрометре Varian Cary Eclipse в диапазоне длин волн 365–600 нм при длине волны возбуждения  $\lambda_{\text{ex}} = 350$  нм. Ширина щелей возбуждения и излучения была одинаковой и составляла 5 или 10 нм в зависимости от образца. Для измерений использовали кварцевую кювету с  $l = 1$  см. Температуры плавления определены на приборе Voetius.

(*E*)-3-Арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-оны **1–6** получали по методике [12].

**Общая методика получения пиразолинов 7–12.**

К раствору 0.001 моля (*E*)-3-арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-она **1–6** и 0.11 г (0.001 моль) фенилгидразина в 15 мл этанола при комнатной температуре и при перемешивании добавляли 2 капли серной кислоты. Смесь кипятили 5–7 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

**5-(4-Бромфенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (7).** Выход 60%, т. пл. 144–146°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1595 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.02 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 6.9 Гц), 3.87 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 12.2 Гц), 4.05 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 5.29 д. д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  12.2, 6.9 Гц), 6.64–6.69 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.83–6.88 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 6.90–6.95 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.04–7.10 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.22–7.26 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.42–7.46 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.57–7.62 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.6 (2CH), 113.9 (2CH), 118.1 ( $\text{CH}$ ), 120.3, 124.5, 126.7 (2CH), 127.4 (2CH), 128.1 (2CH), 131.4 (2CH), 141.6, 144.3, 146.1, 158.9. Найдено, %: C 65.48; H 5.12; N 6.60.  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 65.57; H 5.02; N 6.65.

**5-(4-Метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (8).** Выход 80%, т. пл. 134–136°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1597 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.02 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 7.0 Гц), 3.81 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 12.1 Гц), 3.75 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 5.22 д. д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  12.1, 7.0 Гц), 6.62–6.68 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.79–6.85 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.82–6.88 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.93–6.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.04–7.10 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.18–7.23 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.58–7.63 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.6 ( $\text{CH}$ ), 63.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.6 (2CH), 113.8 (2CH), 113.8 (2CH), 117.8 ( $\text{CH}$ ), 124.8, 126.4 (2CH), 126.6 (2CH), 128.0 (2CH), 134.2, 144.5, 146.0, 158.2, 158.8. Найдено, %: C 77.47; H 6.42; N 7.46.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77.39; H 6.49; N 7.52.

**4-[3-(4-Этоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил]-*N,N*-диметиланилин (9).** Выход 20%, т. пл. 150–152°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1598 (C=N).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.40 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.90 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.00 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.0, 7.0 Гц), 3.75 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.0, 12.1 Гц), 4.03 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 5.14 д. д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  12.1, 7.0 Гц), 6.57–6.68 м (3H, Ar), 6.81–6.86 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 6.93–6.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.01–7.12 м (4H, Ar), 7.56–7.61 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{NMe}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}$ ), 63.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.7 (ш, 2CH), 112.7 (2CH), 113.8 (2CH), 117.6 ( $\text{CH}$ ), 124.9, 126.1 (2CH), 126.5 (2CH), 128.0 (2CH), 130.2 (ш), 144.6, 145.9, 149.0 (ш), 158.7. Найдено, %: C 77.97; H 7.14; N 10.84.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 77.89; H 7.06; N 10.90.

**5-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-3-(4-этоксифенил)-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (10).** Выход 80%, т. пл. 138–139°C. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1596 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.42 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.03 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 7.0 Гц), 3.81 д. д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  17.1, 12.1 Гц), 4.05 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 5.19 д. д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  12.1, 7.0 Гц), 5.93 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.64–6.70 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.72–6.81 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 6.83–6.88 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 6.94–6.99 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.05–7.12 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.58–7.63 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.6 ( $\text{CH}$ ), 63.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 100.4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 105.6 ( $\text{CH}$ ), 107.9 ( $\text{CH}$ ), 112.6 (2CH), 113.8 (2CH), 117.9 ( $\text{CH}$ ), 118.5 ( $\text{CH}$ ), 124.7, 126.6 (2CH), 128.0 (2CH), 136.3, 144.4, 146.0, 146.3, 147.7, 158.8. Найдено, %: C 74.64; H 5.68; N 7.31.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 74.59; H 5.74; N 7.25.

**1, 5-Дифенил-3-(4-пропоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (11).** Выход 84%, т. пл. 130–132°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1597 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.07 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.75–1.87 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.06 д. д (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J$  17.1, 7.1 Гц), 3.86 д. д (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J$  17.1, 12.2 Гц), 3.94 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 5.27 д. д (1H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J$  12.2, 7.1 Гц), 6.63–6.69 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.84–6.89 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.93–6.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.04–7.11 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.19–7.36 м (5H,  $\text{NC}_6\text{H}_5$ ), 7.59–7.64 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 ( $\text{CH}$ ), 68.6 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.6 (2CH), 113.9 (2CH), 117.9 ( $\text{CH}$ ), 124.6, 125.3 (2CH), 126.6 (2CH), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 142.4, 144.5, 146.1, 159.0. Найдено, %: C 77.47; H 6.42; N 7.46.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 80.87; H 6.79; N 7.86.

**3-(4-Бутоксифенил)-1, 5-дифенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (12).** Выход 95%, т. пл. 139–140°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1599 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.00 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.45–1.58 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.72–1.81 м (2H,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 3.06 д. д (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J$  17.1, 7.1 Гц), 3.86 д. д (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ,  $J$  17.1, 12.2 Гц), 3.98 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 5.27 д. д (1H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J$  12.2, 7.1 Гц), 6.62–6.68 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.83–6.88 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.93–6.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.04–7.10 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.18–7.34 м (5H,  $\text{NC}_6\text{H}_5$ ), 7.58–7.63 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 63.4 (CH), 66.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 112.6 (2CH), 113.8 (2CH), 117.9 (CH), 124.6, 125.3 (2CH), 126.6 (2CH), 126.7 (CH), 128.0 (2CH), 128.4 (2CH), 142.4, 144.4, 146.0, 159.0. Найдено, %: C 80.97; H 7.00; N 7.62.  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 81.05; H 7.07; N 7.56.

**Методика получения пикрата 5-(4-метоксифенил)-1-фенил-3-(4-этоксифенил)-1*H*-пиразола (13).** К 0.1 г (0.0003 моль) соединения **8** прибавляли 20 мл этилцеллозольва и при перемешивании и нагревании пропускали ток воздуха, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 100°C. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 5–6 ч при той же температуре. Далее растворитель удаляли и к остатку прибавляли 0.06 г (0.0003 моль) пикриновой кислоты в 20 мл этанола, нагревали 5 мин и оставляли на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 62.5%, т. пл. 124–125°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1568 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.43 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 3.80 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 6.69 с (1H, CH, пиразол), 6.81–6.86 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.86–6.91 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.14–7.19 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.25–7.38 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.72–7.77 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.70 с (2H, 2CH, пикрат). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 103.8 (CH, пиразол), 113.4 (2CH), 113.9 (2CH), 122.4, 124.40 (2CH), 124.44 (2CH), 125.2, 126.2 (2CH), 126.3, 128.1 (2CH), 129.3 (2CH), 139.8, 140.8, 143.2, 150.6, 158.2, 159.0. Найдено, %: C 60.19; H 4.12; N 11.72.  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_9$ . Вычислено, %: C 60.10; H 4.20; N 11.68.

**Общая методика получения 2,4,6-триарилпиридинов 14–21.** Смесь 0.001 моля гидрохлорида бензамидина (4-метилбензамидина), 0.001 моля

(*E*)-3-арил-1-(4-алкоксифенил)проп-2-ен-1-она **1–6** и 0.22 г (0.004 моль) КОН в 10 мл этанола кипятили 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

**4-(4-Бромфенил)-6-(4-этоксифенил)-2-фенилпиридин (14).** Выход 30%, т. пл. 150–151°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1612, 1593 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.47 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.14 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.98–7.03 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 7.44–7.54 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.65–7.70 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 8.22 с (1H, CH), 8.31–8.36 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 8.33–8.38 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 8.61–8.66 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 108.7 (CH), 113.9 (2CH), 124.3, 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 128.7, 129.8 (CH), 131.2 (2CH), 136.0, 137.5, 160.8, 162.2, 163.2, 163.6. Найдено, %: C 66.91; H 4.52; N 6.42.  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 66.83; H 4.44; N 6.49.

**6-(4-Метоксифенил)-4-(4-этоксифенил)-2-фенилпиридин (15).** Выход 27%, т. пл. 145–146°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609, 1589 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.46 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.90 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.98–7.03 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.01–7.06 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.43–7.53 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.10 с (1H, CH), 8.30–8.34 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.33–8.37 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.63–8.68 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 107.9 (CH), 113.5 (2CH), 113.9 (2CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.3 (2CH), 128.3 (2CH), 129.0, 129.2, 129.6 (CH), 137.9, 160.6, 161.2, 162.9, 163.0, 163.1. Найдено, %: C 78.66; H 5.72; N 7.39.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 78.51; H 5.80; N 7.32.

**4-[6-(4-Этоксифенил)-2-фенилпиридин-4-ил]-*N,N*-диметиланилин (16).** Выход 32%, т. пл. 160–161°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609, 1568 (C=C–C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.46 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.0 Гц), 3.09 с (6H,  $\text{NMe}_2$ ), 4.13 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.80–6.86 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NMe}_2$ ), 6.98–7.03 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OEt}$ ), 7.42–7.53 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.00 с (1H, CH), 8.22–8.33 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.63–8.68 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 39.8 ( $\text{NMe}_2$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 107.0 (CH), 111.5 (2CH), 111.6, 113.9 (2CH), 127.5 (2CH), 127.7 (2CH), 127.9 (2CH), 128.2 (2CH), 129.3, 129.4 (CH), 138.1, 151.3, 160.4, 162.6, 162.7, 163.3. Найдено, %: C 78.88; H 6.43; N 10.57.  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 78.96; H 6.37; N 10.62.

**4-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-6-(4-этоксифенил)-2-фенилпиримидин (17).** Выход 29%, т. пл. 145–146°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609, 1573 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.46 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$ . 7.0 Гц), 4.13 к (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  7.0 Гц), 6.09 с (2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 6.96 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$ . 8.1 Гц), 6.97–7.02 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.43–7.53 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.93 д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$ . 1.8 Гц), 7.97 д. д (1H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $J$ . 8.1, 1.8 Гц), 8.09 с (1H, CH), 8.31–8.36 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.62–8.67 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 62.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 100.9 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 107.0 (CH), 107.7 (CH), 108.1 (CH), 113.9 (2CH), 121.4 (CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.4 (2CH), 128.9, 129.7 (CH), 131.1, 137.8, 147.7, 149.3, 160.6, 162.8, 162.9, 163.2. Найдено, %: С 78.66; Н 5.72; N 7.39.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 75.74; Н 5.08; N 7.07.

**2,4-Дифенил-6-(4-пропоксифенил)пиримидин (18).** Выход 54%, т. пл. 125–126°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1607, 1588 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.11 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.4 Гц), 1.80–1.92 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 7.00–7.05 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.47–7.58 м (6H, Ar), 8.19 с (1H, CH), 8.33–8.38 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.36–8.40 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.64–8.69 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 108.8 (CH), 114.0 (2CH), 126.8 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8, 129.7 (CH), 129.9 (CH), 136.9, 137.7, 160.8, 163.1, 163.4. Найдено, %: С 81.86; Н 5.97; N 7.69.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 81.94; Н 6.05; N 7.64.

**2-(4-Метилфенил)-4-фенил-6-(4-пропоксифенил)пиримидин (19).** Выход 54%, т. пл. 110–111°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605, 1586 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.10 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$ . 7.4 Гц), 1.80–1.92 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 4.03 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.5 Гц), 6.99–7.04 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OPr}$ ), 7.26–7.31 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.47–7.60 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.15 с (1H, CH), 8.31–8.36 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OPr}$ ), 8.33–8.39 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.52–8.57 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 68.7 ( $\text{OCH}_2$ ), 108.5 (CH), 114.0 (2CH), 126.8 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.30 (2CH), 128.34 (2CH), 128.9, 129.9 (CH), 135.1, 137.0, 139.5, 160.8, 163.2, 163.34, 163.36. Найдено, %: С 81.98; Н 6.41; N 7.29.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

**2,6-Дифенил-4-(4-бутоксифенил)пиримидин (20).** Выход 60%, т. пл. 107–109°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :

1607, 1586 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.03 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$ . 7.4 Гц), 1.50–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.77–1.86 м (2H,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 4.07 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 6.99–7.04 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44–7.58 м (6H, Ar), 8.18 с (1H, CH), 8.32–8.37 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.35–8.40 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.64–8.69 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 108.8 (CH), 114.0 (2CH), 126.8 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8, 129.7, 129.9, 136.9, 137.7, 160.8, 163.1, 163.4. Найдено, %: С 82.13; Н 6.42; N 7.29.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

**4-(4-Бутоксифенил)-2-(4-метилфенил)-6-фенилпиримидин (21).** Выход 51%, т. пл. 114–115°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1607, 1586 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.03 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$ . 7.4 Гц), 1.49–1.62 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.76–1.86 м (2H,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 2.47 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 4.07 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.4 Гц), 6.99–7.04 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBu}$ ), 7.26–7.31 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ), 7.47–7.58 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.15 с (1H, CH), 8.31–8.36 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OBu}$ ), 8.34–8.39 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.52–8.57 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 66.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 108.5 (CH), 114.0 (2CH), 126.8 (2CH), 127.8 (2CH), 128.0 (2CH), 128.31 (2CH), 128.33 (2CH), 128.9, 129.9 (CH), 135.1, 137.0, 139.4, 160.8, 163.2, 163.32, 163.34. Найдено, %: С 82.28; Н 6.70; N 7.05.  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 82.20; Н 6.64; N 7.10.

Источником моноаминоксидазы (MAO) служил 50%-ный гомогенат бычьего мозга, который получали гомогенизированием мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным количеством (по массе) 2.5%-ного раствора аркопал [13]. В полученном гомогенате определяли активность MAO. Опытные пробы состояли из 0.2 мл гомогената, 0.18 мл раствора исследуемого соединения и 0.18 мл раствора субстрата. Объем пробы доводили до 1.8 мл 0.1 М раствором Na–K фосфатного буфера до pH = 7.4. В качестве субстрата использовали серотонин (5-OT) креатинин сульфат моногидрат, который добавляли к пробам после 30-минутной реинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре. Насыщали кислородом, выдерживая 5 мин при 37°C в атмосфере кислорода. Реакцию останавливали, добавляя 0.2 мл 50%-ной трихлоруксусной кислоты. Осадок белка отделяли центрифугированием (3000

об/мин). Количество аммиака в надосадочной жидкости определяли после отгонки в течение 24 ч с последующей обработкой отгона реактивом Несслера и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2. Каждое соединение испытывали в трех опытах. Полученные результаты обработаны по методу Graph Pad Instat.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаханиян Ануш Усиковна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Акопян Наира Завеновна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-3095-5938>

Овасян Заруи Арменовна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-6698-7184>

Григорян Геворг Сергеевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-0675-735X>

Мхитарян Размик Парсамович, ORCID:  
<https://orcid.org/0009-0009-6277-2747>

Есаян Диана Лазаревна, ORCID:  
<https://orcid.org/0009-0008-7243-6248>

Григорян Анаит Суменовна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Арутюнян Артур Арменович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чирякин А.С. // *Juvenis Scientia*. 2022. Т. 8. № 5. С. 16. doi 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30
2. Varghese B., Al-Busafi S.N., Suliman F.O., Al-Kindy S.M.Z. // *RSC Adv*. 2017. Vol. 7. N 74. P. 46999. doi 10.1039/c7ra08939b
3. Kumar S., Bawa S., Drabu S., Kumar R., Gupta H. // *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov*. 2009. Vol. 4. N 3. P. 154. doi 10.2174/157489109789318569
4. Nehra B., Rulhania S., Jaswal S., Kumar B., Singh G., Monga V. // *Eur. J. Med. Chem*. 2020. Vol. 205. P. 112666. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112666
5. Matiadis D., Sagnou M. // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21. N 15. P. 5507. doi 10.3390/ijms21155507
6. Deng H., Yu Z.Y., Shi G.Y., Chen M.J., Tao K., Hou T.P. // *Chem. Biol. Drug Des*. 2012. Vol. 79. N 3. P. 279. doi 10.1111/j.1747-0285.2011.01308.x
7. Машиковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, 2010. С. 851.
8. Guglielmi P., Carradori S., Poli G., Secci D., Cirilli R., Rotondi G., Chimenti P., Petzer A., Petzer J.P. // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 3. P. 484. doi 10.3390/molecules24030484
9. Исакханиян А.У., Акопян Н.З., Овасян З.А., Григорян Г.С., Мхитарян Р.П., Аракелян А.Г., Сафарян А.С., Мурадян Р.Е., Паносян Г.А., Арутюнян А.А. // *ЖОХ*. 2023. Т. 93. № 9. С. 1335; Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Hovasyan Z.A., Grigoryan G.S., Mkhitarayan R.P., Aracelyan H.G., Safaryan A.S., Muradyan R.E., Panosyan H.A., Harutyunyan A.A. // *Russ. J. Gen. Chem*. 2023. Vol. 93. N 9. P. 2210. doi 10.1134/S1070363223090037
10. Lakowicz J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. New York: Springer, 2006. P. 954. doi 10.1007/978-0-387-46312-4
11. Brouwer A.M. // *Pure Appl. Chem*. 2011. Vol. 83. N 12. P. 2213. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
12. Shivananda M.K., Holla B.S. // *J. Chem. Pharm. Res*. 2017. Vol. 9. N 6. P. 1.

# Search for Monoamine Oxidase Inhibitors among Pyrazoline and Pyrimidine Derivatives and Studying Luminescent Properties of the Obtained Compounds

A. U. Isakhanyan<sup>a,\*</sup>, N. Z. Hakobyan<sup>a</sup>, Z. A. Hovasyan<sup>a</sup>, G. S. Grigoryan<sup>b,\*\*</sup>, R. P. Mkhitarian<sup>b</sup>, D. L. Yesayan<sup>b</sup>, A. S. Grigoryan<sup>a</sup>, H. V. Gasparyan<sup>a</sup>, H. A. Panosyan<sup>a</sup>, and A. A. Harutyunyan<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

<sup>b</sup> *Yerevan State University, Yerevan, 0025 Armenia*

\**e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru; \*\*e-mail: gevsgrig@ysu.am*

Received February 20, 2024; revised March 6, 2024; accepted March 17, 2024

Cyclization of the (*E*)-3-aryl-1-(4-alkoxyphenyl)prop-2-en-1-ones with phenylhydrazine in an acidic medium leads to the 5-aryl-3-(4-alkoxyphenyl)-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles. Bubbling air through a solution of 5-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-(4-ethoxyphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole in ethylcellosolve resulted in an oxidation-dehydrogenation product, which characterized as the picrate of the corresponding pyrazole. The reaction of benzamidine and 4-methylbenzamidine hydrochlorides with substituted chalcones in a KOH–ethanol system leads to 2,4-diaryl-6-(4-alkoxyphenyl)pyrimidines. The luminescent and antimonoamine oxidase properties of the resulting systems were studied.

**Keywords:** substituted prop-2-en-1-ones, pyrazolines, pyrazole picrate, pyrimidines, luminescent properties, antimonoamine oxidase activity

# СИНТЕЗ НОВЫХ МАКРОЛАКТОНОВ ОКСОНИНОВОГО РЯДА С НАФТОПИРАЗИНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2024 г. Л. Ю. Ухин<sup>1,\*</sup>, Л. Г. Кузьмина<sup>2</sup>, В. А. Подшибякин<sup>1</sup>, Л. В. Белоусова<sup>1</sup>,  
А. С. Морковник<sup>1</sup>, Е. Н. Шепеленко<sup>3</sup>, Г. С. Бородкин<sup>1</sup>, П. Б. Чепурной<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,  
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>2</sup> Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова Российской академии наук,  
Москва, 119991 Россия

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр «Южный научный центр Российской академии наук»,  
Ростов-на-Дону, 344006 Россия  
\*e-mail: lyuhin@sfedu.ru

Поступило в редакцию 19 сентября 2023 г.

После доработки 6 декабря 2023 г.

Принято к печати 7 декабря 2023 г.

Взаимодействием 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она с *o*-хинонами получены неизвестные ранее макролактоны оксонинового ряда с нафтопиразиновыми фрагментами.

**Ключевые слова:** 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он, *o*-хиноны, макролактоны, рентгеноструктурный анализ

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010071, **EDN:** HKXRRO

## ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы сообщили о новом методе синтеза макролактонов оксонинового ряда, в основе которого лежала дегидратационно-окислительная конденсация 3-[(амино-2-фенил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она с *o*-хинонами [1].

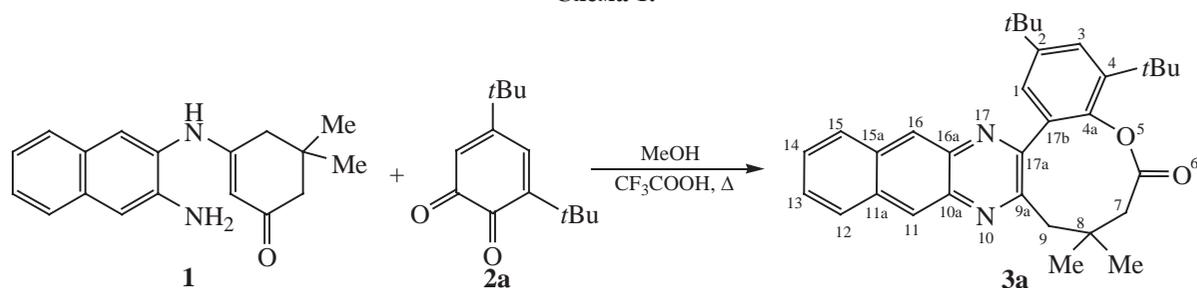
Известно, что производные хинонов могут обладать противоопухолевой [2, 3] и противоинойфекционной [4] активностями. Кроме того, некоторые, полученные другим методом из природного хинона лапохола и *o*-фенилендиамина макролактоны, проявили высокую активность против *Mycobacterium tuberculosis* [5]. Сходство структур этих макролактонов с нашими позволяет предполагать наличие биологической активности у некоторых из них. Перспективной в этом направлении представлялась замена в синтезе макролактонов *o*-фенилендиамина на 2,3-диаминонафталин – производное привилегированной

нафталиновой структуры [6]. Оказалось, однако, что необходимый для синтеза исходный 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он **1** в литературе не описан.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный нами метод его синтеза [7] позволил получить новые макролактоны оксонинового ряда с нафтопиразиновыми фрагментами. Установлено, что кратковременное нагревание эквимольной смеси 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она **1** и 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинона **2** в MeOH с каталитическим количеством CF<sub>3</sub>COOH приводит к образованию 8,8-диметил-7,8,9-тригидро-2,4-ди-*трет*-бутилбензо[2,3]оксонино[4,5-*b*][5,6-*b*]нафтопиразин-6-она **3a** (схема 1). Строение соединения **3a** доказано

Схема 1.



рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Кристаллы выращены из ацетонитрила.

В ходе реакции происходит образование конденсированного 9-членного гетероцикла. Конформация этого цикла складчатая. В молекуле между *трет*-бутилзамещенным бензольным кольцом и трициклической *g*-бензохиноксалиновой системой сопряжение отсутствует, поскольку двугранный угол между их плоскостями составляет 93.2(3)°.

Аналогично синтезу соединения **3a** из 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она **1** и 1,2-нафтохинона **2b** получен 10,10-диметил-9,10,11-тригидро[1,2-*b*]нафтооксонин[4,5-*b*]-[5,6-*b*]нафтопиразин-8-он **3b** (схема 2). Строение полученного соединения также доказано рентгено-

структурным анализом (рис. 2). Чистота получаемого макролактона в этом случае зависит от чистоты используемого хинона **2b**, являющегося соединением неустойчивым. Термически он достаточно стабилен только при температурах ниже 100°C [8]. При продолжительном хранении в нем накапливаются примеси темно-синего цвета. По данным справочника Beilstein [9], со ссылкой на работу [10], стехиометрия образующегося соединения C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>(:O)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub> соответствует хингидронной структуре. В одном из экспериментов мы использовали долго хранившийся нафтохинон и получили кристаллы черного цвета. Однако рентгеноструктурное исследование показало, что их структура аналогична полученной для прозрачных желтых кристаллов соединения **3b**. Это говорит о том, что хингидронная примесь имеет аморфный характер и располагается на поверхности кристаллов макролактона.

Молекула соединения **3b** построена из трех крупных фрагментов – нафталинового, *g*-бензохиноксалинового и, занимающего центральное

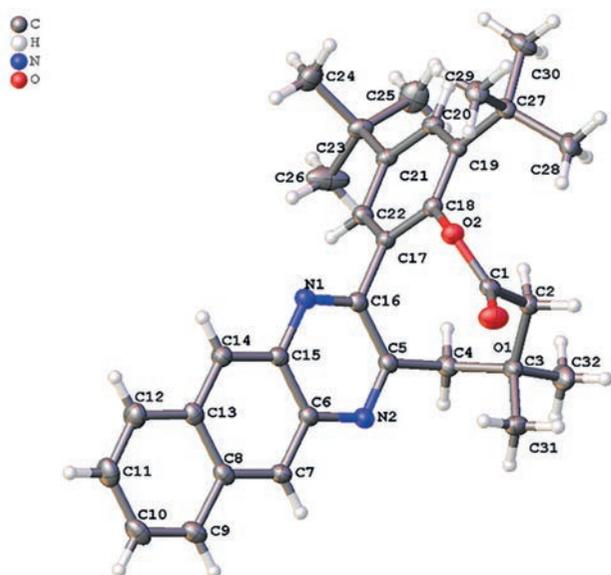


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3a**.

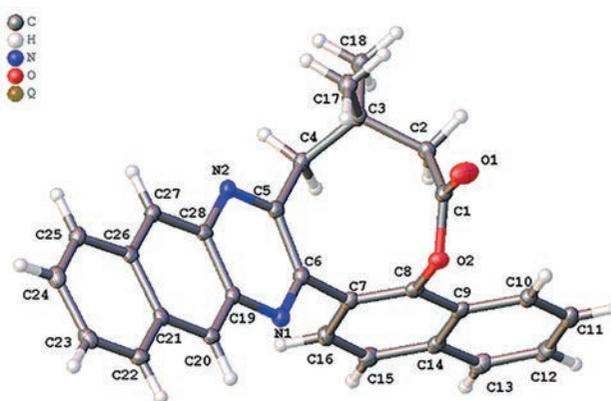
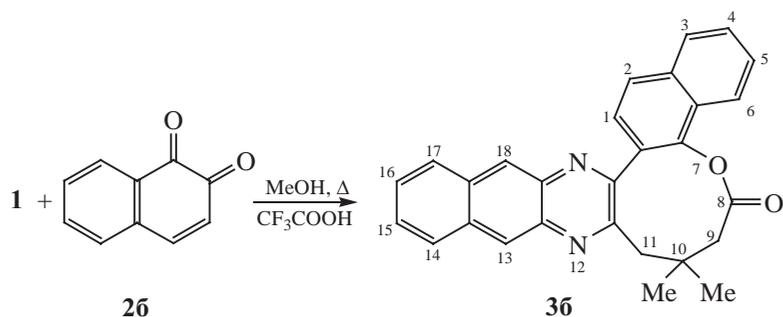


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **3b**.

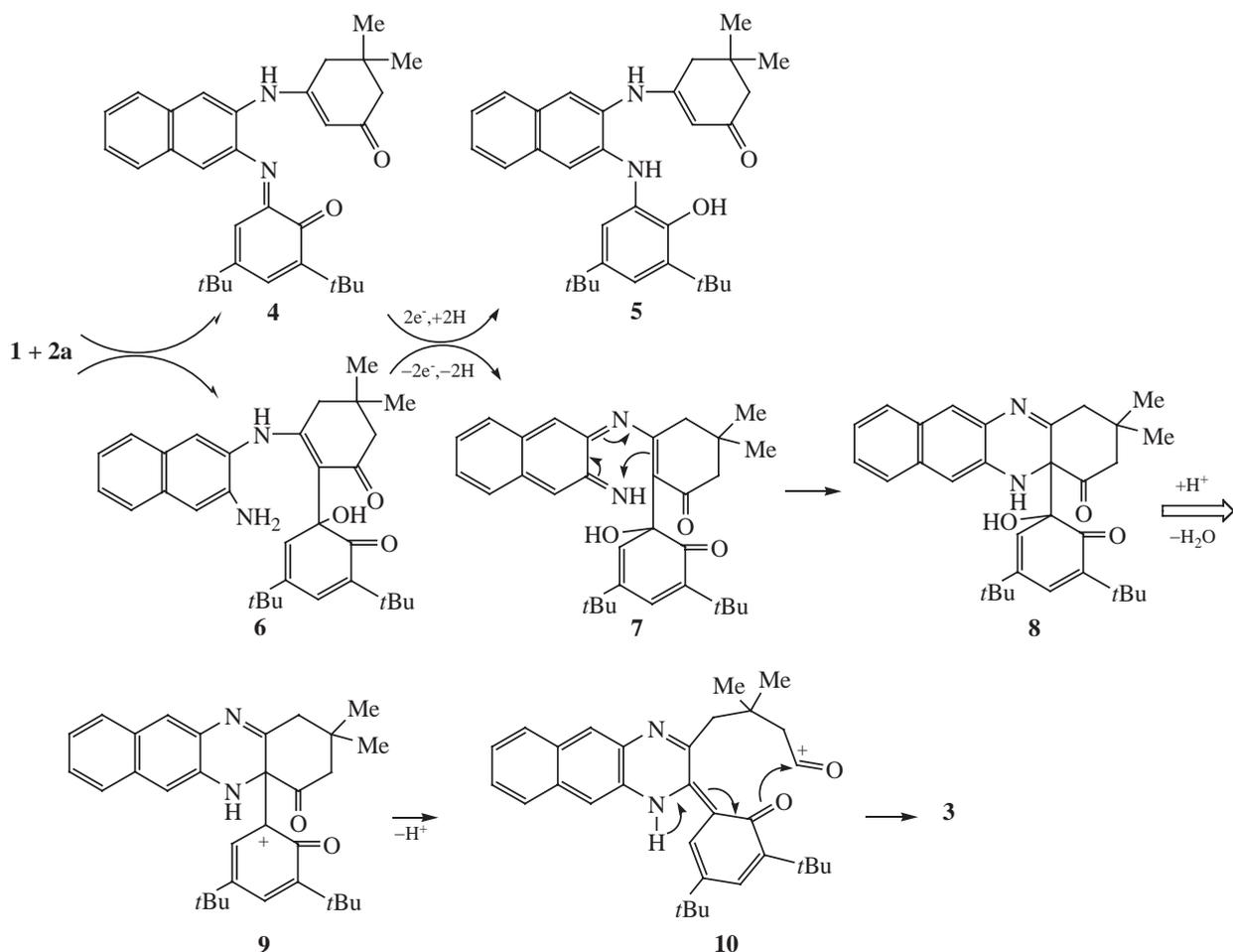
Схема 2.



положение, оксоинового, точно так же, как и молекула соединения **3а**. В этом случае в молекуле отсутствуют условия для сопряжения ароматического и *g*-бензохиноксолинового фрагментов, поскольку двугранный угол между плоскостями нафталиновой

и *g*-бензохиноксолиновой системами тоже близок к прямому,  $87.4(4)^\circ$ . Кристаллографические параметры, а также параметры съемки эксперимента, расшифровки и уточнения структур для соединений **3а** и **3б** приведены в Дополнительных материалах.

Схема 3.



Предполагаемый механизм реакции аналогичен предложенному нами в работе [1]. Хинон реагирует одновременно по двум активным центрам молекулы **1** – аминогруппе и енаминному фрагменту. Образующийся в первом случае *o*-хинонимин **4** выступает в качестве окислителя продукта присоединения хинона к енаминному фрагменту **6**, превращая его в соединение **7** – удобный объект перестройки в циклический изомер **8**. Дегидратация последнего в карбокатион **9** создает движущую силу расширения циклогексенового кольца в девятичленный макроцикл (схема 3). Характерной особенностью описываемой реакции, согласующейся с предлагаемым механизмом, являются выходы макролактонов, которые всегда ниже 50%. Синтез хинониминов из хинона **2a** и первичных ароматических аминов, протекающий в мягких условиях в присутствии HCOOH, описан в работе [11].

## ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что синтез макролактонов **3a** и **3б** показывает возможность использования в этой реакции не только *o*-фенилендиамина, но и других ароматических диаминопроизводных, что в дальнейшем может быть использовано для получения новых, потенциально биологически активных структур.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC получены на спектрометре Bruker AVANCE 600 (600 МГц) при 20°C, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектр соединения **3a** записан на спектрометре Finnigan MAT INCOS 50 с прямым вводом пробы (EI, энергия ионизации – 70 эВ). Масс-спектр соединения **3б** записан приборе Agilent 6470 Triple Quadrupole Jetstream LC/MS. Колебательные спектры записаны на приборе FT/IR-6800 FTIR spectrometer (JASCO). Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре Venture с приставкой CCD-area D8 (MoK $_{\alpha}$ -излучение,  $\lambda = 0.71073$ ) при 150 (**3a**) или 100 К (**3б**). Структуры расшифрованы с помощью программы Olex-2 и уточнены на основе алгоритма Гаусса–Ньютона [12–14].

**8,8-Диметил-7,8,9-тригидро-2,4-ди-трет-бутилбензо[2,3]оксоино[4,5-*b*]-*g*-бензохиноксалин-6-он (3a).** Смесь 0.14 г (0.5 ммоль) соединения

**1**, 0.11 г (0.5 ммоль) хинона **2a**, 5 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и 2 капли  $\text{CF}_3\text{COOH}$  нагревали до кипения и полного растворения, затем оставляли на 12 ч. После охлаждения льдом осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход 0.08 г (33%), желтые кристаллы, т. пл. 240–245°C. Для рентгеноструктурных и спектральных исследований соединение кристаллизовали из  $\text{CH}_3\text{CN}$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2968 с (*t*-Bu), 1751 с (C=O), 1195 с, 1172 с, 1095 ш. с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.13 с (3H,  $\text{C}^{23}\text{H}_3$ ), 1.30 с (3H,  $\text{C}^{22}\text{H}_3$ ), 1.37 с (9H,  $\text{C}^{21}\text{H}_3$ ), 1.40 с (9H,  $3\text{C}^{20}\text{H}_3$ ), 2.14 д. д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  13.02,  $^4J$  1.2 Гц), 2.38 д (1H,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $^2J$  13.00), 2.87 д. д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.8,  $^4J$  1.2 Гц), 2.95 д (1H,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $^2J$  12.8 Гц), 7.29 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  2.3 Гц), 7.54 м (2H, CHAr), 7.60 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  2.3 Гц), 8.07 м (2H, CHAr), 8.65 с (1H,  $\text{C}^{16}\text{H}$ ), 8.67 с (1H,  $\text{C}^{11}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 24.37 ( $\text{C}^{22}$ ), 30.37 ( $\text{C}^{20}$ ), 31.48 ( $\text{C}^{21}$ ), 34.35 ( $\text{C}^{23}$ ), 34.99 ( $\text{C}^{18}$ ), 35.39 ( $\text{C}^{19}$ ), 36.43 ( $\text{C}^8$ ), 44.75 ( $\text{C}^7$ ), 48.79 ( $\text{C}^9$ ), 124.36 ( $\text{C}^1$ ), 125.91 ( $\text{C}^3$ ), 126.66 ( $\text{C}^{13}$ ), 126.86 ( $\text{C}^{14}$ ), 127.15 ( $\text{C}^{15}$ ), 127.98 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.43 ( $\text{C}^{12}$ ), 128.61 ( $\text{C}^{15}$ ), 133.51 ( $\text{C}^{17\text{b}}$ ), 133.89 ( $\text{C}^{15\text{a}}$ ), 134.16 ( $\text{C}^{11\text{a}}$ ), 137.60 ( $\text{C}^{10\text{a}}$ ), 138.47 ( $\text{C}^{16\text{a}}$ ), 140.88 ( $\text{C}^4$ ), 147.21 ( $\text{C}^{4\text{a}}$ ), 149.21 ( $\text{C}^2$ ), 153.52 ( $\text{C}^{17\text{a}}$ ), 153.58 ( $\text{C}^{9\text{a}}$ ), 169.65 ( $\text{C}^6$ ). Масс-спектр (EI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 480 (100)  $[\text{M}]^+$ , 465 (6), 452 (12), 437 (22), 397 (57), 83 (27).

**8,8-Диметил-7,8,9-тригидроафто[1,2-*b*]оксоино[4,5-*b*]-*g*-бензохиноксалин-8-он (3б).** Смесь 0.14 г (0.5 ммоль) соединения **1**, 0.1 г (0.66 ммоль) хинона **2б**, 5 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и 2 капли  $\text{CF}_3\text{COOH}$  нагревали до кипения и растворения. Уже через 5 мин начиналась кристаллизация. Смесь выдерживали на льду 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход 0.066 г (31%). После перекристаллизации из 6 мл  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  выход составил 0.054 г (26%), желтые кристаллы, т. пл. 275–280°C. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1749 с (C=O), 1192 с, 1180 с, 1087 ш. с (C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.08 с (3H,  $\text{C}^{21}\text{H}_3$ ), 1.40 с (3H,  $\text{C}^{20}\text{H}_3$ ), 2.30 с (2H,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ), 2.83 д (1H,  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ,  $J$  12.6 Гц), 2.89 д (1H,  $\text{C}^{11}\text{H}_2$ ,  $J$  12.6 Гц), 7.56 т (1H,  $\text{C}^{16}\text{H}$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.57 т (1H,  $\text{C}^{15}\text{H}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.59 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  8.1 Гц), 7.64 т (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 7.65 т (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 7.96 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  8.1 Гц), 8.00 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 8.01 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  7.0 Гц), 8.08 д (1H,  $\text{C}^{17}\text{H}$ ,  $J$  8.1 Гц), 8.11 д (1H,  $\text{C}_{14}\text{H}$ ,  $J$  8.1 Гц), 8.68 с (1H,  $\text{C}^{18}\text{H}$ ), 8.69 с (1H,  $\text{C}^{13}\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м.д.: 24.90 ( $\text{C}^{20}$ ), 34.27 ( $\text{C}^{21}$ ), 36.86 ( $\text{C}^{10}$ ), 44.79 ( $\text{C}^{11}$ ), 48.63 ( $\text{C}^9$ ), 121.76 ( $\text{C}^3$ ), 125.72 ( $\text{C}^1$ ), 126.76 ( $\text{C}^{16}$ ), 126.92 ( $\text{C}^{2\text{a}}$ ), 126.96 ( $\text{C}^2$ ), 127.03 ( $\text{C}^{15}$ ),

127.26 (C<sup>13</sup>), 127.70 (C<sup>5</sup>), 137.93 (C<sup>18</sup>), 127.97 (C<sup>4</sup>), 128.23 (C<sup>6</sup>), 128.47 (C<sup>14</sup>), 128.61 (C<sup>17</sup>), 128.93 (C<sup>6a</sup>), 133.96 (C<sup>17a</sup>), 134.26 (C<sup>13a</sup>), 135.02 (C<sup>19b</sup>), 137.56 (C<sup>18a</sup>), 138.47 (C<sup>12a</sup>), 146.14 (C<sup>6b</sup>), 152.70 (C<sup>19a</sup>), 153.78 (C<sup>11a</sup>), 169.31 (C<sup>8</sup>). Масс-спектр,  $m/z$ : 419.200  $[M + H]^+$  (вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 419.1749).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Морковник Анатолий Савельевич,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-6101>

Бородкин Геннадий Сергеевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-5886-7825>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (FENW-2020-0031, № 0852-2020-0031).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24010071 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ukhin L.Yu., Suponitsky K.Yu., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Borodkin G.S.* // *Tetrahedron Lett.* 2012. N 53. P. 67. doi 10.1016/j.tetlet.2011.10.147
2. *Mancini I., Vigna J., Sighel D., Defant A.* // *Molecules.* 2022. N 27. P. 4948. doi 10.3390/molecules27154948
3. *Rahman Md M., Islam Md R., Akash S., Shohag S., Ahmed L., Supti F. A., Rauf A., Aljohani A.S.M., Abdulmonem W. Al, Khalil A.A., Sharma R., Thiruvengadam M.* // *Chem. Biol. Interact.* 2022. Vol. 368. P. 110198. doi 10.1016/j.cbi.2022.110198.
4. *Ortiz-Pérez E., Rivera G., Salas C.O., Zarate-Ramos J.J., Trofymchuk O.S., Hernandez-Soberanis L., Perales-Flores J.D., Vázquez K.* // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. P. 2046. doi 10.2174/1568026621666210915121348
5. *Silva R.S.F., Pinto M.C.F.R., Goulart M.O.F., de Souza Filho J.D., Neves I., Jr., Lourenço M.C.S., Pinto A.V.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. N 5. P. 2334. doi 10.1016/j.ejmech.2008.06.014
6. *Makar S., Saha T., Singh S.K.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 161. P. 252. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.018
7. *Ukhin L.Yu., Kuz'mina L.G., Gribanova T.N., Borodkin G.S., Belousova L.V., Shepelenko E.N., Podshibyakin V.A., Chepurnoia P.B.* // *Mendeleev Commun.* 2023. Vol. 33. P. 115. doi 10.1016/j.mencom.2023.01.036
8. *Sousa E.T., da Silva M.M., de Andrade S.J., Cardoso M.P., Silva L.A., de Andrade J.B.* // *Thermochim. Acta.* 2012. Vol. 529. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2011.11.012
9. *Beilstein.* 1925. Vol. 7. P. 709.
10. *Siegmund W.* // *Monatsheft.* 1908. Vol. 29. P. 1087. doi 10.1007/BF01518745
11. *Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Shavyrin A.S.* // *Russ. Chem. Bull.* 2003. Vol. 52. P. 712. doi 10.1023/A:1023979311368
12. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
13. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
14. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 64. P. 122. doi 10.1107/S0108767307043930

# Synthesis of New Oxonine Series Macrolactones with Naphthopyrazine Fragments

L. Yu. Ukhin<sup>a,\*</sup>, L. G. Kuz'mina<sup>b</sup>, V. A. Podshibyakin<sup>a</sup>, L. V. Belousova<sup>a</sup>, A. S. Morkovnik<sup>a</sup>,  
E. N. Shepelenko<sup>c</sup>, G. S. Borodkin<sup>a</sup>, and P. B. Chepurnoi<sup>a</sup>

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

<sup>b</sup> *N. S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, 119991 Russia*

<sup>c</sup> *Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia*

*\*e-mail: lyuhin@sfedu.ru*

Received September 19, 2023; revised December 6, 2023; accepted December 7, 2023

The reaction of 3-[(amino-2-naphthyl)amino]-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one with *o*-quinones provided previously unknown macrolactones of the oxonine series with naphthopyrazine fragments.

**Keywords:** 3-[(amino-2-naphthyl)amino]-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one, *o*-quinones, macrolactones, single crystal X-ray diffraction

# СИНТЕЗ ФОСФОИЗОСТЕРОВ ДИПЕПТИДНЫХ КОМПОНЕНТ АМИЛОИДА

© 2024 г. С. Р. Головаш<sup>1</sup>, Д. Е. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Бородачев<sup>1</sup>, В. И. Шестов<sup>1</sup>,  
М. Э. Дмитриев<sup>1</sup>, В. В. Рагулин<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

\*e-mail: rvalery@dio.ru

Поступило в редакцию 21 октября 2023 г.

После доработки 17 ноября 2023 г.

Принято к печати 20 ноября 2023 г.

Предложен простой и эффективный метод синтеза новых свободных фосфиновых кислых пептидов, структурных изомеров дипептидных составляющих бета-амилоида (A $\beta$ 42), потенциальных ингибиторов цинк-металлопротеиназ.

**Ключевые слова:** карбаматная версия реакции Кабачника–Филдса, амилоид, ацетилхлорид, уксусный ангидрид, амидоалкилирование, фосфиновые кислые пептиды

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010081, **EDN:** HKVRCB

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее плодотворных подходов к поиску физиологически активных веществ является фосфорная модификация природных аминокислот и пептидов. Замена пептидной ННС (O) связи в молекуле дипептида метиленфосфорильным CH<sub>2</sub>P (O) (OH) фрагментом приводит к образованию  $\alpha$ -аминофосфиновых кислот – фосфиновых пептидов, связывающих в молекуле две аминокислотные компоненты с помощью Zn-хелатирующей кислой фосфиновой функции, которая имитирует природную пептидную связь с тетракоординированным атомом углерода в переходном состоянии пептидного гидролиза [1–4]. Поэтому образующиеся фосфиновые пептиды, структурные изомеры пептидов, являются мощными ингибиторами Zn-металлопротеиназ, вовлеченных в разнообразные биологические процессы [5–8]. В этой связи развитие синтетических методов модификации природной пептидной молекулы является актуальным.

В настоящей работе в качестве объекта для фосфиновой модификации предложен бета-амилоид A $\beta$ 42,

который считают ключевым пептидом в патогенезе болезни Альцгеймера, усиливающим олигомеризацию и образование так называемых амилоидных бляшек, состоящих из скоплений пептида, свернутых в виде бета-складки [9–15]. В данной работе предложен метод синтеза новых фосфоизомеров N- и C-терминальных дипептидных компонент амилоида, аспартилаланина (A $\beta$ 1-2) и изолейцилаланина (A $\beta$ 41-42) соответственно. Интересно отметить, что амилоид A $\beta$ 42 отличается от амилоида A $\beta$ 40 наличием этой последней дипептидной составляющей (A $\beta$ 41-42), при этом в литературе отсутствуют данные об участии A $\beta$ 40 в процессах олигомеризации и образовании амилоидных бляшек. В работе также осуществлен синтез фосфоизомеров некоторых дипептидных компонент середины полипептидной цепочки амилоида A $\beta$ 42: валилфенилаланина (A $\beta$ 18-19) фенилаланилфенилаланина (A $\beta$ 19-20), фенилаланилаланина (A $\beta$ 20-21) валилглицина (A $\beta$ 24-25 и A $\beta$ 36-37) и глицилглицина (A $\beta$ 37-38). Необходимо отметить, что ранее нами были синтезированы фосфиновые изомеры дипептидных

компонент амилоида: изолейцилглицина (Аβ32-33) и глициллейцина (Аβ33-34) [16].

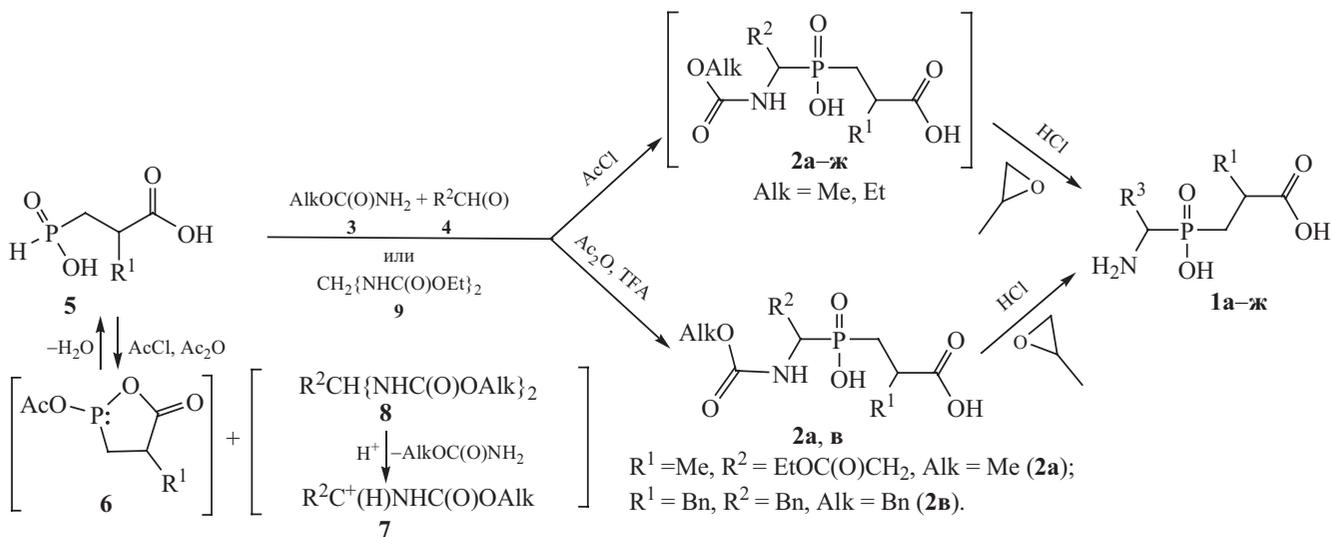
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе предложен простой и эффективный метод синтеза свободных α-аминофосфиновых кислот – пептидов **1а-ж** (схема 1). Использована трехкомпонентная карбаматная версия реакции Кабачника–Филдса в среде ацетилхлорида без выделения образующихся N-защищенных фосфиновых пептидов **2** в индивидуальном виде (схема 1). В этом случае в качестве N-компоненты синтеза использовали водорастворимые метил- и этилкарбаматы **3**, которые вводили в реакционную сферу в небольшом избытке с целью наиболее полного расходования альдегида **4** и фосфонистой кислоты **5** в процессе реакции, а также с целью удаления непрореагировавших соединений в процессе обработки реакционной смеси. В предложенной N+PC процедуре использованы фосфонистые карбоновые кислоты **5**, использование которых более эффективно в сравнении с фосфонистыми карбоновыми эфирами

по причине генерирования *in situ* в условиях реакции высоко реакционного нуклеофильного интермедиата, смешанного фосфокарбонного ангидрида – фосфолактона **6** (схема 1) [17]. В свою очередь, электрофильной компонентой, непосредственно участвующей в образовании фосфор-углеродной связи, является ацилиминиевый катион **7**, генерируемый *in situ* в условиях кислого катализа из соответствующего диалкил алкилиденбискарбамата **8**, как было нами показано ранее [18–20]. Последний является относительно стабильным интермедиатом реакции, легко образующимся из соответствующих алкилкарбамата **3** и карбонильного соединения **4** в условиях реакции (схема 1) [18–20].

Синтез фосфинового изостера глицилглицина **1е** (Аβ37-38) осуществлен путем двухкомпонентной версии реакции с использованием в качестве электрофильной компоненты предварительно синтезированного диэтилметилденбискарбамата **9** (схема 1), совмещающего в молекуле amino- и карбонильную (формальдегид) компоненты.

Схема 1.



Abeta 1-2,  $R^1 = \text{Me}, R^3 = \text{HO(O)CCH}_2$  (**1a**); Abeta 18-19,  $R^1 = \text{Bn}, R^3 = i\text{-Pr}$  (**1б**); Abeta 19-20,  $R^1 = \text{Bn}, R^3 = \text{Bn}$  (**1в**); Abeta 20-21,  $R^1 = \text{Me}, R^3 = \text{Bn}$  (**1г**); Abeta 24-25 и 36-37,  $R^1 = \text{H}, R^3 = i\text{-Pr}$  (**1д**); Abeta 37-38,  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{H}$  (**1е**); Abeta 41-42,  $R^1 = \text{Me}, R^3 = s\text{-Bu}$  (**1ж**).

Образующиеся N-метилоксикарбонил- и N-этилоксикарбонилзащищенные пептиды **2a–ж** (Alk = Me, Et) без выделения подвергали кислотному гидролизу и получали искомые пептиды **1a–ж** в свободной форме (схема 1). Контроль за ходом реакции проводили с помощью ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии. Предложенный подход достаточно эффективен для получения свободных фосфиновых пептидов в укрупненных масштабах, которые могут быть использованы для дальнейших пептидных построений.

Кроме того, синтез N-защищенных фосфиновых пептидов **2a** [изостер дипептидной компоненты AspAla (A $\beta$ 1-2)] и **2в** [изостер дипептидной компоненты PhePhe (A $\beta$ 19-20)] осуществлен в более мягких условиях в соответствии с N+PC процедурой амидоалкилирования фосфонистых кислот **5** (R = Me и Bn) с участием соответствующих алкилкарбаматов **3** (Alk = Me и Bn) и альдегидов **4** [R $^2$  = EtOC(O)CH $_2$  и Bn] в среде уксусного ангидрида в условиях кислого катализа, осуществляемого трифторуксусной кислотой (TFA) (схема 1) [17–20]. Последующий кислотный гидролиз N-защищенных пептидов **2a** и **2в** также позволил получить фосфиновые пептиды **1a** и **1в** в свободной форме, физико-химические и спектральные данные которых значительно не отличались от данных для пептидов **1a** и **1в**, полученных более простым методом, описанным выше.

Строение целевых N-защищенных фосфиновых пептидов **2a**, **в** и пептидов в свободной форме аминокислотных фосфиновых кислот **1a–ж** определяется природой заместителей R $^1$  и R $^2$  (R $^3$ ) в соответствующих C- и N-компонентах образующегося фосфинового дипептида. В работе использованы фосфонистые карбоновые кислоты **5**, содержащие структурный изостер глицина (R $^1$  = H) (**5a**), аланина (R $^1$  = Me) (**5б**) и фенилаланина (R $^1$  = Bn) (**5в**).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, предложена простая и эффективная методика синтеза новых аминокислотных фосфиновых кислот в свободной форме – фосфоизостеров дипептидных компонент бета-амилоида A $\beta$ 42.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  снимали на Фурье-спектрометре Bruker DPX-200 и Bruker Avance III 500, при необходимости проводили

ДЕРТ  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР эксперимент. Ход реакций контролировали с помощью спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$  и (или) ТСХ. Все соединения, для которых приведены спектральные и аналитические данные, гомогенны по данным ТСХ. Аналитическую тонкослойную хроматографию проводили на покрытых диоксидом кремния алюминиевых пластинах (силикагель Силуфол-254) с использованием УФ света в качестве визуализирующего агента (254 нм) и пламени для контроля визуализации, а также на пластинках Alufol с использованием раствора нингидрина для анализа аминокислот. Для ионообменной хроматографии использовали катиониты Purolite C100E (H $^+$ ) или Dowex 50WX8-200 (H $^+$ ). Температуру плавления определяли на приборе Boetius PHMK или в блоке в открытом стеклянном капилляре. Для фосфиновых пептидов **1a–ж** в свободной форме и N-защищенных фосфиновых пептидов **2a** и **2в** получены масс-спектры высокого разрешения (HRMS) в отрицательной форме с использованием масс-спектрометра Orbitrap Exactive (ThermoFisher Scientific).

Получение фосфонистых карбоновых кислот **5** осуществляли в соответствии с ранее опубликованными методиками [18–20].

**Диэтилметиленбискарбамат (9).** Смесь диэтоксиметана (0.05 моль), 2 экв. этилкарбамата (0.10 моль) и 2 экв. трифторуксусной кислоты (0.10 моль) в растворе уксусного ангидрида (15–17 мл) перемешивали при комнатной температуре, затем реакционную смесь упаривали, остаток распределяли между хлороформом (30 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу дополнительно промывали водой (10 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Выход 5.3 г (56%), белые кристаллы, т. пл. 122–123°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.22 т (6H, CH $_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Гц), 4.10 к (4H, CH $_2$ O,  $^3J_{\text{HH}}$  7.1 Гц), 4.47 т (2H, NCH $_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.6 Гц), 5.40–5.95 м (2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (CDCl $_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.4 (CH $_3$ ), 47.9 (NCH $_2$ ), 61.0 (OCH $_2$ ), 156.9 (C=O). Найдено, %: C 43.92, 43.83; H 7.56, 7.70; N 14.66, 14.53. C $_7$ H $_{14}$ N $_2$ O $_4$ . Вычислено, %: C 44.20; H 7.42; N 14.73.

**Общая методика синтеза свободных фосфиновых пептидов 1a–ж.** К перемешиваемому раствору 5 ммоль соответствующей фосфонистой кислоты **5** и 6.0 ммоль метил- или этилкарбамата в растворе 20 мл

охлажденного до  $\sim 5^\circ\text{C}$  ацетилхлорида добавляли по каплям 5.2–5.5 ммоль соответствующего альдегида **4**. Образовавшуюся смесь перемешивали при постепенном самонагревании до комнатной температуры. По завершении реакции смесь разбавляли 10 мл хлористого метилена и упаривали в вакууме. Маслообразный остаток распределяли между этилацетатом и водой (25 и 10 мл), органический слой дополнительно промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и упаривали в вакууме. Остаток, согласно данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$ , представлял собой N-метилоксикарбонил- или N-этилоксикарбонилзащищенную фосфиновую кислоту **2a–ж** ( $\delta_{\text{P}}$  51–55 м. д.). Его кипятили в 25–30 мл 6 н. HCl в течение  $\sim 10$  ч. Если органический остаток содержал исходную фосфонистую кислоту **5** ( $\delta_{\text{P}}$  25–35 м. д., обычно не более 10%), реакционную массу после кислотного гидролиза подвергали ионообменной хроматографии на катионите ( $\text{H}^+$ ) (элюент –  $\text{H}_2\text{O}$ –1 н. HCl). Элюат с положительной реакцией на нингидрин упаривали в вакууме. Образующиеся в результате гидролиза или хроматографии гидрохлориды аминокислот **1a–ж** растворяли в водном спирте и обрабатывали избытком окиси пропилена. Свободные аминокислоты **1a–ж** кристаллизовали из спирта или из смеси спирт–диэтиловый эфир. Фосфиновые пептиды **1a–ж** представляли собой белые кристаллические вещества.

В случае синтеза фосфинового пептида **1a** (изомер AspAla, дипептидной компоненты A $\beta$ 1–2) этоксикарбонилуксусный альдегид вводили в реакцию в виде раствора 5.5 ммоль диэтилацетата этоксикарбонилуксусного альдегида в смеси 1 мл уксусного ангидрида и 1 мл TFA после перемешивания этого раствора в течение 10–15 мин. Далее синтез проводили согласно общей процедуре.

В случае синтеза фосфинового пептида **1e** (изомера GlyGly, дипептидной компоненты A $\beta$ 37–38) к перемешиваемому раствору 5 ммоль соответствующей фосфонистой кислоты **5** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ) в растворе 20 мл охлажденного до  $\sim 5^\circ\text{C}$  ацетилхлорида порциями добавляли 5.5–6.0 ммоль предварительно синтезированного диэтилметиленискарбамата **9**. Затем синтез проводили в соответствии с общей процедурой.

**1-Амино-2-гидроксикарбонилэтил-2'-(гидроксикарбонил) пропилфосфиновая кислота (1a).** Выход 47%, т. пл. 125–128 $^\circ\text{C}$ ,  $R_f \sim 0.1$  (*i*-BuOH:AcOH:H $_2$ O = 20:5:3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$  +

DCl),  $\delta$ , м. д.: 1.21 д (3H, CH $_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7.0 Гц), 1.52–1.80 м (1H, PCH $_2$ ), 1.95–2.20 м (1H, PCH $_2$ ), 2.50–2.93 м (3H, CH $_2$ COOH + CHCOOH), 3.40–3.68 м (1H, PCHN). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$  + DCl),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.2\* д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  5.1 Гц), 18.8 д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  7.3 Гц), 29.5\* д (PCH $_2$ ,  $^1J_{\text{PC}}$  91.1 Гц), 31.7 д (PCH $_2$ ,  $^1J_{\text{PC}}$  95.9 Гц), 32.0 д [CHC (O),  $^2J_{\text{PC}}$  6.2 Гц], 33.2\* [CH $_2$ C (O)], 34.3 [CH $_2$ C (O)], 46.9 д (PCHN,  $^1J_{\text{PC}}$  92.6 Гц), 173.9 д [CH $_2$ C (O),  $^3J_{\text{PC}}$  11.7 Гц], 180.4 д [CHC (O),  $^3J_{\text{PC}}$  8.1 Гц]. Здесь и далее звездочкой отмечены соответствующие сигналы минорной формы, диастереомера или конформера. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$  + DCl):  $\delta_{\text{P}}$  32.9 м. д. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF), *m/z*: 238.0490 [*M* – H] $^-$  (вычислено для C $_7$ H $_{13}$ NO $_6$ P $^-$ : 238.0481). Найдено, %: C 34.88; H 6.21; N 6.07. C $_7$ H $_{14}$ NO $_6$ P. Вычислено, %: C 35.15; H 5.90; N 5.86.

**1-Амино-2-метилпропил-2'-гидроксикарбонил-2'-бензилэтилфосфиновая кислота (1b).** Выход 63%, т. пл. 115–117 $^\circ\text{C}$ ,  $R_f \sim 0.2$  (*i*-BuOH:AcOH:H $_2$ O = 20:4:3). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.82 д (3H, CH $_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.2 Гц), 0.88 д (3H, CH $_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.6 Гц), 1.44–1.70 м (1H, CHCH $_3$ ), 1.72–2.10 м (2H, PCH $_2$ ), 2.27–2.60 м (1H, CHCOOH), 2.65–2.77 м (2H, CH $_2$ Ph), 2.75–2.98 м (1H, PCHN), 7.02–7.90 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 16.6 д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  3.3 Гц), 16.8\* д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  3.3 Гц), 21.0 д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  11.1 Гц), 21.1\* д (CH $_3$ ,  $^3J_{\text{PC}}$  10.7 Гц), 27.2\* и 27.5 (CHCH $_3$ ), 31.1 д (PCH $_2$ ,  $^1J_{\text{PC}}$  85.9 Гц), 39.9 д (CH $_2$ Ph,  $^3J_{\text{PC}}$  6.6 Гц), 40.1\* д (CH $_2$ Ph,  $^3J_{\text{PC}}$  8.8 Гц), 45.3 д (CHCOOH,  $^3J_{\text{PC}}$  1.8 Гц), 45.5\* д (CHCOOH,  $^3J_{\text{PC}}$  2.2 Гц), 54.9\* д (PCHN,  $^1J_{\text{PC}}$  96.2 Гц), 55.6 д (PCHN,  $^1J_{\text{PC}}$  95.8 Гц), 126.2, 128.4, 129.0, 140.3 (Ar), 183.4\* д (C=O,  $^3J_{\text{PC}}$  7.4 Гц), 183.5 д (C=O,  $^3J_{\text{PC}}$  8.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta_{\text{P}}$  35.9 м. д. Найдено, %: C 55.88; H 7.67; N 4.57. C $_{14}$ H $_{22}$ NO $_4$ P. Вычислено, %: C 56.18; H 7.41; N 4.68.

**1-Амино-2-фенилэтил-2'-гидроксикарбонил-2'-бензилэтилфосфиновая кислота (1в).** Выход 57%, т. пл. 148–150 $^\circ\text{C}$ ,  $R_f \sim 0.25$  (*i*-BuOH:AcOH:H $_2$ O = 4:1:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$  + NaOD, pH  $\sim 10$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.43–1.77 м (1H, PCH $_2$ ), 1.80–2.10 м (1H, PCH $_2$ ), 2.24–2.51 м (1H, CHCOOH), 2.58–2.95 м (4H, PhCH $_2$ ), 2.95–3.17 м (1H, PCHN). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{D}_2\text{O}$  + NaOD, pH  $\sim 10$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 30.0\* д (PCH $_2$ ,  $^1J_{\text{PC}}$  88.7 Гц), 30.1 д (PCH $_2$ ,  $^1J_{\text{PC}}$  88.2 Гц), 35.4\* и 36.1 (PhCH $_2$ ), 40.0\*, 40.1, 40.2\* (CHCOOH), 45.2 д (PhCH $_2$ ,  $^2J_{\text{PC}}$  3.3 Гц), 45.3 д (PhCH $_2$ ,  $^2J_{\text{PC}}$  2.9 Гц), 52.3\* д (PCHN,  $^1J_{\text{PC}}$  95.8 Гц), 52.7 д (PCHN,  $^1J_{\text{PC}}$  95.8 Гц), 126.2\*,

126.3\*, 126.4, 126.8\*, 128.4\*, 128.5\*, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1\*, 129.2, 129.4, 129.5, 138.8, 138.9, 139.0 (CH-Ar), 140.3 д (C-Ar,  $^3J_{PC}$  10.0 Гц), 183.4 д (C=O,  $^3J_{PC}$  8.1 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $D_2O + NaOD$ , pH ~ 10),  $\delta_p$ , м. д.: 41.1\*, 43.4, 43.9\*. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 346.1216 [ $M - H$ ] $^-$  (вычислено для  $C_{18}H_{21}NO_4P^-$ : 346.1208). Найдено, %: C 61.90; H 6.53; P 9.07.  $C_{18}H_{22}NO_4P$ . Вычислено, %: C 62.24; H 6.38; P 8.92.

**1-Амино-2-фенилэтил-2'-гидроксикарбонилпропилфосфиновая кислота (1г).** Выход 60%, т. пл. 165–166°C,  $R_f \sim 0.15$  (BuOH:AcOH:H<sub>2</sub>O = 20:5:3). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.97 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.0 Гц), 1.40–1.65 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 1.75–2.00 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 2.40–2.85 м (2H, PhCH<sub>2</sub>), 2.92–3.13 м (1H, CHCOOH), 3.37–3.69 м (1H, PCHN), 6.95–7.25 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $D_2O$ ),  $\delta_c$ , м. д.: 18.5\* д (CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  6.2 Гц), 18.7 д (CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  6.6 Гц), 30.8 д (PCH<sub>2</sub>,  $^1J_{PC}$  92.9 Гц), 33.2\* и 33.3 (PhCH<sub>2</sub>), 33.8 (CHCOOH), 51.2 (PCHN,  $^1J_{PC}$  94.0 Гц), 128.1, 129.4, 129.5 (CH-Ar), 134.7 д (C-Ar,  $^3J_{PC}$  8.4 Гц), 179.5 д (C=O,  $^3J_{PC}$  7.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $D_2O$ ):  $\delta_p$  41.8 м. д. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 270.0900 [ $M - H$ ] $^-$  (вычислено для  $C_{12}H_{17}NO_4P^-$ : 270.0901). Найдено, %: C 52.87; H 6.80; N 5.07.  $C_{12}H_{18}NO_4P$ . Вычислено, %: C 53.14; H 6.69; N 5.16.

**1-Амино-2-метилпропил-2'-гидроксикарбонилэтилфосфиновая кислота (1д).** Выход 52%, т. пл. 184–186°C,  $R_f \sim 0.1$  (*i*-BuOH:AcOH:H<sub>2</sub>O = 4:1:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.99 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.9 Гц), 1.03 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.3 Гц), 1.75–2.00 м (2H, PCH<sub>2</sub>), 2.10–2.30 м (1H, CH), 2.40–2.65 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.80–3.20 м (1H, CHN). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $D_2O$ ),  $\delta_c$ , м. д.: 17.9 д (CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  5.1 Гц), 20.1 д ( $^3J_{PC}$  6.2 Гц), 24.4 д ( $^1J_{PC}$  95.9 Гц), 26.8, 26.9, 55.7 д ( $^1J_{PC}$  91.5 Гц), 177.5 д (C=O,  $^3J_{PC}$  15.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $D_2O$ ):  $\delta_p$  34.7 м. д. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 208.0730 [ $M - H$ ] $^-$  (вычислено для  $C_7H_{15}NO_4P^-$ : 208.0733). Найдено, %: C 39.90; H 7.88; P 6.48.  $C_7H_{16}NO_4P$ . Вычислено, %: C 40.19; H 7.71; N 6.70.

**Аминометил-2'-гидроксикарбонилэтилфосфиновая кислота (1е).** Выход 59%, т. пл. 137–138°C,  $R_f \sim 0.1$  (BuOH:AcOH:H<sub>2</sub>O = 4:2:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.75–2.00 м (2H, PCH<sub>2</sub>), 2.42–2.63 [2H, CH<sub>2</sub>C(O)], 3.02 д (2H, NCH<sub>2</sub>,  $^2J_{PH}$  9.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $D_2O$ ),  $\delta_c$ , м. д.: 24.1 д (PCH<sub>2</sub>C,  $^1J_{PC}$  97.3 Гц), 26.9 д (PCH<sub>2</sub>C,  $^2J_{PC}$  3.3 Гц), 37.4 д

(PCH<sub>2</sub>N,  $^1J_{PC}$  93.7 Гц), 177.1 д (C=O,  $^3J_{PC}$  13.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $D_2O$ ):  $\delta_p$  35.6 м. д. Масс-спектр (HRMS ESI),  $m/z$ : 166.0275 [ $M - H$ ] $^-$  (вычислено для  $C_4H_9NO_4P^-$ : 166.0269).

**1-Амино-2-метилбутил-2'-гидроксикарбонилпропилфосфиновая кислота (1ж).** Выход 56%, т. пл. 135–137°C,  $R_f \sim 0.20$  (BuOH:AcOH:H<sub>2</sub>O = 4:2:1). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.84 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.0 Гц), 0.97 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.1 Гц), 1.02\* д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.1 Гц), 1.21 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J_{HH}$  7.1 Гц), 1.28–1.45 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 1.45–1.80 м (2H, PCH<sub>2</sub> + CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.83–2.18 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68–2.88 м (1H, CHCOOH), 2.95–3.20 (1H, CHN). Спектр ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$  ( $D_2O$ ),  $\delta_c$ , м. д.: 10.4\* и 10.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 14.0 д (CH<sub>3</sub>CH,  $^3J_{PC}$  3.3 Гц), 14.1 д (CH<sub>3</sub>CH,  $^3J_{PC}$  3.3 Гц), 15.7\* д (CH<sub>3</sub>CH,  $^3J_{PC}$  3.6 Гц), 15.8\* д (CH<sub>3</sub>CH,  $^3J_{PC}$  3.7 Гц), 18.4\* д (CH<sub>3</sub>CHCOOH,  $^3J_{PC}$  3.7 Гц) и 18.6 д (CH<sub>3</sub>CHCOOH,  $^3J_{PC}$  3.7 Гц), 24.5\* д (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  4.8 Гц), 24.6\* д (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  4.8 Гц), 26.7 д (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J_{PC}$  8.5 Гц), 32.1 д (PCH<sub>2</sub>,  $^1J_{PC}$  94.0 Гц) и 32.4\* д (PCH<sub>2</sub>,  $^1J_{PC}$  93.6 Гц) и 32.6\* д (PCH<sub>2</sub>,  $^1J_{PC}$  ~ 95 Гц, часть дублета перекрывается интенсивным сигналом CH<sub>3</sub>CHCH), 32.8\* и 33.5 (CH<sub>3</sub>CHCH), 33.9 д (CH<sub>3</sub>CHCOOH,  $^2J_{PC}$  4.1 Гц), 53.5\* д (PCHN,  $^1J_{PC}$  93.2 Гц), 53.7 д (PCHN,  $^1J_{PC}$  92.5 Гц), 55.1\* д (PCHN,  $^1J_{PC}$  92.1 Гц), 55.2 д (PCHN,  $^1J_{PC}$  91.4 Гц), 180.4 д (C=O,  $^3J_{PC}$  8.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}P\{^1H\}$  ( $D_2O$ ):  $\delta_p$  34.9 м. д. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 236.1057 [ $M - H$ ] $^-$  (вычислено для  $C_9H_{19}NO_4P^-$ : 236.1057). Найдено, %: C 45.27; H 8.78; N 6.08.  $C_9H_{20}NO_4P$ . Вычислено, %: C 45.57; H 8.50; N 5.90.

**Общая методика синтеза N-защищенных фосфиновых пептидов 2а и 2в.** К перемешиваемой смеси 5 ммоль метил- или бензилкарбамата **3** и 5 ммоль соответствующей фосфонистой кислоты **5б** ( $R^1 = Me$ ) или **5в** ( $R^1 = Bn$ ) в растворе 15 мл уксусного ангидрида при комнатной температуре добавляли по каплям раствор 5.5 ммоль диэтилацетата этоксикарбонилуксусного альдегида в смеси 1 мл уксусного ангидрида и 1 мл трифторуксусной кислоты после перемешивания этого раствора в течение 10–15 мин в случае синтеза фосфинового пептида **2а** или 5.5 ммоль фенилуксусного альдегида в случае синтеза N-бензилоксикарбонил-защищенного фосфинового пептида **2в**. По завершении реакции смесь упаривали в вакууме, остаток растворяли в 4–5 мл хлористого метилена и промывали водой

(3×1 мл). Органическую фазу упаривали и остаток кристаллизовали из диэтилового эфира или смеси диэтиловый эфир–петролейный эфир (40–70). N-Защищенные пептиды **2a** и **2b** представляли собой белые кристаллические вещества.

Гидролиз N-защищенных фосфиновых пептидов **2a** и **2b** в 6 н. HCl позволил получить фосфиновые пептиды **1a** и **1b** в свободной форме, константы и спектральные данные которых значительно не отличались от данных для этих пептидов, полученных в соответствии с более простой процедурой без выделения пептидов **2**.

**1-(N-Метилзоксикарбонил) аминокислота-2-этилоксикарбонилэтил-2'-гидроксикарбонилпропилфосфиновая кислота (2a)**. Выход 45%, т. пл. 97–99°C,  $R_f \sim 0.25$  (CHCl<sub>3</sub>–i-PrOH–AcOH, 10:1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 1–2 капли TFA),  $\delta$ , м. д.: 1.25 т (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Гц), 1.40 д (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.1 Гц), 1.80–2.20 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 2.25–2.63 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 2.55–3.40 м [3H, CH<sub>2</sub>C(O) + CHC(O)], 3.76 с и 3.84\*с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.22 к (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.45–4.70 м (PCHN), 6.11 уш. д и 6.67\* уш. д (1H, NH, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 8.8, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> 9.3\* Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub> + 1–2 капли TFA),  $\delta_C$ , м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 18.6\* д (CH<sub>3</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.2 Гц), 18.9 д (CH<sub>3</sub>CH, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 12.5 Гц), 29.0\* д (PCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 94.7 Гц), 29.3 д (PCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 91.8 Гц), 33.8 (CH<sub>2</sub>COO), 34.0 (CHCOO), 47.1 д (PCHN, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 103.9 Гц), 47.7\* д (PCHN, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 102.8 Гц), 53.8 и 54.4\* (CH<sub>3</sub>O), 63.2 (CH<sub>2</sub>O), 158.2 (NC=O), 172.9 (CH<sub>2</sub>O=C=O), 181.6 (COOH). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub> + 1–2 капли TFA),  $\delta_P$ , м. д.: 55.2\*, 56.0. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 324.0856 [M – H]<sup>–</sup> (вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>P<sup>–</sup>: 324.0854). Найдено, %: C 40.33; H 6.38; P 9.68. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>8</sub>P. Вычислено, %: C 40.62; H 6.20; P 9.52.

**1-(N-Бензилзоксикарбонил) аминокислота-2-фенилэтил-2'-гидроксикарбонил-2'-бензилэтилфосфиновая кислота (2b)**. Выход 53%, т. пл. 147–150°C,  $R_f \sim 0.20$  (CHCl<sub>3</sub>–i-PrOH–AcOH, 8:1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub> + 1–2 капли TFA),  $\delta$ , м. д.: 1.00–1.25 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 1.65–2.00 м (1H, PCH<sub>2</sub>), 2.60–3.15 м (4H, PhCH<sub>2</sub>), 3.35–3.70 м (1H, CHCOOH), 3.75–4.10 (1H, PCHN), 4.76–5.17 м (CH<sub>2</sub>O), 6.82–7.77 м (16H, 3Ph + NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (DMCO-d<sub>6</sub> + 1–2 капли TFA),  $\delta_C$ , м. д.: 24.5 (PhCH<sub>2</sub>), 24.8\* д (PCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 88.9 Гц), 28.2 д (PCH<sub>2</sub>, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 88.6 Гц), 33.1 (PhCH<sub>2</sub>), 41.7 42.0\* (PCH<sub>2</sub>CH), 52.2\* д (PCHN, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 104.7 Гц), 52.8 д (PCHN, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 104.7 Гц), 65.3\*, 65.5 (PhCH<sub>2</sub>O), 126.6, 127.4, 128.0, 128.5, 129.3, 137.5,

138.5, 139.0 (Ar), 156.3 (NCO), 157.0\* (NCO), 175.1\* д (COO, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 9.2 Гц), 175.5 д (COO, <sup>3</sup>J<sub>PC</sub> 7.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta_P$ , м. д.: 45.8, 51.7\*, 52.5\*. Масс-спектр (HRMS ESI/Q-TOF),  $m/z$ : 480.1580 [M – H]<sup>–</sup> (вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>–</sup>: 480.1581). Найдено, %: C 64.33; H 6.08; P 6.65. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>P. Вычислено, %: C 64.86; H 5.86; P 6.43.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бородачев Алексей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3458-5129>

Дмитриев Максим Эдуардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8870-195X>

Рагулин Валерий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-1034>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00158). ЯМР спектральные исследования проводили с использованием оборудования многопользовательского аналитического отдела Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Collinsova M., Jiracek J.* // Curr. Med. Chem. 2000. Vol. 7. N 6. P. 629. doi 10.2174/0929867003374831
2. *Dive V., Georgiadis D., Matziari M., Makaritis A., Beau F., Cuniassse P., Yiotakis A.* // Cell. Mol. Life Sci. 2004. Vol. 61. P. 2010. doi 10.1007/s00018-004-4050-y
3. *Mucha A.* // Molecules. 2012. Vol. 17. P. 13530. doi 10.3390/molecules171113530
4. *Georgiadis D., Dive V.* // Top. Curr. Chem. 2015. Vol. 360. P. 1. doi 10.1007/128\_2014\_571
5. *Zinc Metalloproteases in Health and Disease* // Ed. N.M. Hooper. London: Taylor and Francis, 1996. P. 153.
6. *Hori M., Nishida K.* // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 81. N 3. P. 457. doi 10.1093/cvr/cvn335
7. *Whittaker M., Ayscough A.* // Celltransmissions. 2001. Vol. 17. N 1. P. 3.
8. *Pirad B., Matter H.* // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 1. P. 51. doi 10.1021/jm050363f

9. Dafnis I., Argyri L., Chroni A. // *Neuroscience*. 2018. Vol. 394. P. 144. doi 10.1016/j.neuroscience.2018.10.026
10. Sun X., Chen W.-D., Wang Y.-D. // *Front. Pharmacol.* 2015. Vol. 6. P. 1. doi 10.3389/fphar.2015.00221
11. Xiong Z.M., Kitagawa K., Nishiuchi Y., Kimura T., Nakamura T., Inagaki C. // *Life Sci.* 2009. Vol. 84. P. 132. doi 10.1016/j.lfs.2008.11.011
12. Xiong Z.M., Kitagawa K., Nishiuchi Y., Kimura T., Inagaki C. // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 419. N 3. P. 247. doi 10.1016/j.neulet.2007.04.022
13. Musiek E.S., Holtzman D.M. // *Neuroscience*. 2015. Vol. 18. P. 800. doi 10.1038/nn.4018
14. Dafnis I., Argyri L., Sagnou M., Tzinia A., Tsilibary E.C., Stratikos E., Chroni A. // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 30654. doi 10.1038/srep30654
15. Argyri L., Dafnis I., Theodossiou T.A., Gantz D., Stratikos E., Chroni A. // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. P.12931. doi 10.1074/jbc.M113.538124
16. Дмитриев М.Э., Рагулин В.В. // *ЖОХ*. 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1511; Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 9. P. 2091. doi 10.1134/S1070363215090121
17. Dmitriev M.E., Golovash S.R., Borodachev A.V., Ragulin V.V. // *J. Org. Chem.* 2021. Vol. 86. N 1. P.593. doi 10.1021/acs.joc.0c02259
18. Rozhko L.F., Ragulin V.V. // *Amino Acids*. 2005. Vol. 29. P.139. doi 10.1007/s00726-005-0194-9
19. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51. N 19. P. 2613. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.020
20. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. N 13. P. 1634. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.094

## Synthesis of Phosphoisosteres of Amyloid Dipeptide Components

S. R. Golovash<sup>a</sup>, D. E. Ivanov<sup>a</sup>, A. V. Borodachev<sup>a</sup>, V. I. Shestov<sup>a</sup>, M. E. Dmitriev<sup>a</sup>,  
and V. V. Ragulin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*  
\*e-mail: rvalery@dio.ru

Received October 21, 2023; revised November 17, 2023; accepted November 20, 2023

A simple and effective method was proposed for the synthesis of new phosphinic peptides in free form, structural isosteres of the dipeptide components of beta-amyloid (A $\beta$ 42), potential inhibitors of zinc-metalloproteinases.

**Keywords:** carbamate version of Kabachnik–Fields reaction, amyloid, acetyl chloride, acetic anhydride, amidoalkylation, phosphinic acid peptides

# КВАТЕРНИЗАЦИЯ МЕТИЛПИКОЛИНАТА НЕКОТОРЫМИ ФЕНАЦИЛБРОМИДАМИ. СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА DL-БАЙКИАИНА

© 2024 г. Д. А. Ломов<sup>1,\*</sup>, М. Г. Абрамянц<sup>1</sup>, О. О. Запорожец<sup>1</sup>, Т. М. Пехтерева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физико-органической химии и углекислотной химии имени Л. М. Литвиненко,  
Донецк, 283048 Россия

\*e-mail: lomov\_dmitrii@mail.ru

Поступило в редакцию 5 октября 2023 г.

После доработки 20 октября 2023 г.

Принято к печати 3 ноября 2023 г.

Сплавлением метилпиколината с фенацилбромидами получены соответствующие фенацилиевые соли, циклизация которых в среде уксусного ангидрида приводит к ранее не описанным 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромидам. Восстановление четвертичных солей метилпиколината с последующим кислотным гидролизом приводит к алкалоиду DL-байкиану.

**Ключевые слова:** байкиан, 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромид, кватернизация, циклизация

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010095, **EDN:** НКQMKV

## ВВЕДЕНИЕ

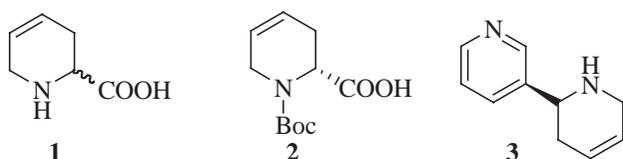
Байкиан **1** (4,5-дегидропипеколиновая кислота, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота, схема 1) – алкалоид пиперидинового ряда, содержащийся в древесине Родезийского тика (*Baikiaea plurijuga*) [1], а также в красных водорослях видов *Amphiroa beauvoisii* и *Corallina officinalis* [2]. Он малотоксичен [3]; в опытах на цыплятах показано, что L-байкиан в концентрации 1.5 мкмоль обладает свойствами ретроактивного амнезиака [4] и может применяться для лечения депрессии.

(*S*)-*N*-Вос-байкиан **2** является исходным реагентом в синтезе некоторых индолизиновых алкалоидов

[5], а также алкалоида анатабина **3** [6], применяемого за рубежом в качестве пищевой добавки. В опытах на мышах показано, что соединение **3** эффективно в терапии болезни Альцгеймера [7]. Анатабин также перспективен в лечении и профилактике хронического лимфоцитарного тиреоидита [8], дерматологических патологий [9] и заболеваний опорно-двигательного аппарата [10].

Впервые DL-байкиан получен в 1950 г. многостадийным путем, основанным на циклизации по Дикману триэтил-*N*-карбокситилглутамата [1]. Авторами работы [11] осуществлен 11-стадийный синтез DL-байкиана исходя из 1,4-бутиндиола, согласно которому целевое соединение **1** получено с общим выходом 3.2%. Позже сообщалось о синтезах байкиана, основанных на циклизации 1,4-дихлорбутена-2 диэтилацетамидомалонатом [12], а также на [4+2]-циклоприсоединении бутадиена к диэтилэтоксикарбонилиминомалонату [13]. Также известен ряд асимметрических синтезов байкиана [14–19] с использованием труднодоступных хиральных реагентов, экстремальных условий

Схема 1.



проведения реакций и дорогостоящих комплексных катализаторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучена кватернизация метилового эфира пиколиновой кислоты **4** фенацилбромидами **5a–e** и циклизация полученных четвертичных солей. Также предложен простой альтернативный способ получения байкиаина, который заключается в восстановлении четвертичных фенацилиевых солей метиловых эфиров пиколиновой кислоты боргидридом натрия с последующим кислотным расщеплением терминальной C–N связи.

Кипячение эквимольных количеств метилпиколината **4** и фенацилбромидов **5a–e** в ацетоне, нитрометане или изопропаноле не привело к положительным результатам, однако реакция кватернизации протекает при сплавлении вышеуказанных соединений. Продуктами данного превращения являются фенацилиевые соли метилового эфира пиколиновой кислоты **6a–e**, полученные с выходами 16–44%, и фенацилиевые соли пиколиновой кислоты **7b–e**, образующиеся с выходами 20–56% (схема 2). Следует отметить, что продолжительное нагревание эфира **4** с фенацилбромидами **5a, б, г, д** в ацетонитриле приводит к соответствующим фенацилиевым солям пиридиния **8a, б, г, д**.

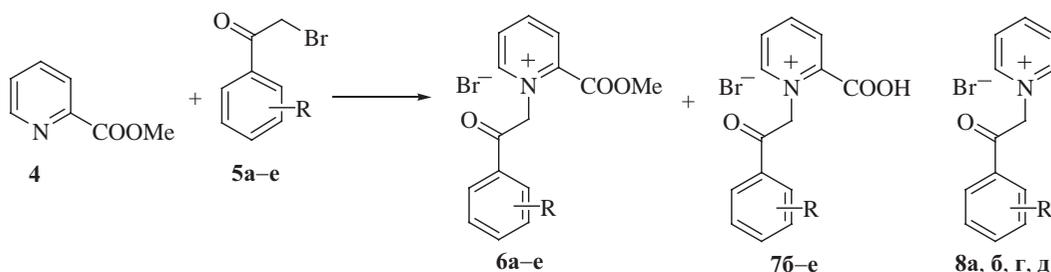
Соединения **6a–e** и **7b–e** можно легко разделить, используя большую разницу их растворимости в изопропаноле. Взаимодействие соединений **4** и **5a** приводит только к образованию эфира **6a**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **6a–e** присутствуют сигналы протонов метоксикарбонильной группы (3.88–3.91 м. д.),

а также сигналы протонов метиленовой группы (6.65–6.70 м. д.). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  солей **6a–e** наблюдаются сигналы атомов углерода метоксикарбонильной группы при 55.0–56.6 и 160.1–164.4 м. д., а также сигналы метиленового и карбонильного атомов углерода при 65.3–67.8 и 188.6–191.8 м. д. соответственно. Что касается продуктов кватернизации **7b–e**, то в ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрах данных соединений отсутствуют сигналы метоксикарбонильной группы. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных **7b–e**, помимо сигналов атомов углерода, отнесенных к ароматическим фрагментам, наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовой группы при 64.9–66.9 м. д., карбоксильной группы при 160.5–164.6 м. д. и карбонильной группы при 198.3–191.9 м. д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  солей **8a, б, г, д** отсутствуют сигналы протонов и атомов углерода метоксикарбонильной или карбоксильной групп.

Четвертичные соли **6a–e** являются малоизученными соединениями, поэтому интересны для исследования некоторых их химических свойств. Нами обнаружено, что нагревание солей **6a–г** в среде уксусного ангидрида приводит к образованию ранее неописанных 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазиний бромидов **10a–г** с выходами 70–82% (схема 3). Реакция, вероятно, протекает через промежуточное образование ацетатов енолов **9**.

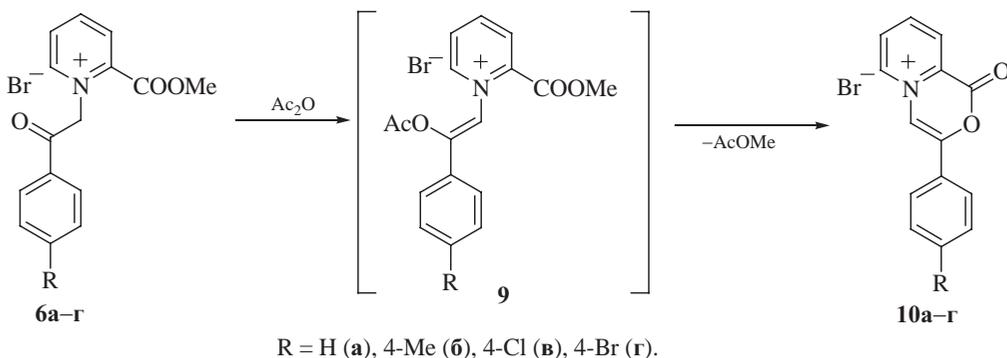
Соединения **10a–г** представляют собой слабоокрашенные вещества с высокими температурами плавления. На протекание реакции циклизации указывает тот факт, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **10a–г** исчезают сигналы метоксикарбонильной и метиленовой групп и появляется синглетный сигнал этиленового протона оксазиниевого фрагмента при

Схема 2.



R = H (**a**), 4-Me (**б**), 4-Cl (**в**), 4-Br (**г**), 4-OMe (**д**), 3-Br-4-OMe (**е**).

Схема 3.



9.05–9.19 м. д. Аналогичная картина наблюдается и в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  солей **10а–г**, в которых появляется сигнал этиленового атома углерода в области 108.9–109.9 м. д.

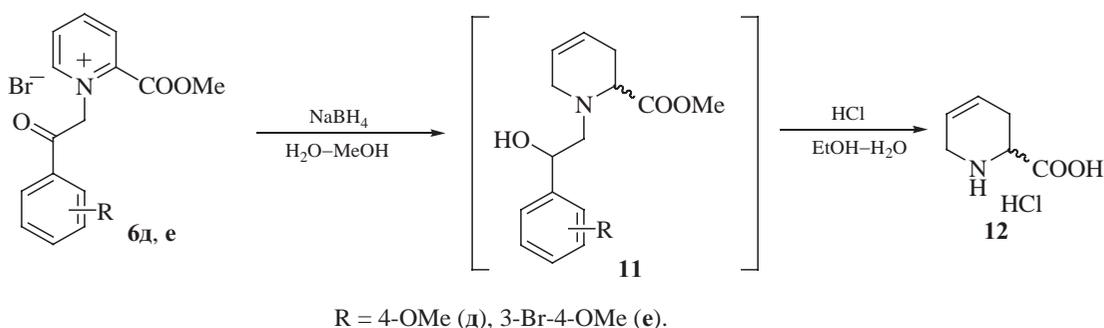
Ранее было обнаружено, что восстановление фенацилиевых солей эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот комплексными гидридами бора с последующим кислотным гидролизом приводит к алкалоидам гувацину и изогувацину соответственно [20, 21]. Аналогичная картина наблюдается и в случае восстановления фенацилиевых солей **бд, е**, содержащих в *para*-положении арильного остатка метоксигруппу, боргидридом натрия в водно-метанольном растворе с последующим кипячением продуктов восстановления в спиртовом растворе соляной кислоты, приводящее к получению гидрохлорида байкиаина **12** с выходами 50–68% (схема 4).

Реакция протекает через промежуточное образование интермедиатов **11**, которые с целью повышения выхода байкиаина гидрохлорида подвергали гидро-

лизу без выделения. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **12** наблюдаются неразрешенные сигналы протонов двух метиленовых групп при 2.34–2.41 (3- $\text{CH}_2$ ) и 3.57 м. д. (6- $\text{CH}_2$ ), сигнал протона карбоксильной группы при 4.08 м. д., а также дублеты этиленовых протонов при 5.70 и 5.86 м. д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы атомов углерода двух метиленовых групп при 24.7 и 41.2 м. д., сигналы двух этиленовых атомов углерода при 120.9 и 124.1 м. д. и сигнал углерода карбоксигруппы при 169.9 м. д.

Для окончательного установления структуры байкиаина гидрохлорида **12** записан спектр гетероядерной корреляции  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC, который позволил осуществить отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Сигналы углеродных атомов при 120.9 и 124.1 м. д. коррелируют с сигналами протонов при 5.70 и 5.86 м. д. соответственно. Сигналы атомов углерода при 24.7, 41.2 и 52.0 м. д. коррелируют с сигналами протонов при 2.34–2.41, 3.57 и 4.08 м. д. соответственно. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  уточнен с использованием

Схема 4.



метода гомоядерной корреляции COSY. В спектре COSY наблюдаются кросс-пики между протонами  $H^4/H^5$ ,  $H^4/H^{3(e)}$ ,  $H^5/H^6$ ,  $H^2/H^3$ ,  $H^{3(a)}/H^{3(e)}$ , что указывает на наличие спин-спинового взаимодействия между соответствующими протонами, а также подтверждает структуру полученного соединения **12**.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан метод синтеза фенацилиевых солей пиколиновой кислоты и метилпиколината. Циклизация последних в среде уксусного ангидрида ведет к образованию ранее неописанных 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромидов. Восстановление некоторых фенацилиевых солей боргидридом натрия с последующим кислотным гидролизом приводит к получению алкалоида байкиаина.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  записаны на приборе Bruker Avance<sup>II</sup> (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius без коррекции.

**Общая методика получения четвертичных солей ба–е и 7б–е.** Смесь 10 ммоль метилового эфира пиколиновой кислоты **4** и 10 ммоль соответствующего фенацилбромида **5а–е** сплавляли при температуре 60–70°C до полного затвердевания (5–10 ч). Плав измельчали и перекристаллизовывали из изопропанола, выпавшие в осадок соединения **ба–е** отфильтровывали и промывали ацетоном. Спиртовой раствор упаривали досуха, остаток, представляющий собой соли **7б–е**, перекристаллизовывали из воды.

**2-(Метоксикарбонил)-1-(2-оксо-2-фенил-этил)пиридинийбромид (ба).** Выход 24%, т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.69 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.66 т (2H, Ph,  $^3J_{HH}$  14.8 Гц), 7.80 т (1H, Ph,  $^3J_{HH}$  14.4 Гц), 8.05 д (2H, Ph,  $^3J_{HH}$  7.2 Гц), 8.51 т (1H, H<sup>5</sup>,  $^3J_{HH}$  12.8 Гц), 8.70 д (1H, H<sup>3</sup>,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.93 т (1H, H<sup>4</sup>,  $^3J_{HH}$  15.2 Гц), 9.23 д (1H, H<sup>6</sup>,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 55.0 (COOCH<sub>3</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 128.7, 129.8, 130.8, 131.3, 133.7, 135.3, 142.1, 148.7,

150.6, 160.2 (COOCH<sub>3</sub>), 190.9 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 53.38; Н 4.26; N 4.11. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 53.59; Н 4.20; N 4.17.

**2-(Метоксикарбонил)-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (6б).** Выход 44%, т. пл. 155–156°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.66 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.46 д (2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.0 Гц), 7.95 д (2H, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>,  $^4J_{HH}$  7.6 Гц), 8.51 т (1H, H<sup>5</sup>,  $^3J_{HH}$  13.2 Гц), 8.69 д (1H, H<sup>3</sup>,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.92 т (1H, H<sup>4</sup>,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 9.24 д (1H, H<sup>6</sup>,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (COOCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 128.8, 130.3, 130.7, 131.2, 131.3, 142.2, 146.1, 148.6, 150.6, 160.1 (COOCH<sub>3</sub>), 190.3 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 54.71; Н 4.63; N 4.07. C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 54.87; Н 4.61; N 4.00.

**1-[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил]-2-(метоксикарбонил)пиридинийбромид (6в).** Выход 30%, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.91 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.70 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.77 д (2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.09 д (2H, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.54 т (1H, H<sup>5</sup>,  $^3J_{HH}$  13.2 Гц), 8.71 д (1H, H<sup>3</sup>,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.96 т (1H, H<sup>4</sup>,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 9.24 д (1H, H<sup>6</sup>,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 55.1 (COOCH<sub>3</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 129.9, 130.6, 130.8, 131.3, 132.4, 140.2, 142.1, 148.8, 150.6, 160.1 (COOCH<sub>3</sub>), 190.1 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 48.49; Н 3.59; N 3.81. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrClNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 48.61; Н 3.54; N 3.78.

**1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-2-(метоксикарбонил)пиридинийбромид (6г).** Выход 34%, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.65 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.90 д (2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.0 Гц), 7.99 д (2H, H<sup>2'</sup>, H<sup>6'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.51 т (1H, H<sup>5</sup>,  $^3J_{HH}$  13.6 Гц), 8.70 д (1H, H<sup>3</sup>,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.93 т (1H, H<sup>4</sup>,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 9.21 д (1H, H<sup>6</sup>,  $^3J_{HH}$  6.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 56.6 (COOCH<sub>3</sub>), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 131.1, 132.2, 132.4, 132.8, 134.2, 134.4, 143.6, 150.3, 152.2, 161.7 (COOCH<sub>3</sub>), 191.8 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 43.18; Н 3.22; N 3.35. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 43.40; Н 3.16; N 3.37.

**2-(Метоксикарбонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (6д).** Выход 16%, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.90 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.18 д (2H, H<sup>3'</sup>, H<sup>5'</sup>,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.04 д (2H,

$H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.52 т ( $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  12.0 Гц), 8.69 д ( $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.94 т ( $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.2 Гц), 9.29 д ( $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  5.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 54.5 (ОСН<sub>3</sub>), 55.8 (СООСН<sub>3</sub>), 65.7 СН<sub>2</sub>, 114.5, 126.0, 130.2, 130.8, 141.3, 141.8, 148.1, 150.1, 159.7, 164.4 (СООСН<sub>3</sub>), 188.6 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 52.21; Н 4.45; N 3.80. С<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 52.48; Н 4.40; N 3.82.

**1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-2-(метоксикарбонил)пиридинийбромид (6е).** Выход 19%, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.89 с (3Н, СООСН<sub>3</sub>), 4.00 с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 6.68 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.37 д (1Н,  $H^{3'}$ ,  $^3J_{HH}$  8,4 Гц), 8.09 д (1Н,  $H^{6'}$ ,  $^3J_{HH}$  8.4 Гц), 8.25 с (1Н,  $H^{2'}$ ), 8.52 т (1Н,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  12.8 Гц), 8.68 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.92 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.2 Гц), 9.23 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  5.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 47.7 (ОСН<sub>3</sub>), 57.5 (СООСН<sub>3</sub>), 65.3 (СН<sub>2</sub>), 111.6, 113.2, 128.1, 128.3, 129.2, 130.5, 133.4, 146.4, 147.5, 149.9, 160.8, 161.8 (СООСН<sub>3</sub>), 188.8 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 43.07; Н 3.43; N 3.22. С<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 43.17; Н 3.40; N 3.15.

**2-Карбокси-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-пиридинийбромид (7б).** Выход 52%, т. пл. 130–132°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.41 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 6.54 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.41 д (2Н,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.0 Гц), 7.92 д (2Н,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.0 Гц), 8.03 т (1Н,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  13.6 Гц), 8.25 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  8.0 Гц), 8.57 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 8.74 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  6.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 21.8 (СН<sub>3</sub>), 64.9 (СН<sub>2</sub>), 126.8, 128.4, 128.8, 130.0, 131.8, 145.5, 146.8, 146.9, 153.5, 160.5 (СООН), 190.6 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 53.39; Н 4.26; N 4.27. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 53.59; Н 4.20; N 4.17.

**2-Карбокси-1-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (7в).** Выход 23%, т. пл. 151–153°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.54 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.68 д (2Н,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.0 Гц), 8.06 м (3Н,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ,  $H^5$ ), 8.30 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.61 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.2 Гц), 8.77 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 66.5 (СН<sub>2</sub>), 128.3, 130.1, 131.2, 132.1, 134.6, 141.1, 148.2, 148.4, 155.2, 161.9 (СООН), 191.9 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 46.99; Н 3.18; N 3.87. С<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrClNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 47.15; Н 3.11; N 3.93.

**1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-2-карбокси-пиридинийбромид (7г).** Выход 42%, т. пл. 163–165°C

(разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.53 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.84 д (2Н,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 7.97 д (2Н,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.10 т (1Н,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  13.6 Гц), 8.31 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  8.0 Гц), 8.62 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 8.78 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  6.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 65.7 СН<sub>2</sub>, 128.8, 129.2, 129.6, 130.7, 132.8, 133.2, 147.8, 148.5, 149.0, 161.0 (СООН), 190.5 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 41.68; Н 2.82; N 3.56. С<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 41.93; Н 2.76; N 3.49.

**2-Карбокси-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-пиридинийбромид (7д).** Выход 56%, т. пл. 164–166°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.88 с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 6.62 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.14 д (2Н,  $H^{3'}$ ,  $H^{5'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.8 Гц), 8.02 д (2Н,  $H^{2'}$ ,  $H^{6'}$ ,  $^4J_{HH}$  8.4 Гц), 8.23 т (1Н,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  13.2 Гц), 8.45 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  7.6 Гц), 8.72 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.6 Гц), 8.98 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  6.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 56.2 (ОСН<sub>3</sub>), 65.7 (СН<sub>2</sub>), 114.8, 126.9, 128.4, 129.3, 131.1, 147.8, 148.2, 149.4, 161.0, 164.6 (СООН), 189.3 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 50.83; Н 4.07; N 3.82. С<sub>15</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 51.16; Н 4.01; N 3.98.

**1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-2-карбоксипиридинийбромид (7е).** Выход 20%, т. пл. 152–155°C (разл.). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.98 с (3Н, ОСН<sub>3</sub>), 6.57 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.33 д (1Н,  $H^{5'}$ ,  $^3J_{HH}$  8.8 Гц), 8.07 д (1Н,  $H^{6'}$ ,  $^3J_{HH}$  8.4 Гц), 8.24 уш. с (2Н,  $H^{2'}$ ,  $H^5$ ), 8.44 д (1Н,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  8.0 Гц), 8.71 т (1Н,  $H^4$ ,  $^3J_{HH}$  15.2 Гц), 8.91 д (1Н,  $H^6$ ,  $^3J_{HH}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 59.0 (ОСН<sub>3</sub>), 66.9 (СН<sub>2</sub>), 113.2, 114.7, 129.5, 130.0, 130.9, 132.1, 135.0, 149.1, 149.7, 151.1, 162.1, 162.4 (СООН), 190.3 (СН<sub>2</sub>СО). Найдено, %: С 41.61; Н 3.08; N 3.21. С<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 41.79; Н 3.04; N 3.25.

**Общая методика получения фенацилиевых солей пиридиния 8а, б, г, д.** К раствору 1 ммоль метилового эфира пиколиновой кислоты **4** в 1 мл ацетонитрила прибавляли 1 ммоль соответствующего фенацилбромидов **5а, б, г, д**, растворенного в 1 мл ацетонитрила. Смесь нагревали в течение 15 ч. Ацетонитрил отгоняли досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола.

**1-(2-Оксо-2-фенил)пиридинийбромид (8а).** Выход 72%, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.59 с (2Н, СН<sub>2</sub>), 7.65 т (2Н, Ph,  $^3J_{HH}$  14.8 Гц), 7.78 т (1Н, Ph,  $^3J_{HH}$  14.0 Гц), 8.06 д (2Н, Ph,  $^3J_{HH}$  7.2 Гц), 8.27 т (2Н,  $H^3$ ,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  12.8 Гц),

8.74 т (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.2 Гц), 9.06 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 66.8 (CH<sub>2</sub>), 128.4, 128.8, 129.7, 134.0, 135.3, 146.8, 146.9, 191.3 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 56.03; Н 4.37; N 5.01. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>BrNO. Вычислено, %: С 56.14; Н 4.35; N 5.04.

**1-[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8б).** Выход 60%, т. пл. 197–200°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.43 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.49 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.46 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 7.95 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 8.25 т (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 13.6 Гц), 8.72 т (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.6 Гц), 9.01 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 21.9 (CH<sub>3</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 128.3, 128.9, 130.2, 131.5, 146.0, 146.8, 146.9, 191.3 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 57.39; Н 4.86; N 4.83. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO. Вычислено, %: С 57.55; Н 4.83; N 4.79.

**1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8г).** Выход 81%, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 6.51 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.88 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.99 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 8.26 т (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 13.6 Гц), 8.73 т (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.6 Гц), 9.01 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 66.7 CH<sub>2</sub>, 128.4, 129.4, 130.7, 132.8, 133.1, 146.8, 147.0, 190.6 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 43.58; Н 3.17; N 3.77. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>NO. Вычислено, %: С 43.73; Н 3.11; N 3.92.

**1-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8д).** Выход 73%, т. пл. 203–206°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 3.89 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.47 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.17 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.8 Гц), 8.04 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 8.26 т (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 13.6 Гц), 8.72 т (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.2 Гц), 9.01 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 57.8 (OCH<sub>3</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 116.4, 128.3, 129.8, 132.7, 148.3, 148.5, 166.2, 190.9 (CH<sub>2</sub>CO). Найдено, %: С 54.50; Н 4.66; N 4.45. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.56; Н 4.58; N 4.54.

**Общая методика получения 3-арил-1H-пиридо[2,1-с][1,4]оксазинийбромидов 10а–г.** Смесь 0.6 ммоль соединений **6а–г** и 3 мл уксусного ангидрида нагревали 2–2.5 ч при 140–145°C. Избыток уксусного ангидрида отгоняли досуха в вакууме, остаток обрабатывали бензолом и отфильтровывали. Продукты реакции перекристаллизовывали из диметилформамида и промывали ацетоном.

**1-Оксо-3-фенил-1H-пиридо[2,1-с][1,4]оксазинийбромид (10а).** Выход 73%, т. пл. >300°C. Спектр

ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.64–7.69 м (3H, Ph), 7.95–7.98 м (2H, Ph), 8.57 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.2 Гц), 8.80 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.6 Гц), 8.87 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 9.18 с (1H, H<sup>4</sup>), 9.36 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 109.4 (C<sup>4</sup>), 125.9, 128.2, 128.3, 130.1, 132.2, 132.8, 134.3, 140.2, 146.2, 148.8, 154.4 (COO). Найдено, %: С 55.07; Н 3.40; N 4.55. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.29; Н 3.31; N 4.61.

**3-(4-Метилфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10б).** Выход 80%, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.42 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.47 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 7.2 Гц), 7.85 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 8.55 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.0 Гц), 8.77 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.2 Гц), 8.85 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.6 Гц), 9.10 с (1H, H<sup>4</sup>), 9.30 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 108.9 (C<sup>4</sup>), 125.6, 128.3, 129.8, 130.2, 132.2, 140.1, 143.3, 145.9, 147.9, 149.1, 154.5 (COO). Найдено, %: С 56.49; Н 3.84; N 4.46. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 56.62; Н 3.80; N 4.40.

**3-(4-Хлорфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10в).** Выход 70%, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.74 д (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.95 д (2H, H<sup>2</sup>, H<sup>6</sup>, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 8.54 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 12.8 Гц), 8.80 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.6 Гц), 8.87 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 9.05 с (1H, H<sup>4</sup>), 9.24 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 109.9 (C<sup>4</sup>), 125.9, 127.3, 128.2, 128.5, 129.8, 130.6, 132.3, 137.5, 140.5, 146.5, 154.2 (COO). Найдено, %: С 49.53; Н 2.74; N 4.18. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClNO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.66; Н 2.68; N 4.14.

**3-(4-Бромфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10г).** Выход 82%, т. пл. 292–294°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.89 уш. с (4H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 8.56 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 14.0 Гц), 8.81 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 15.2 Гц), 8.84 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 9.19 с (1H, H<sup>4</sup>), 9.32 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 109.4 (C<sup>4</sup>), 123.9, 129.3, 129.9, 130.1, 130.6, 132.7, 132.9, 145.8, 148.3, 149.4, 155.4 COO. Найдено, %: С 43.82; Н 2.43; N 3.61. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 43.90; Н 2.37; N 3.66.

**Байкиаина гидрохлорид (12).** К раствору 1 ммоль соединения **6д, е** в смеси 2 мл воды и 5 мл метанола при перемешивании прибавляли порциями в течение 30 мин 2.5 ммоль боргидрида натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч и упаривали досуха.

Продукт восстановления извлекали хлороформом, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и отгоняли досуха. Остаток растворяли в смеси 5 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты и кипятили 5 ч. Растворители отгоняли досуха. Продукт реакции промывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола. Выход 50–68%, т. пл. 262–264°C (т. пл. 264°C [1]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.34–2.41 м (2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3.57 уш. с (2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.08 к (1H, 2- $\text{CH}$ ,  $J$  7.2 Гц), 5.70 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.6 Гц), 5.86 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.6 Гц), 9.79 уш. с (2H,  $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.7 (3- $\text{CH}_2$ ), 41.2 (6- $\text{CH}_2$ ), 51.9 (2- $\text{CH}$ ), 120.9 ( $\text{C}^5\text{H}$ ), 124.1 ( $\text{C}^4\text{H}$ ), 169.9 ( $\text{COOH}$ ). Найдено, %: С 43.96; Н 6.21; N 8.52.  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ . Вычислено, %: С 44.05; Н 6.16; N 8.56.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема «Разработка новых методов синтеза конденсированных азациклов с фрагментами пиррола, имидазола и пиридина, обладающих широким спектром биологической активности», FRES-2023-0004).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. King F.E., King T.J., Warwick A.J. // J. Chem. Soc. 1950. P. 3590. doi 10.1039/JR9500003590
2. Kornprobst J.-M. Encyclopedia of Marine Natural Products. New Jersey: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2014. Vol. 1. P. 328.
3. Pelletier S.W. In: Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. New York: Springer-Verlag, 1992. Vol. 8. P. 154. doi 10.1007/978-1-4612-2908-7\_2
4. Davis J.L., Gerbrandt L.K., Cherkin A. // Physiol. Behav. 1978. Vol. 21. P. 653. doi 10.1016/0031-9384(78)90144-0
5. Alegret C., Riera A. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. P. 8661. doi 10.1021/jo801645p
6. Leete E., Mueller M.E. // J. Am. Chem. Soc. 1982. Vol. 104. P. 6440. doi 10.1021/ja00387a048
7. Verma M., Beaulieu-Abdelahad D., Ait-Ghezala G., Li R., Crawford F., Mullan M., Paris D. // PLoS One. 2015. Vol. 10. N 5. P. e0128224. doi 10.1371/journal.pone.0128222
8. Schmeltz L.R., Blevins T.C., Aronoff S.L., Ozer K., Lefkowitz J.D., Goldberg M.A., Horowitz B.S., Bertenshaw R.H., Troya P., Cohen A.E., Lanier R.K., Wright IV C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N 1. P. e137. doi:10.1210/jc.2013-2951
9. Laniera R.K., Cohena A.E., Weinkle S.H. // Case Rep. Dermatol. 2013. Vol. 5. P. 347. doi 10.1159/000357019
10. Lanier R.K., Gibson K.D., Cohen A.E., Varga M. // Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. 2013. Vol. 6. P. 73. doi 10.4137/CMAMD.S13001
11. Dobson N.A., Raphael R.A. // J. Chem. Soc. 1958. P. 3642. doi 10.1039/JR9580003642
12. Burgstahler A.W., Aiman C.E. // J. Org. Chem. 1960. Vol. 25. P. 489. doi 10.1021/jo01074a001
13. Herdeis C., Engel W. // Arch. Pharm. 1993. Vol. 326. P. 297. doi 10.1002/ardp.19933260509
14. Ginesta X., Pericas M.A., Riera A. // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. P. 779. doi 10.1016/S0040-4039(01)02271-7
15. Kim C.M.F. Tjen, Kinderman S.S., Schoemaker H.E., Hiemstra H., Floris P.J.T. Rutjes // Chem. Comm. 2000. P. 699. doi 10.1039/b001253j
16. Floris P.J.T. Rutjes, Schoemaker H.E. // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. N 4. P. 677. doi 10.1016/S0040-4039(96)02390-8
17. Chang M.-Y., Kung Y.-H., Wu T.-C. // Heterocycles. 2006. Vol. 68. N 11. P. 2365. doi 10.3987/COM-06-10874
18. Mazon A., Najera C. // Tetrahedron Asym. 1997. Vol. 8. N 11. P. 1855. doi 10.1016/S0957-4166(97)00180-8
19. Servatius P., Kazmaier U. // Synlett. 2015 Vol. 26. N 14. P. 2001. doi 10.1055/s-0034-1378720
20. Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Запорожец О.О., Пехтерева Т.М. // ЖОрХ. 2022. Т. 58. Вып. 6. С. 632; Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Запорожец О.О., Пехтерева Т.М. // Russ. J. Org. Chem. Vol. 58. N 4. P. 791. doi 10.1134/S1070428022060057
21. Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Ляшук С.Н., Запорожец О.О. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 4. С. 591; Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Ляшук С.Н., Запорожец О.О. // Russ. J. Org. Chem. Vol. 54. N 4. P. 593. doi 10.1134/S1070428018040139

## Quaternization of Methyl Picolinate with Some Phenacyl Bromides. Synthesis of DL-Baikiain Alkaloid

D. A. Lomov<sup>a,\*</sup>, M. G. Abramyants<sup>a</sup>, O. O. Zaporozhets<sup>a</sup>, and T. M. Pekhtereva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, 283048 Russia*

*\*e-mail: lomov\_dmitrii@mail.ru*

By fusing methyl picolinate with phenacyl bromides, the corresponding phenacyl salts were obtained, cyclization of which in acetic anhydride led to previously undescribed 3-aryl-1*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazinium bromides. Reduction of the quaternary salts of methyl picolinate followed by acid hydrolysis leads to the alkaloid DL-baikiain.

**Keywords:** baikiain, 3-aryl-1*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazinium bromide, quaternization, cyclization

# СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АМОРФНОГО ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТА И ГИБРИДНЫХ НАНОКОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2024 г. А. А. Долгова<sup>1,\*</sup>, Д. Н. Столбов<sup>1</sup>, С. А. Сорочинская<sup>1</sup>, А. С. Заикин<sup>1</sup>,  
А. Ю. Ярышева<sup>1</sup>, С. В. Савилов<sup>1</sup>, Л. М. Ярышева<sup>1</sup>, О. В. Аржакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия  
\*e-mail: dolgova2003@mail.ru

Поступило в редакцию 12 октября 2023 г.  
После доработки 20 ноября 2023 г.  
Принято к печати 20 ноября 2023 г.

Получены гибридные наноконпозиционные материалы на основе полиэтилентерефталата и неорганического антипирена диаммонийфосфата с использованием явления крейзинга полимеров. Проведена структурно-механическая модификация исходного аморфного полиэтилентерефталата и полученных наноконпозиционных материалов путем холодной продольной прокатки. Установлено влияние предварительной прокатки на деформационное поведение полиэтилентерефталата при последующем растяжении на воздухе и в физически активных жидких средах.

**Ключевые слова:** полиэтилентерефталат, диаммонийфосфат, прокатка, гибридные наноконпозиционные материалы, крейзинг

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010101, **EDN:** HKLWQW

## ВВЕДЕНИЕ

Ориентационную вытяжку как способ улучшения механических свойств полимеров широко используют в промышленности для получения высокопрочных полимерных изделий в виде пленок и волокон [1–3]. Наиболее известными и распространенными способами ориентации полимеров являются растяжение при температурах как выше, так и ниже температуры стеклования, а также прокатка [4–9].

Известно [2, 10], что повторное растяжение ориентированных полимеров вдоль направления предварительной ориентации сопровождается снижением разрывного удлинения. Кроме того, предварительная ориентация полимеров выше некоторого критического значения может полностью подавлять их способность к последующему пластическому деформированию [11].

Крейзинг является одним из видов пластической деформации, при котором происходит переход полимера в ориентированное фибриллизованное состояние в локализованных деформационных зонах – крейзах [12]. В связи с этим ранее было исследовано влияние предварительной ориентации полимеров на их деформирование по механизму крейзинга. В работах [4, 5] было показано, что предварительная ориентационная вытяжка выше температуры стеклования (при 80°C) аморфного стеклообразного полиэтилентерефталата может приводить к подавлению крейзинга.

Цель данной работы заключалась в изучении влияния структурно-механической модификации пленок полиэтилентерефталата при их предварительной деформации при комнатной температуре на деформационное поведение при последующем растяжении на воздухе и в физически активных

жидких средах, а также на «залечивание» остаточной пористости гибридных нанокomпозиционных материалов на основе полиэтилентерефталата, полученных методом крейзинга.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

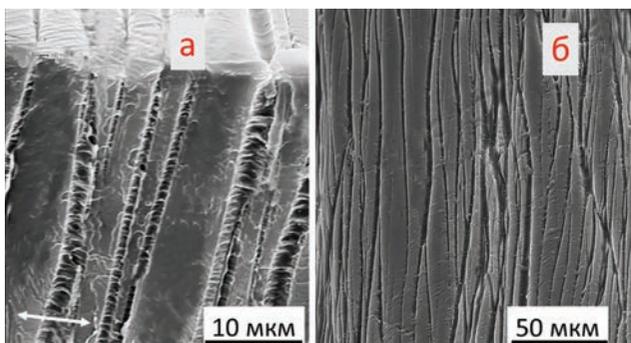
Предварительную деформацию промышленных пленок полиэтилентерефталата проводили путем холодной продольной прокатки на системе лабораторных протяжных валков. Установлено, что особенностью предварительно деформированных при комнатной температуре образцов полиэтилентерефталата является изменение во времени после прокатки их структурного и механического отклика на приложенное механическое напряжение при растяжении на воздухе и в присутствии физически активных жидких сред. Установлено, что через 1 ч после прокатки и отдыха полимера при комнатной температуре при повторном растяжении на воздухе образец деформируется достаточно однородно с развитием множественных полос сдвига. Однако спустя 24 ч после прокатки при растяжении на воздухе наблюдается образование традиционной шейки с наличием ярко выраженной зоны перехода полимера в ориентированное состояние, что характерно для аморфных стеклообразных полимеров [12].

Установлено, что в присутствии физически активных жидких сред повторное растяжение предварительно деформированных образцов полиэтилентерефталата осуществляется по механизму

классического крейзинга. На рис. 1 для сравнения приведены микрофотографии скола и поверхности исходного неориентированного полиэтилентерефталата после его вытяжки на 100% в физически активных жидких средах. Видно, что все поперечное сечение образца пронизывают крейзы с фибриллярно-пористой структурой, чередующиеся с участками недеформированного полимера. Плотность крейзов на единицу длины в данном случае составляет  $130\text{--}160\text{ мм}^{-1}$ .

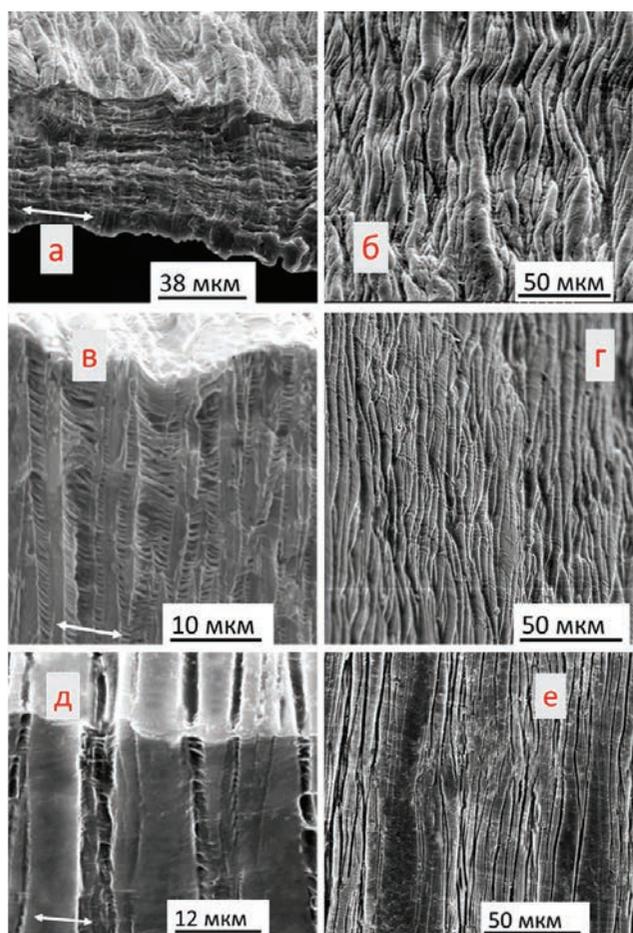
На рис. 2 представлены микрофотографии предварительно деформированных при комнатной температуре на 25% образцов полиэтилентерефталата, повторное растяжение которых в физически активных жидких средах проводили через различное время после прокатки. Деформирование в физически активных жидких средах предварительно прокатанного полиэтилентерефталата развивается по механизму классического крейзинга, однако общий вид образцов, растянутых в физически активных жидких средах через различное время после прокатки, значительно отличается. Так, после вытяжки в физически активных жидких средах через 1 ч после прокатки хорошо видны множественные ветвистые крейзы на поверхности образца, которые пронизывают все его поперечное сечение (рис. 2а, б). Поверхность деформированного образца представляет собой сочетание многочисленных впадин и выступов, при этом впадины соответствуют ориентированному материалу в крейзах, а выступы над поверхностью – неориентированному полимеру. Количество крейзов на единицу длины составляет  $240\text{--}270\text{ мм}^{-1}$ .

Однако если вытяжку в физически активных жидких средах предварительно деформированных образцов полиэтилентерефталата проводили через 24 ч после прокатки, то рельеф поверхности становился более гладким: крейзы более прямолинейные, их ветвление менее выражено (рис. 2в, г), но линейная плотность крейзов увеличивалась до  $450\text{--}480\text{ мм}^{-1}$ . Через 48 и 72 часа после прокатки внешний вид предварительно деформированных и повторно растянутых в физически активных жидких средах (рис. 2д, е) образцов полиэтилентерефталата напоминал внешний вид исходных образцов после вытяжки в физически активных жидких средах (рис. 1): крейзы становились еще более прямолинейными, при этом их количество на единицу длины уменьшалось до  $260\text{--}290\text{ мм}^{-1}$ .



**Рис. 1.** Сканирующие электронные микрофотографии скола (а) и поверхности (б) исходного полиэтилентерефталата, деформированного на 100% в физически активных жидких средах. Стрелкой указано направление деформации в физически активных жидких средах.

Для объяснения такого поведения во времени после прокатки и повторной вытяжки в физически активных жидких средах предварительно деформированных образцов полиэтилентерефталата проанализируем соответствующие динамометрические кривые растяжения полимера. Установлено, что через 1 ч после прокатки механические характеристики предварительно деформированного на 25% полиэтилентерефталата несколько снижаются по сравнению с исходным полимером при растяжении как на воздухе, так и в физически активных жидких средах:



**Рис. 2.** Сканирующие электронные микрофотографии сколов (а, в, д) и поверхностей (б, г, е) образцов полиэтилентерефталата, деформированных в физически активных жидких средах до 100% через 1 (а, б), 24 (в, г) и 48 ч (д, е) после предварительной деформации на 25% при комнатной температуре. Стрелками указано направление деформации в физически активных жидких средах; направление деформации в физически активных жидких средах совпадает с направлением прокатки.

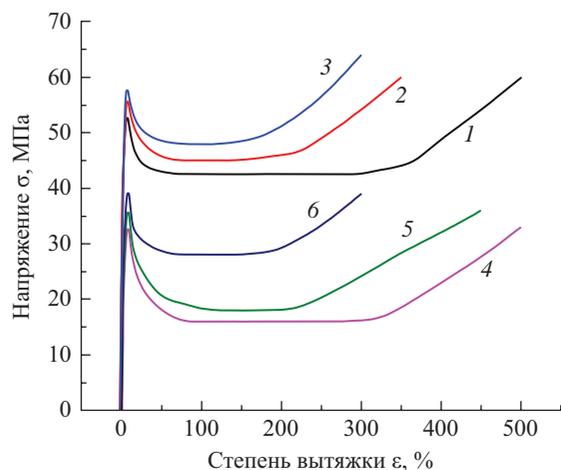
напряжение в пределе текучести при растяжении на воздухе уменьшается от ~55 МПа для исходного полиэтилентерефталата до ~49 МПа для прокатанного полиэтилентерефталата, и при растяжении в физически активных жидких средах – от ~34 до ~29 МПа соответственно, т. е. наблюдается деформационное размягчение стеклообразного полимера [2, 13].

Через 24 ч после прокатки и отдыха полимера при комнатной температуре при его повторном деформировании напряжение в пределе текучести увеличивается: от ~49 до ~58 МПа при растяжении на воздухе и от ~29 до ~37 МПа при растяжении в физически активных жидких средах. В дальнейшем с увеличением времени после прокатки (48 ч и более) предел текучести не изменяется при повторном деформировании как на воздухе, так и в физически активных жидких средах. Полученные результаты по изменению напряжения в пределе текучести в зависимости от времени после прокатки находятся в соответствии с данными работы [13], согласно которым при прокатке при комнатной температуре в пленках аморфного полиэтилентерефталата появляются полосы сдвига, в которых понижена плотность материала и повышен свободный объем, в результате дальнейшее деформирование полимера на воздухе по полосам сдвига облегчено, и в первые часы после прокатки наблюдается уменьшение предела текучести по сравнению с исходным полимером. С увеличением времени после прокатки в результате теплового движения плотность материала в полосах сдвига постепенно возрастает [14], что приводит к повышению предела текучести полиэтилентерефталата при его повторном растяжении на воздухе [6].

На рис. 3 представлены динамометрические кривые образцов исходного полиэтилентерефталата и полиэтилентерефталата с различной степенью предварительной деформации (25 и 50%) при растяжении на воздухе (кривые 1–3) и в физически активных жидких средах (кривые 4–6) через 24 ч после прокатки. С увеличением степени предварительной деформации полиэтилентерефталата от 25 до 50% при последующем растяжении на воздухе и в физически активных жидких средах увеличиваются такие механические характеристики, как предел текучести, напряжение стационарного деформирования и разрывное напряжение. Наблюдается незначительный рост модуля упругости полимера: при растяжении на воздухе от ~860 МПа для исход-

ного полиэтилентерефталата до  $\sim 880$  и  $\sim 900$  МПа для предварительно деформированного на 25 и 50% полиэтилентерефталата соответственно; при растяжении в физически активных жидких средах – от  $\sim 730$  МПа для исходного полиэтилентерефталата до  $\sim 750$  и  $\sim 770$  МПа для предварительно деформированного на 25 и 50% полиэтилентерефталата соответственно. Отметим, что с увеличением степени предварительной деформации диапазон стационарного развития деформации значительно сокращается по сравнению с исходным полиэтилентерефталатом при растяжении как на воздухе, так и в физически активных жидких средах. Ранее было показано, что протяженность данного участка связана с величиной естественной степени вытяжки полимера  $\lambda$ , которая определяется характерной для данного полимера плотностью сетки зацеплений [4]. Уменьшение протяженности участка плато на динамометрических кривых при увеличении степени предварительной ориентации полиэтилентерефталата обусловлено, очевидно, ростом объемной доли полимерного материала в крейзах, которая обратно пропорциональна естественной степени вытяжки полимера [4].

Установленные в данной работе закономерности изменения механических характеристик образцов полиэтилентерефталата, предварительно деформированных на 25 и 50% путем холодной продольной



**Рис. 3.** Динамометрические кривые образцов полиэтилентерефталата при растяжении на воздухе (1–3) и в физически активных жидких средах (4–6) через 24 ч после прокатки. Степени предварительной деформации образцов, %: 0 (1, 4), 25 (2, 5) и 50 (3, 6).

прокатки, полностью согласуются с данными работы [4] для образцов полиэтилентерефталата, в которых предварительную одноосную вытяжку (на 50, 75 и 100%) проводили при повышенной температуре  $80^{\circ}\text{C}$  (выше температуры стеклования полимера): при увеличении степени предварительной деформации наблюдалось ухудшение механических характеристик полиэтилентерефталата при его последующем растяжении в физически активных жидких средах по механизму крейзинга, что, по-видимому, связано с ориентацией полимерных цепей вдоль направления вытяжки и, возможно, с частичной кристаллизацией полимера, которая облегчается благодаря ориентации полимерных цепей в процессе растяжения [4, 15].

Необходимо отметить, что полученные в данной работе результаты по увеличению во времени после прокатки (релаксации) линейного количества крейзов при вытяжке в физически активных жидких средах для предварительно деформированных образцов полиэтилентерефталата не представляется возможным объяснить только изменением механических характеристик полимера (рис. 3), так как рост предела текучести и напряжения стационарного деформирования полиэтилентерефталата через 24 ч (и более) после прокатки и повторной вытяжки не настолько высоки, чтобы обеспечить существенное увеличение зон локализованной деформации полимера. По всей видимости, при предварительной прокатке наряду с ориентацией в образцах полиэтилентерефталата возникает большое количество дефектных зон, в том числе и зон, которые при приложении механической нагрузки срабатывают как концентраторы напряжения и служат местами инициирования крейзов. После прокатки в образце идет структурная релаксация такого рода опасных зон, что макроскопически и отражается в уменьшении количества крейзов на единицу длины при повторном деформировании. Однако общий уровень плотности крейзов достаточно высок: после деформирования в физически активных жидких средах на 100% линейная плотность крейзов для исходного полиэтилентерефталата составляет  $130\text{--}160\text{ мм}^{-1}$ ; для образцов полиэтилентерефталата, предварительно деформированных на 25 и 50%, через 48 ч после прокатки плотность крейзов составляет  $260\text{--}290$  и  $300\text{--}330\text{ мм}^{-1}$  соответственно, т. е. по сравнению с исходным полиэтилентерефталатом линейное число крейзов в предварительно деформированном и повторно растянутом в физически

активных жидких средах образце полиэтилентерефталата увеличивается более чем в 2 раза.

Таким образом, предварительная деформация аморфного полиэтилентерефталата при комнатной температуре за счет прокатки на небольшие степени (не более 50%) не только не подавляет способности полимера к крейзингу, но и увеличивает его интенсивность. Эффект прокатки можно сравнить с предварительным зарождением крейзов путем деформации полимера на воздухе или в жидкой среде до нескольких процентов степени вытяжки (ниже деформации в пределе текучести) для обеспечения множественного зарождения крейзов и получения полимерных образцов с более однородной структурой.

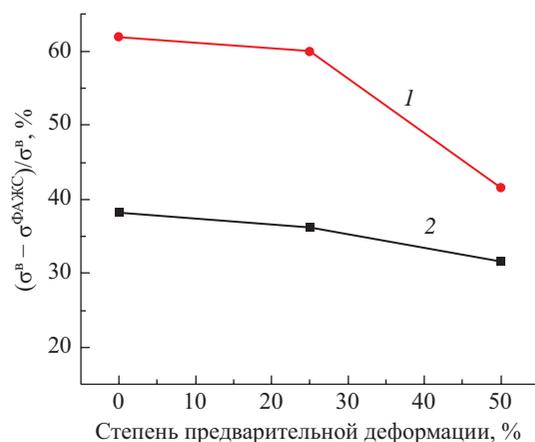
Методом дифференциальной сканирующей калориметрии изучены теплофизические характеристики исходного и предварительно деформированного на 25 и 50% полиэтилентерефталата. Установлено, что после прокатки не изменяются температура стеклования и температура плавления полимера, которые составляют  $\sim 75$  и  $\sim 262^\circ\text{C}$  соответственно. При увеличении степени предварительной деформации от 25 до 50% наблюдается небольшое уменьшение температуры кристаллизации от  $132.2^\circ\text{C}$  (для исходного и предварительно деформированного на 25% полиэтилентерефталата) до  $130.8^\circ\text{C}$  (для степени предварительной деформации 50%), что обусловлено, по-видимому, ориентацией цепей в направлении растяжения [17]. Теплота кристаллизации уменьшается от  $30.3$  Дж/г (для исходного и предварительно деформированного на 25% полиэтилентерефталата) до  $28$  Дж/г (для степени предварительной деформации 50%), теплота плавления составляет  $41.8$  Дж/г (для исходного (полиэтилентерефталата),  $42.2$  и  $39$  Дж/г для предварительно деформированного на 25 и 50% полиэтилентерефталата соответственно. Рассчитанная по формуле (1) степень кристалличности полиэтилентерефталата практически не изменяется после прокатки и составляет  $\sim 8\%$ :

$$A = \frac{(\Delta H_{\text{пл}}) - (\Delta H_{\text{кр}})}{(\Delta H_0)} \times 100\%, \quad (1)$$

где  $\Delta H_{\text{пл}}$  – теплота плавления,  $\Delta H_{\text{кр}}$  – теплота кристаллизации,  $\Delta H_0 = 140$  Дж/г, теплота плавления идеального кристалла полиэтилентерефталата.

Для определения эффективности действия физически активных жидких сред при увеличении степени предварительной деформации образцов полиэтилентерефталата от 25 до 50% проведено сопоставление предела текучести  $\sigma_T$  и напряжения стационарного развития деформации  $\sigma_{\text{ст}}$  при растяжении полимера на воздухе и в физически активных жидких средах. На рис. 4 представлены зависимости относительного понижения соответствующих величин при растяжении полимера в физически активных жидких средах по сравнению с воздухом  $(\sigma^B - \sigma^{\text{ФАЖС}})/\sigma^B$ , где  $\sigma^B$  и  $\sigma^{\text{ФАЖС}}$  – предел текучести полимера на воздухе и в физически активных жидких средах соответственно. Как следует из рис. 4, для прокатанных образцов эффективность действия среды  $(\sigma^B - \sigma^{\text{ФАЖС}})/\sigma^B$  понижается по мере увеличения степени предварительной деформации. Отметим, что при исследуемых степенях предварительной деформации (не более 50%) способность полиэтилентерефталата к крейзингу не подавляется. Этот результат является вполне закономерным, так как общий уровень ориентации полимерных цепей остается относительно невысоким.

Ранее было показано, что крейзинг является универсальным методом создания гибридных нанокпозиционных материалов на основе мезопористых матриц деформируемых полимеров и



**Рис. 4.** Зависимость относительного понижения напряжения в пределе текучести (1) и стационарного развития деформации (2) при растяжении образцов полиэтилентерефталата в физически активных жидких средах от степени предварительной деформации полимера при комнатной температуре.

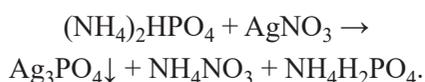
вводимых добавок органической и неорганической природы (красителей, антипиренов, электролитов, солей, металлов и др.) [16–18]. Однако существенным недостатком нанокпозиционных материалов, получаемых с использованием крейзинга, является остаточная пористость полимерных матриц композитов, которая в зависимости от степени растяжения и природы полимера может составлять до 30 об% и отрицательно влияет на функциональные свойства композитов (например, воспламеняемость, оптические, механические характеристики, гигроскопичность и т.д.).

В данной работе на примере гибридных нанокпозиционных материалов на основе полиэтилентерефталата с модельным соединением – неорганическим антипиреном диаммонийфосфатом исследован новый подход к «залечиванию» остаточной пористости и созданию монолитных гибридных нанокпозиционных материалов путем прокатки. Установлено, что деформирование полиэтилентерефталата в водно-спиртовом растворе диаммонийфосфата протекает по механизму классического крейзинга с образованием дискретных крейзов с фибриллярно-пористой структурой, в которую проникает водно-спиртовой раствор диаммонийфосфата. Стенки пор (фибриллы) препятствуют агрегации частиц неорганической соли после удаления летучей жидкой среды, и диаммонийфосфат оказывается распределен в полимерной матрице на наноразмерном уровне. Содержание диаммонийфосфата в гибридных нанокпозиционных материалах после растяжения полиэтилентерефталата на 150% в растворе диаммонийфосфата, рассчитанное по формуле (2), составило ~11 мас%:

$$\Delta\omega = \frac{\Delta m}{m_0 + \Delta m} \times 100\%, \quad (2)$$

где  $m_0$  – начальная масса образца,  $\Delta m$  – разница между массой образца полимера до и после деформирования в водно-спиртовом растворе диаммонийфосфата.

Для исследования распределения диаммонийфосфата в гибридных нанокпозиционных материалах на поверхности и в сколе образца была проведена качественная реакция на наличие фосфат-иона:



При нанесении на образец наноккомпозита капли водного раствора нитрата серебра (10 мас%) поверхность и скол изменили цвет с бело-прозрачного на желтый, характерный для ортофосфата серебра, что свидетельствует о заполнении структуры полимерной матрицы диаммонийфосфатом. Исследование сколов гибридных нанокпозиционных материалов полиэтилентерефталат–диаммонийфосфат с помощью СЭМ с рентгеноспектральным микроанализом показало наличие атомов азота и фосфора, которые отсутствуют в полимерной матрице, но присутствуют в диаммонийфосфате (рис. 5). При степени растяжения 150% полиэтилентерефталата в спиртово-водных растворах диаммонийфосфат в отдельных крейзах на СЭМ-микрофотографиях уже не наблюдается, так как весь полимер переходит в крейзы, заполненные диаммонийфосфатом.

Установлено, что механические характеристики гибридных нанокпозиционных материалов полиэтилентерефталата с антипиреном диаммонийфосфатом определяются направлением повторного деформирования на воздухе относительно направления первичного растяжения полимера по механизму крейзинга: вдоль направления крейзинга разрывное удлинение ( $\epsilon_{\text{раз}}$ ) снижается до ~30%, и модуль упругости возрастает на ~100–130 МПа по сравнению с исходным полимером; при повторном растяжении наноккомпозита в перпендикулярном направлении

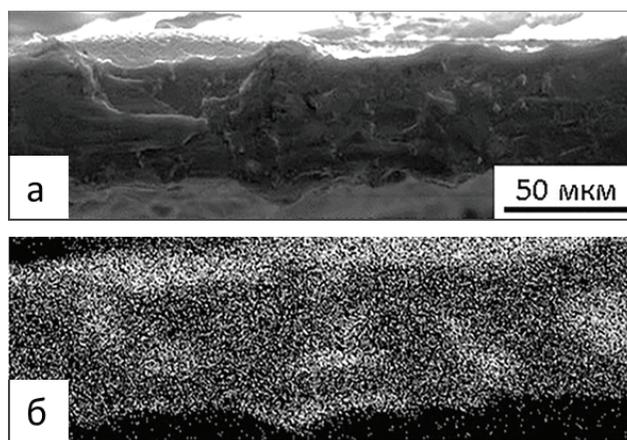


Рис. 5. Сканирующие электронные микрофотографии скола образца гибридных нанокпозиционных материалов полиэтилентерефталат–диаммонийфосфат (а) и карта распределения атомов фосфора в сколе (белые точки) (б).

механические характеристики практически не изменяются по сравнению с исходным полимером. Таким образом, формирование пористой структуры и введение неорганического компонента приводят к ухудшению механических свойств композиционных материалов по сравнению с исходным полиэтилентерефталатом. Впервые установлено, что прокатка гибридных нанокomпозиционных материалов полиэтилентерефталата при комнатной температуре восстанавливает пластичность композитов на основе полиэтилентерефталата с диаммонийфосфатом и  $\varepsilon_{\text{раз}}$  возрастает до 300% при повторном деформировании вдоль направления первичного растяжения полимера при крейзинге. Разработан подход к структурной модификации гибридных нанокomпозиционных материалов полиэтилентерефталата с неорганическим антипиреном диаммонийфосфатом как с модельным соединением для монолитизации и «залечивания» остаточной объемной пористости, которая сохраняется в гибридных нанокomпозиционных материалов после усадки полимера.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, проведена структурно-механическая модификация аморфного полиэтилентерефталата при комнатной температуре путем холодной продольной прокатки. Показано, что предварительная деформация полимера до невысоких степеней (не более 50%) не подавляет способности полиэтилентерефталата к деформированию в присутствии физически активных жидких сред по механизму крейзинга. Установлены закономерности изменения механических характеристик предварительно деформированного полиэтилентерефталата при последующем растяжении как на воздухе, так и в присутствии физически активных жидких сред: увеличение напряжения в пределе текучести, повышение напряжения стационарного деформирования, снижение разрывного удлинения и увеличение разрывного напряжения. Показано, что прокатка при комнатной температуре гибридных нанокomпозиционных материалов на основе полиэтилентерефталата с наполнителем диаммонийфосфатом, полученных методом крейзинга, является эффективным подходом к монолитизации структуры и восстановлению механических характеристик полимеров – матриц гибридных нанокomпозиционных материалов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве объектов исследования использовали промышленные неориентированные пленки аморфного полиэтилентерефталата (Россия, Химпром) с исходной толщиной 100 мкм.

Теплофизические характеристики полиэтилентерефталата изучали методом дифференциальной сканирующей калориметрии на термоанализаторе Mettler TA4000 при скорости нагревания 20 град/мин. Термический анализ предварительно деформированного полиэтилентерефталата проводили через 24 ч после прокатки. Степень кристалличности  $\alpha$  оценивали по формуле (1).

В качестве вводимого неорганического антипирена использовали диаммонийфосфат (ООО РоссПолимер). Для получения гибридных нанокomпозиционных материалов (методом крейзинга образцы полиэтилентерефталата с размерами рабочей части 48 мм × 20 мм деформировали до разных степеней растяжения в 7 мас% растворах диаммонийфосфат–изопропиловый спирт–вода (соотношение спирт:вода = 1:2); далее образцы, не вынимая из зажимов растягивающего устройства, тщательно протирали и сушили в вакуумном шкафу в течение 48 ч. Содержание диаммонийфосфата  $\Delta\omega$ , введенного в образцы полиэтилентерефталата, рассчитывали по формуле (2).

Предварительную деформацию полимерных пленок и «залечивание» остаточной пористости гибридных нанокomпозиционных материалов в виде полосок с размерами 20 мм × 70 мм (ширина × длина) проводили при комнатной температуре путем продольной прокатки на системе лабораторных протяжных валков, вращающихся в противоположных направлениях с одинаковой скоростью. Степень предварительной деформации полимера  $\varepsilon_{\text{пр}}$  рассчитывали по формуле (3):

$$\varepsilon_{\text{пр}} = \frac{l_1 - l_0}{l_0} \times 100\%, \quad (3)$$

где  $l_0$  – исходная длина образца до предварительной деформации,  $l_1$  – длина образца после предварительной деформации. Величина  $\varepsilon_{\text{пр}}$  составляла 25 и 50%.

Для дальнейших исследований образцы с размерами рабочей части 4 мм × 10 мм вырезали вдоль

направления предварительной деформации вырубным ножом из прокатанных пленок полиэтилентерефталата. Механические свойства образцов исследовали при их вытяжке на воздухе и в физически активных жидких средах на универсальном динамометре Instron-1122 со скоростью 10 мм/мин. В качестве физически активных жидких сред использовали изопропиловый спирт. Общая степень вытяжки при растяжении предварительно деформированных образцов составляла 100%.

Микроскопические исследования структуры исходного и предварительно деформированного полиэтилентерефталата и подсчет числа крейзов на единицу длины проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа Hitachi S-520. Структуру нанокмозитов изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-6390 LA. Образцы для исследований готовили методом хрупких сколов при температуре жидкого азота с последующим напылением платины.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгова Алла Анатольевна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-0551-6124>

Ярышева Алена Юрьевна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0003-4997-6883>

Савилов Сергей Вячеславович, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-5827-3912>

Аржакова Ольга Владимировна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-8811-5528>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта «Современные проблемы химии и физикохимии высокомолекулярных соединений» (номер ЦИТИС АААА-А21-121011990022-4).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roesler J., Harders H., Baeker M. Mechanical behavior of engineering materials: metals, ceramics, polymers, and composites. New York: Springer, 2007.
2. Ward I.M., Hadley D.N. An introduction to the mechanical properties of solid polymers. New York: John Wiley & Sons, 1993.
3. Boyce M.C., Parks D.M., Argon A.S. // Mech. Mater. 1988. Vol. 7. P. 15.
4. Аржакова О.В., Долгова А.А., Чернов И.В., Ярышева Л.М., Волынский А.Л. // Высокомогл. Соед. (А). 2007. Т. 49. № 7. С. 1502.
5. Efimov A.V., Bazhenov S.L., Tyun'kin I.V., Volynskii A.L., Bakeev N.F. // Polym. Sci. (A). 2013. Vol. 55. N 12. P. 721. Doi 10.1134/S0965545X13120055
6. Van Melick H.G.H., Govaert L.E., Raas B., Nauta W.J., Meijer H.E.H. // Polymer. 2003. Vol. 44. N 4. P. 1171. Doi 10.1016/S0032-3861(02)00863-7
7. Serenko O.A., Tyun'kin I.V., Efimov A.V., Bazhenov S.L. // Polym. Sci. (A). 2007. Vol. 49. P. 69. Doi 10.1134/S0965545X07060090
8. Tian C., Dai L., Song D., Lei D., Xiao R. // Mech. Mater. 2022 Vol. 165. P. 104138. Doi 10.1016/j.mechmat.2021.104138
9. Padhye N. // Mech. Mater. 2023. Vol. 184. P. 104733. Doi 10.1016/j.mechmat.2023.104733
10. Narisawa I. // Polym. Eng. Sci. 1987. Vol. 27. P. 41. Doi 10.1002/pen.760270107
11. Kitagawa M. // J. Mat. Sci. 1982. Vol. 17. P. 2514. Doi 10.1007/BF00543882
12. Аржакова О.В., Аржаков М.С., Бадамшина Э.Р., Брюзгина Е.Б., Брюзгин Е.В., Быстрова А.В., Ваганов Г.В., Василевская В.В., Вдовиченко А.Ю., Галлямов М.О., Гумеров Р.А., Диденко А.Л., Зефиоров В.В., Карпов С.А., Музафаров А.М., Молчанов В.С., Навроцкий А.В., Новаков И.А., Панарин Е.Ф., Седуш Н.Г., Серенко О.А., Успенский С.А., Филиппова О.Е., Хохлов А.Р., Чвалун С.Н., Шейко С.С., Шибяев А.В., Эльманович И.В., Юдин В.Е., Якиманский А.В., Ярославов А.А. // Усп. хим. 2022. Т. 91. № 12. RCR 5062; Arzhakova O.V., Arzhakov M.S., Badamshina E.R., Bryuzgina E.B., Bryuzgin E.V., Bystrova A.V., Vaganov G.V., Vasilevskaya V.V., Vdovichenko A.Y., Gallyamov M.O., Gumerov R.A., Didenko A.L., Zefirov V.V., Karpov S.V., Komarov P.V., Kulichikhin V.G., Kurochkin S.A., Larin S.V., Malkin A.Y., Milenin S.A., Muzafarov A.M., Molchanov V.S., Navrotskiy A.V., Novakov I.A., Panarin E.F., Panova I.G., Potemkin I.I., Svetlichny V.M., Sedush N.G., Serenko O.A., Uspenskii S.A., Philippova O.E., Khokhlov A.R., Chvalun S.N., Sheiko S.S., Shibaev A.V., Elmanovich I.V., Yudin V.E., Yakimansky A.V., Yaroslavov A.A. // Russ. Chem. Rev. 2022. Vol. 3. N 12. RCR 5062. doi 10.57634/RCR5062
13. Баженов С.Л., Ефимов А.В., Бобров А.В., Кечекьян А.С., Гроховская Т.Е. // Высокомогл. Соед. (А). 2015. Т. 57. № 3. С. 230; Bazhenov S.L., Efimov A.V., Bobrov

- A.V., Kechek'yan A.S., Grokhovskaya T.E.* // Polym. Sci. (A). 2015. Vol. 57. N 3. P. 285. Doi 10.1134/S0965545X15030037
14. *Hutchinson J.M.* The physics of glassy polymers. London: Chapman and Hall, 1997.
15. *Wishino T., Nozawa A., Kotera M., Nakamaea K.* // Rev. Sci. Instrum. 2000. Vol. 71. N 5. P. 2094. Doi 10.1063/1.1150585
16. *Аржакова О.В., Копнов А.Ю., Чаплыгин Д.К., Ярышева А.Ю., Долгова А.А.* // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 10. С. 1592; *Arzhakova O.V., Kopnov A.Yu., Chaplygin D.K., Yarysheva A.Yu., Dolgova A.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 10. P. 1963. Doi 10.1134/S1070363222100103
17. *Yarysheva L.M., Yarysheva A.Yu., Volynskii A.L.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 10. P. 2092. Doi 10.1134/S1070363219100165
18. *Arzhakova O.V., Dolgova A.A., Kopnov A.Yu., Nazarov A.I., Yarysheva A.Yu., Sazhnikov V.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 737. Doi 10.1134/S1070363220040271

## Structural-Mechanical Modification of Amorphous Polyethylene Terephthalate and Hybrid Nanocomposite Materials Based on It

**A. A. Dolgova<sup>a,\*</sup>, D. N. Stolbov<sup>a</sup>, S. A. Sorochinskaya<sup>a</sup>, A. S. Zaikin<sup>a</sup>, A. Yu. Yarusheva<sup>a</sup>, S. V. Savirov<sup>a</sup>, L. M. Yarusheva<sup>a</sup>, and O. V. Arzhakova<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: dolgova2003@mail.ru*

Received October 12, 2023; revised November 20, 2023; accepted November 20, 2023

Hybrid nanocomposite materials based on polyethylene terephthalate and inorganic flame-retardant diammonium phosphate were prepared according to the fundamental strategy of environmental crazing of polymers. Structural-mechanical modification of the initial amorphous polyethylene terephthalate and the resultant nanocomposite polyethylene terephthalate-based was carried out by rolling at room temperature. The effect of preliminary rolling on the deformation behavior of polyethylene terephthalate during subsequent stretching in air and in physically active liquid media was established.

**Keywords:** polyethylene terephthalate, diammonium phosphate, rolling, hybrid nanocomposite materials, crazing

# МОРФОЛОГИЯ ПОВЕРХНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МАТРИЦ С ЦИРКОНИЙОКСИДНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ, СИНТЕЗИРОВАННЫМИ ПУТЕМ ПОПЕРЕМЕННОЙ ОБРАБОТКИ ПОВЕРХНОСТИ ПАРАМИ *трет*-БУТОКСИДА ЦИРКОНИЯ(IV) И ВОДЫ

© 2024 г. А. В. Москалев<sup>1,\*</sup>, В. В. Антипов<sup>1</sup>, А. С. Ципанова<sup>1</sup>, А. А. Малыгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
Санкт-Петербург, 190013 Россия  
\*e-mail: alexmosk2015@gmail.com

Поступило в редакцию 17 сентября 2023 г.

После доработки 26 марта 2024 г.

Принято к печати 1 апреля 2024 г.

Цирконийоксидные покрытия различной толщины на поверхности пластин монокристаллического кремния, боросиликатного стекла и сапфировых волокон синтезированы путем попеременной обработки парами *трет*-бутоксид циркония(IV) и воды при 220°C. С применением атомно-силовой микроскопии исследовано влияние числа циклов обработки матрицы на морфологию поверхности полученных образцов. Методом рентгеноспектрального микроанализа определены концентрации циркония в продуктах синтеза и проведена оценка постоянной роста цирконийоксидного покрытия на кремнии. Проведены сравнительные исследования морфологии поверхности образцов монокристаллического кремния, боросиликатного стекла и сапфировых волокон с разной толщиной синтезированных покрытий.

**Ключевые слова:** цирконийоксидное покрытие, монокристаллический кремний, рентгеноспектральный микроанализ, стекло, сапфировые волокна, атомно-силовая микроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X24010117, EDN: HKLPHN

## ВВЕДЕНИЕ

Диоксид циркония представляет большой интерес в тонкопленочном материаловедении благодаря своим термическим, электрофизическим и механическим свойствам [1, 2]. Тонкие пленки диоксида циркония и композитов на его основе используют при создании тонкопленочных полевых транзисторов, запоминающих устройств, твердых электролитов для топливных элементов, оптических фильтров, термозащитных покрытий и др. [3–5]. Функциональные и эксплуатационные свойства цирконийоксидных покрытий в значительной степени зависят от их структуры, сплошности, равномерного перекрывания поверхности, прочности связи с твердотельной матрицей, морфологии формирующейся в процессе синтеза

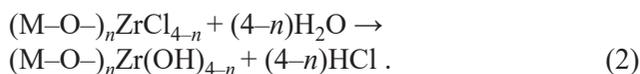
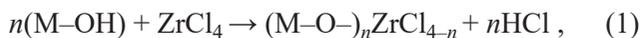
поверхности. На эти характеристики могут влиять способ нанесения покрытия, выбранные реагенты, свойства твердофазной подложки.

Среди известных тонкопленочных технологий в настоящее время особую роль в осаждении чистых тонких пленок оксидов металлов в промышленном масштабе играют методы химического осаждения из газовой фазы металлоорганических соединений (metalorganic chemical vapor deposition, MOCVD) и молекулярного наплавления (atomic layer deposition, ALD). Применение последнего позволяет формировать равномерные по толщине с точностью на уровне монослоя конформные нанопокрывтия на поверхности различных видов твердофазных матриц любой геометрической формы и размеров.

Так, например, методом молекулярного наслаивания на поверхности кварцевых волокон толщиной 125 мкм было синтезировано алюмооксидное покрытие, которое улучшило механические свойства оптического волокна [6]. Цирконийоксидные структуры в подобном приложении имеют большой потенциал за счет своих механических и термофизических свойств. Информация о нанотехнологиях, основанных на принципах метода молекулярного наслаивания, достаточно широко представлена в различных публикациях отечественных и зарубежных авторов [7–9]. При этом в последние несколько десятилетий существенно расширился набор реагентов, используемых в процессах молекулярного наслаивания и MOCVD.

Широкое применение в процессах молекулярного наслаивания и MOCVD имеют металлорганические соединения из ряда  $\beta$ -дикетонатов [10–12], алкоксидов [3, 13–16], алкиламидов [17, 18], циклопентадиенилов [5, 19, 20] и др. В методах MOCVD и молекулярного наслаивания наиболее перспективными реагентами являются алкоксидные и алкиламидные металлорганические соединения циркония, а также их производные, ввиду их хорошей летучести и реакционной способности [12]. При этом результаты с использованием ряда металлорганических соединений в синтезе цирконийоксидных нанопокровов методом молекулярного наслаивания ограничено отражены в научных публикациях.

Для молекулярного наслаивания цирконийоксидных пленок наиболее изучен процесс многократной попеременной обработки подложек парами хлорида циркония(IV)  $ZrCl_4$  и  $H_2O$  [4, 21–24], в результате чего на гидроксильной поверхности стеклянной или кремниевой подложки протекают реакции (1, 2):



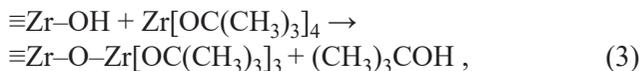
Здесь  $M$  – структурная единица остова (подложки);  $n$  – стехиометрический коэффициент.

Многократное повторение реакций (1, 2) приводит к наращиванию химически связанного с поверхностью подложки цирконийоксидного слоя, толщина которого определяется не временем подачи

реагентов, а числом повторения указанных реакций (циклов молекулярного наслаивания).

В публикациях [4, 21–24] рассмотрен процесс синтеза пленок в широком температурном диапазоне от 150 до 600°C, показана зависимость фазового состава от температуры в реакционной зоне и толщины пленки на таких матрицах как кремний, стекло, оксид алюминия. Хлорид циркония(IV), являясь твердым веществом (при температуре возгонки 331°C давление паров равно атмосферному), обладает рядом технологических недостатков: необходимость нагревать реагент и транспортные линии до температуры около 150°C, чтобы обеспечить необходимую концентрацию реагента в газовой фазе и предотвращать его конденсацию на стенках трубопроводов; возможность уноса малых частичек реагента парогазовой смесью и осаждение их на поверхности подложки; образование коррозионно-активного хлороводорода в качестве побочного продукта реакций.

Одним из перспективных реагентов для создания цирконийоксидных пленок методом молекулярного наслаивания является жидкий *трет*-бутоксид циркония(IV), который привлекателен с точки зрения высокой летучести (т. кип. 75–81°C при 225–400 Па [25, 26]) и высокой реакционной способности по отношению к парам воды. В работе [15] исследован процесс получения тонких цирконийоксидных пленок на кремнии методом пиролиза *трет*-бутоксид циркония(IV) путем выдержки паров *трет*-бутоксид циркония(IV) в реакторе в течение 60 мин при давлении в реакторе 0.05 мм рт. ст. Сколько-нибудь значимый рост пленки наблюдался при температуре подложки выше 300°C и наибольшего значения достигал в интервале температур 350–450°C, а свыше 500°C значительно снижался. Содержание углерода в цирконийоксидных пленках, полученных в интервале 350–450°C не превышало 3 ат%, в то время как при температуре выше 450°C становилось выше 10 ат%. Авторы предположили механизм формирования пленки на основе  $\beta$ -гидридного элиминирования, при котором рост цирконийоксидного покрытия происходит по реакциям (3, 4):



Свою гипотезу авторы подтвердили масс-спектрометрическими исследованиями путем обнаружения изобутилена в продуктах реакции. Отсутствие следов изобутилена и заметного роста пленки при температурах ниже 300°C авторы объяснили устойчивостью *трет*-бутанольного лиганда к разложению при данных температурах. Снижение роста при температурах выше 500°C авторы объясняют отравлением поверхности диоксида циркония углеродом, возникшего в ходе пиролитического разложения лигандов, конденсацией функциональных ОН-групп и преобладанием процесса десорбции молекул реагента над процессом химического взаимодействия реагента с функциональными группами поверхности. В работе [16] исследован процесс роста цирконийоксидной пленки методом пиролиза *трет*-бутоксид циркония(IV) в условиях постоянной концентрации при давлении порядка  $10^{-4}$ – $10^{-5}$  мм рт. ст. в реакторе с холодными стенками и в диапазоне температур 380–830°C. Авторами установлено, что температура подложки значительно влияет на структуру и морфологию частиц, слагающих цирконийоксидное покрытие, и, следовательно, на его плотность и фазовый состав. В частности, частицы покрытия, полученного при температуре подложки 419°C имели овальную форму, при 457 и 534°C – продолговатую форму, при 743°C – треугольную. Авторы выделили три режима роста цирконийоксидного покрытия в зависимости от температуры, которым соответствуют характерные структурные особенности получаемого покрытия, и они хорошо согласуются с предположениями, сделанными в работе [15].

В работе [3] исследовали процесс роста цирконийоксидной пленки на стеклянных подложках с использованием попеременного напуска *трет*-бутоксид циркония(IV) и воды в интервале температур 150–325°C. При 200°C получена максимальная величина постоянной роста 0.19 нм/цикл. При температурах 150 и 175°C постоянная роста составила около 0.12 нм/цикл, что авторы объяснили снижением скорости реакции обмена с функциональными группами.

Следует отметить, что одним из недостатков *трет*-бутоксид циркония(IV), как и любого другого металлоорганического реагента, является его термическая неустойчивость при температурах выше 300°C, наличие заметного содержания углерода и водорода в итоговых покрытиях, что необходимо

учитывать при проведении синтеза [3, 18]. Ранее проведенные исследования по синтезу методом молекулярного наслаивания титаноксидных покрытий на поверхности пластин кремния, стекла и слюды показали, что природа подложки, ее структура оказывают влияние на характеристики формирующейся при этом поверхности [27]. Результаты систематических исследований по влиянию типа подложки, толщины цирконийоксидных покрытий на морфологию формирующейся в процессе синтеза поверхности с применением атомно-силовой микроскопии в литературе, практически, не представлено.

Целью настоящей работы является синтез цирконийоксидных нанопокровов различной толщины на поверхности кремния, стекла и сапфировых волокон путем попеременной обработки поверхности матриц парами *трет*-бутоксид циркония(IV) и воды и исследование поверхности полученных образцов с применением атомно-силовой микроскопии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объектов исследования использовали подложки, различающиеся химическим составом, кристаллической структурой и геометрической формой: пластины монокристаллического кремния (размер 2×2 см), боросиликатного стекла (размер 1.5×1.5 см), а также сапфировых волокон диаметром 120 мкм. Синтез цирконийоксидных покрытий осуществляли путем попеременной обработки твердофазных матриц избытком паров *трет*-бутоксид циркония(IV) и воды с удалением после каждого напуска паров избытка реагента и газообразного продукта реакции (1 цикл обработки).

С учетом ранее проведенных исследований и полученных результатов процесс синтеза проводили при температуре 220°C [27], что также должно помочь избежать побочной реакции β-гидридного элиминирования лигандов реагента циркония. В известных публикациях представлены сильно различающиеся данные о температуре источника *трет*-бутоксид циркония(IV), от которой зависит количество паров реагента, поступающих в реактор [3, 18]. С учетом отмеченного, были поставлены специальные эксперименты для выбора температуры в емкости с реагентом и условий подачи его в реакционную камеру. Для обеспечения достаточной величины

упругости пара и избытка реагента в реакторе емкость с *трет*-бутоксидом циркония(IV) нагревали до 100°C (выше температуры кипения при давлении 225–670 Па), а напуск осуществляли дискретно ввиду вскипания жидкости в емкости.

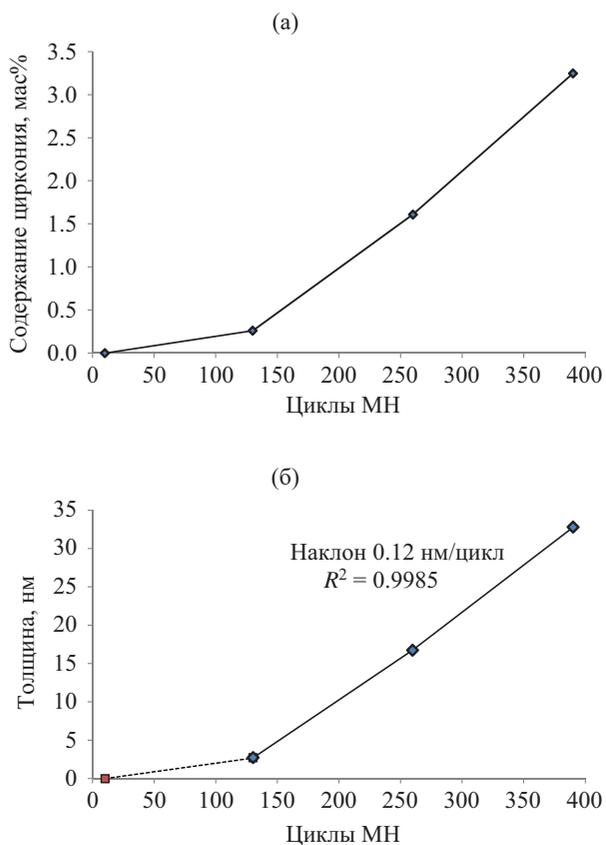
Получены образцы после 10, 130, 260, 390 циклов обработки. Для боросиликатного стекла дополнительно синтезирован образец с покрытием после 1000 циклов обработки. На поверхности сапфировых волокон синтезировано покрытие после 390 циклов обработки.

Для определения содержания циркония в синтезированных образцах проведен рентгеноспектральный микроанализ поверхности на примере модифицированных кремниевых подложек. Начиная с 130 циклов, массовая доля на поверхности заметно прямо пропорционально возрастает с увеличением количества циклов обработки (рис. 1а). На основании

полученных результатов рентгеноспектрального микроанализа проведена оценка толщины синтезированных покрытий. В расчетах использована модель приповерхностной области объекта исследований в виде куба со стороной 2 мкм, соответствующей зоне возбуждения при анализе. Модель состоит из трех слоев: кремния, диоксида кремния, цирконийоксидного покрытия. Для расчета толщин использованы их объемные доли, которые были рассчитаны исходя из стехиометрического состава оксидных слоев, атомных долей элементов и плотностей слоев, принятые равными 2.32 [28], 2.1 [28] и 5.85 г/см<sup>3</sup> [17] для кремния, оксида кремния и оксида циркония соответственно.

Зависимость толщины пленки, как и в случае содержания циркония, от числа циклов обработки имеет линейный вид (рис. 1б). Рассчитанная по результатам проведенных исследований постоянная роста составляет 0.12 нм/цикл, что близко к аналогичным значениям на стеклянной подложке, представленным в работе [3]. Данная величина сопоставима со значениями, полученными в процессах молекулярного наслаивания с использованием иных реагентов [5, 17, 20]. Влияние толщины цирконийоксидного нанопокрывтия, задаваемое числом циклов обработки, наблюдается и при исследовании морфологии поверхности исходных и модифицированных образцов кремния и стекла по данным атомно-силовой микроскопии (рис. 2–8). Площадь сканирования на рисунках составляет 1×1 мкм, если не указано иное.

Поверхности немодифицированных пластин монокристаллического кремния и боросиликатного стекла (рис. 2) характеризуются перепадами высот 0.5–0.8 и 0.5–1.5 нм соответственно. Рассогласование сигнала фазового контраста для матрицы кремния (рис. 2) составляет несколько градусов и не имеет выраженных участков с разным значением фазового сдвига, что свидетельствует о химической однородности поверхности матрицы. Морфология поверхности исходного боросиликатного стекла в пределах сканируемой области представляет собой гладкую, практически бездефектную структуру. Рассогласование сигнала фазового контраста составляет всего несколько градусов (рис. 2), из чего можно сделать вывод, что поверхность исходной стеклянной матрицы однородна по химической природе, а выделяющиеся на АСМ-изображении



**Рис. 1.** Зависимость содержания циркония (а) и толщины (б) цирконийоксидной пленки на поверхности кремния от количества циклов обработки.

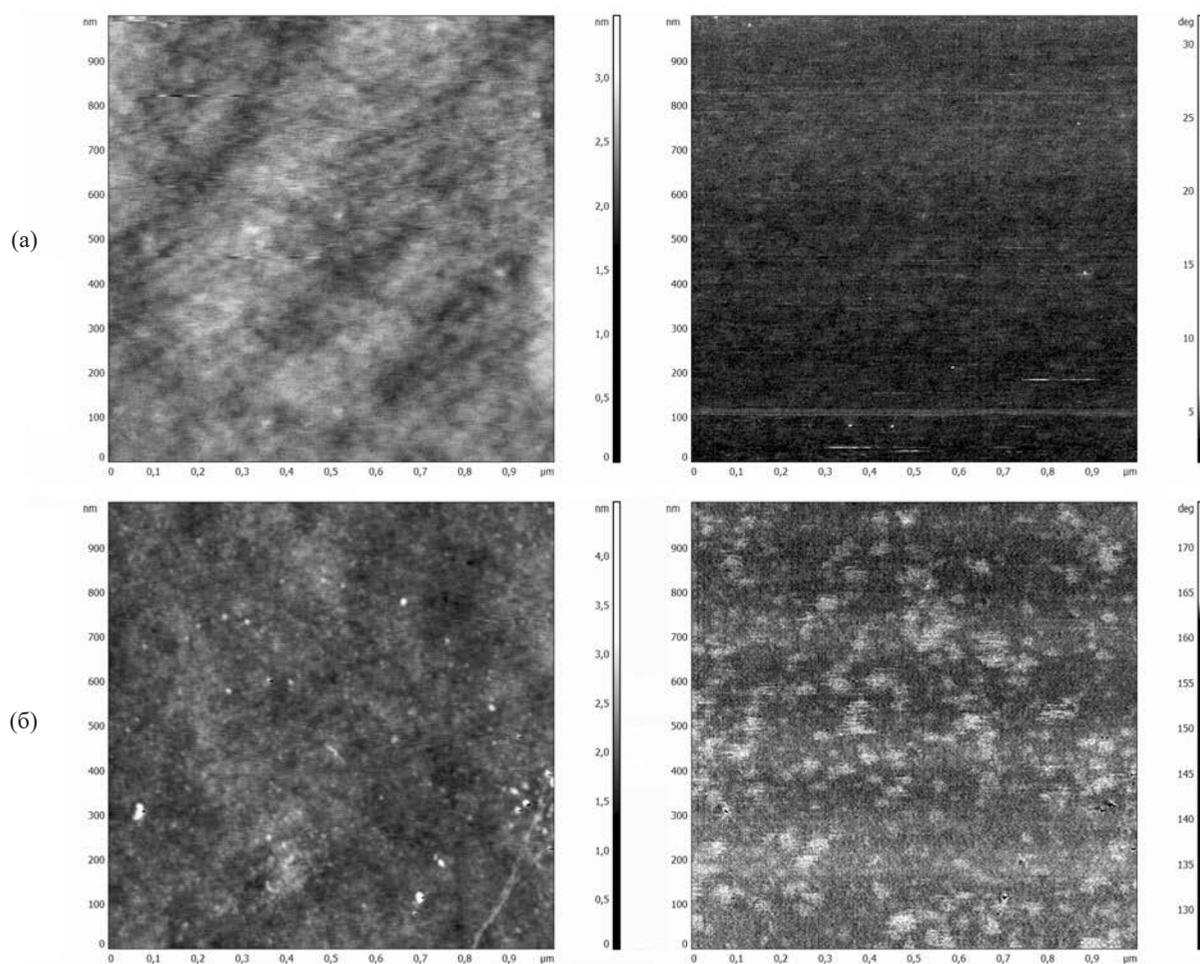


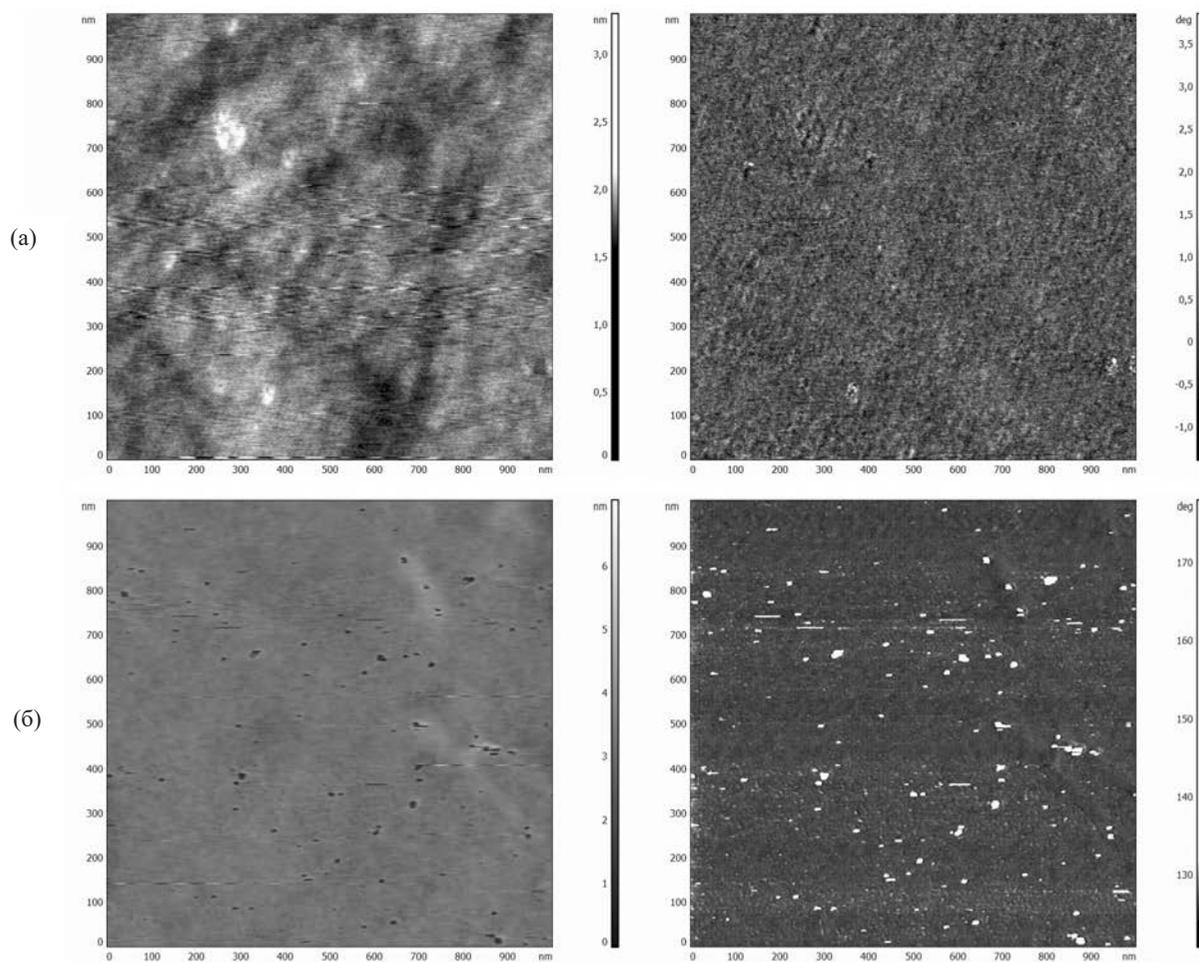
Рис. 2. АСМ реконструкция поверхности исходных подложек кремния (а) и боросиликатного стекла (б) в режиме топографии (слева) и фазового контраста (справа).

фазового контраста участки связаны с топографическими объектами.

После проведения 10 циклов обработки (рис. 3) на кремнии не было замечено значительных изменений в морфологии и в составе поверхности, перепад высот остается в пределах 1 нм, рассогласование сигнала фазового контраста не превышает нескольких градусов, на стекле также нет значительных изменений, перепад высот составил до 2 нм, а рассогласование сигнала фазового контраста не превышает  $5^\circ$ .

При 130 циклах обработки (рис. 4) на обеих матрицах, по данным АСМ, рассогласование сигнала фазового контраста незначительное, что свидетельствует, с учетом данных рентгеноспектрального микроанализа, о формировании цирконийоксидного покрытия, полностью перекрывающего исходную

поверхность подложек. При этом на кремнии оно состоит, преимущественно, из округлых частиц с диаметром в диапазоне 20–35 нм. На поверхности стекла АСМ-исследование не выявило четко различимых границ между частицами, в режиме фазового контраста не наблюдаются участки с отличающимся значением сигнала фазового контраста, как на исходной поверхности стекла. Вероятно, проведение 130 циклов обработки приводит к равномерному осаждению  $ZrO_x$ -структур на поверхность стекла без образования отдельных частиц. Из отмеченного можно сделать вывод, что на характеристики формирующейся в процессе синтеза поверхности наряду с толщиной покрытия оказывает влияние и природа матрицы. Среднеквадратичная шероховатость поверхности в рассматриваемых образцах,



**Рис. 3.** АСМ реконструкция поверхности образцов кремния (а) и боросиликатного стекла (б) после проведения 10 циклов обработки в режиме топографии (*слева*) и фазового контраста (*справа*).

практически, не изменилась по сравнению с исходными матрицами.

После проведения 260 циклов обработки на монокристаллическом кремнии не обнаружено существенных отличий в морфологии поверхности от покрытия, полученного после проведения 130 циклов обработки. В покрытии на стекле после проведения 260 циклов обработки (рис. 5), как и в случае с покрытием после 130 циклов обработки, не наблюдается четко различимых границ частиц, однако на отдельных участках уже начинается формирование отдельных округлых наночастиц диаметром 20–50 нм. Также можно наблюдать дефекты самой матрицы (царапина), которую цирконийоксидное покрытие на данном этапе не перекрывает полностью.

В образцах после 390 циклов обработки (рис. 6) на поверхности матриц наблюдаются сферические структуры, границы которых отчетливо видны как на АСМ-изображении топографии, так и в режиме фазового контраста. Размеры структур покрытия, образованного на кремнии, составляют 25–40 нм, а на матрице боросиликатного стекла – 10–40 нм. В режиме фазового контраста заметна неоднородность покрытия на стекле, наблюдаемая в виде резких перепадов значения рассогласования сигнала фазового контраста кантилевера на границах сфероподобных структур. По-видимому, отмеченное обусловлено заметным расстоянием между частицами, в то время как на кремнии частицы цирконийоксидной пленки прилегают плотнее друг к другу. Это может быть следствием разного химического состава поверх-

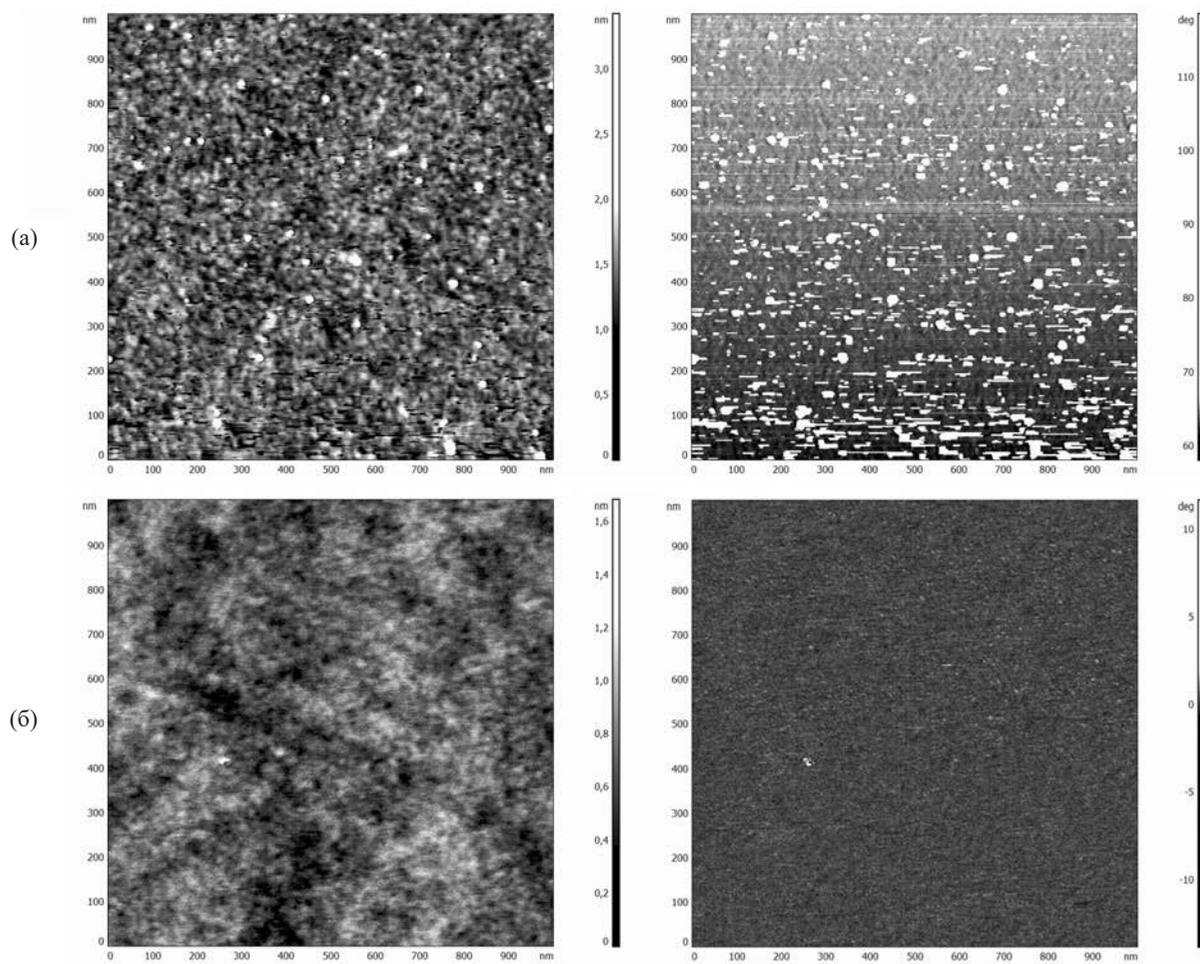


Рис. 4. АСМ реконструкция поверхности матриц кремния (а) и боросиликатного стекла (б) после проведения 130 циклов обработки в режиме топографии (слева) и фазового контраста (справа).

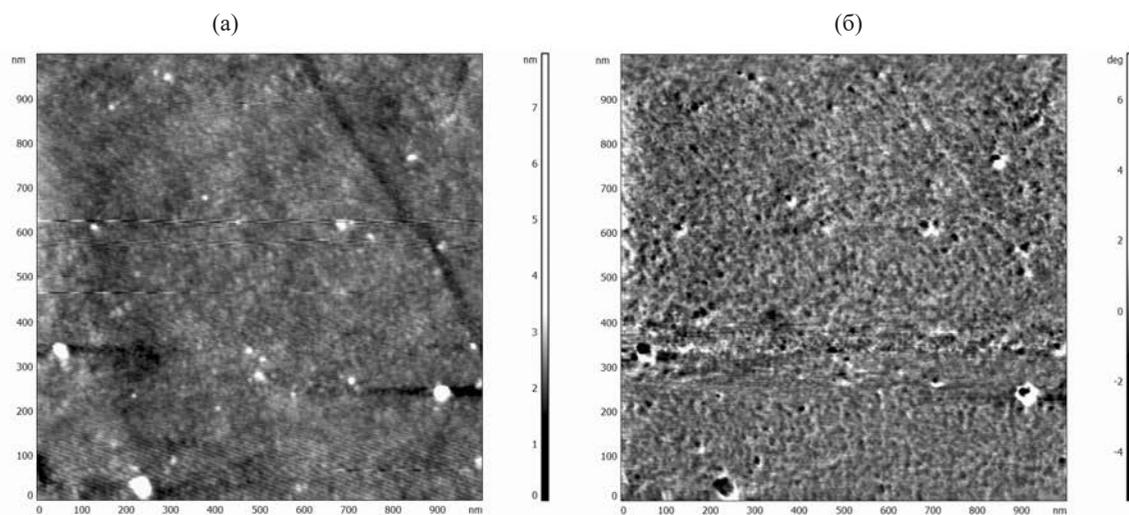
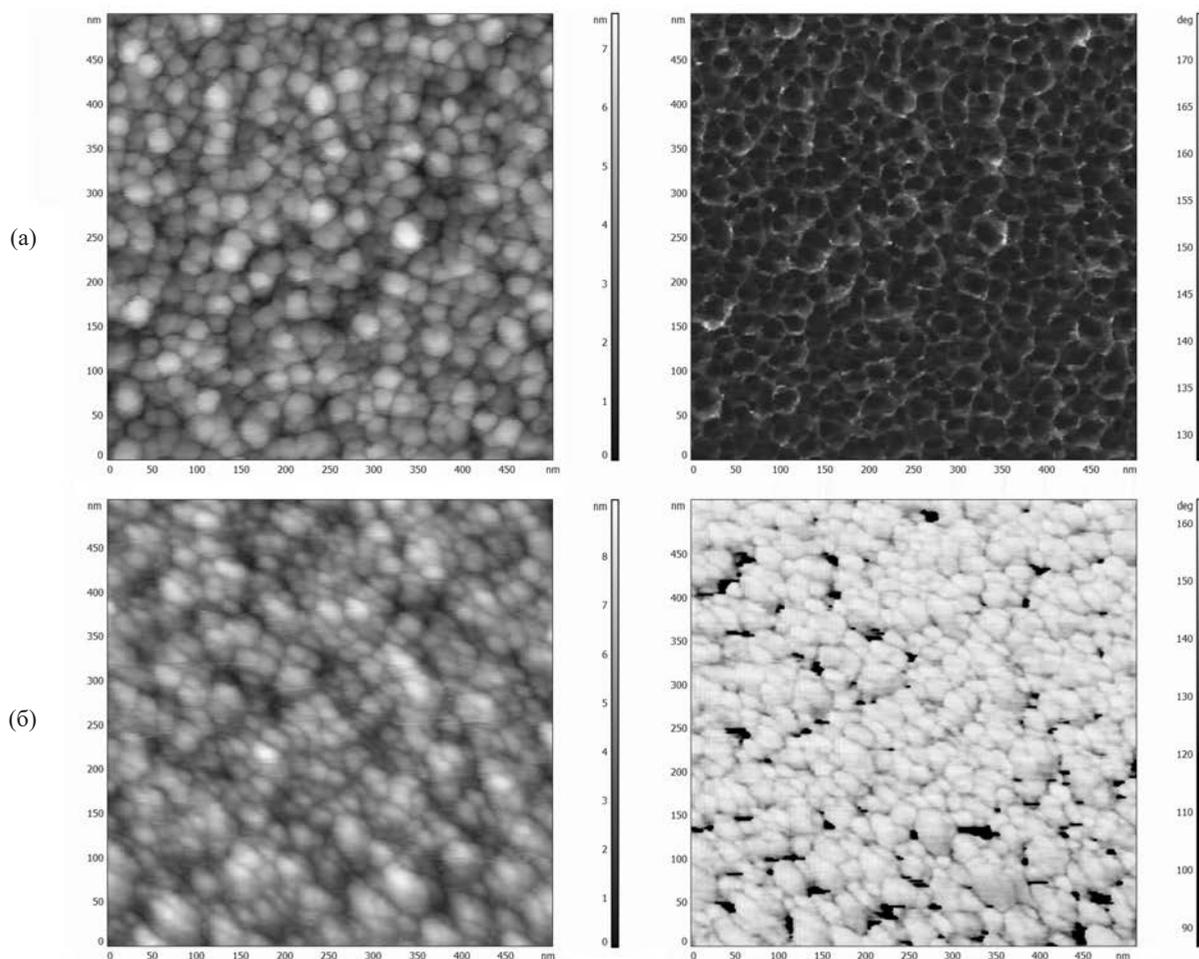


Рис. 5. АСМ реконструкция поверхности матриц боросиликатного стекла после проведения 260 циклов обработки в режиме топографии (а) и фазового контраста (б).



**Рис. 6.** АСМ реконструкция поверхности матриц кремния (а) и боросиликатного стекла (б) после проведения 390 циклов обработки в режиме топографии (слева) и фазового контраста (справа). Площадь сканирования –  $0.5 \times 0.5$  мкм<sup>2</sup>.

хности и, как следствие, состава и концентрации функциональных групп поверхностей матриц. В случае с кремнием доступная для роста покрытия поверхность представляет собой однородную по химическому составу пленку естественного диоксида кремния, и формирование покрытия происходит равномерно по всей доступной поверхности. На боросиликатном стекле поверхность в разных участках может отличаться друг от друга химическим составом, например, содержанием оксида бора, что может отразиться на концентрации и химической активности функциональных групп того или иного участка поверхности. Подобные резкие перепады сигнала фазового контраста могут свидетельствовать о том, что процесс роста новых частиц на поверхности уже образованных частиц

конкурирует с процессом заполнения доступной поверхности на начальном этапе, и на момент проведения 390 циклов обработки данный эффект все еще проявляется.

Сплошное и плотное покрытие, полученное на стекле после проведения 1000 циклов обработки (рис. 7), по результатам АСМ исследований, состоит из сферических частиц с латеральными размерами 10–40 нм. По химической однородности покрытие идентично полученному на монокристаллическом кремнии после проведения 390 циклов обработки. Структура, наблюдаемая по данным АСМ на кремнии после 390 циклов и на стекле после 1000 циклов, уже зависит не от свойств исходной подложки, а от морфологии нижележащих слоев и условий их формирования.

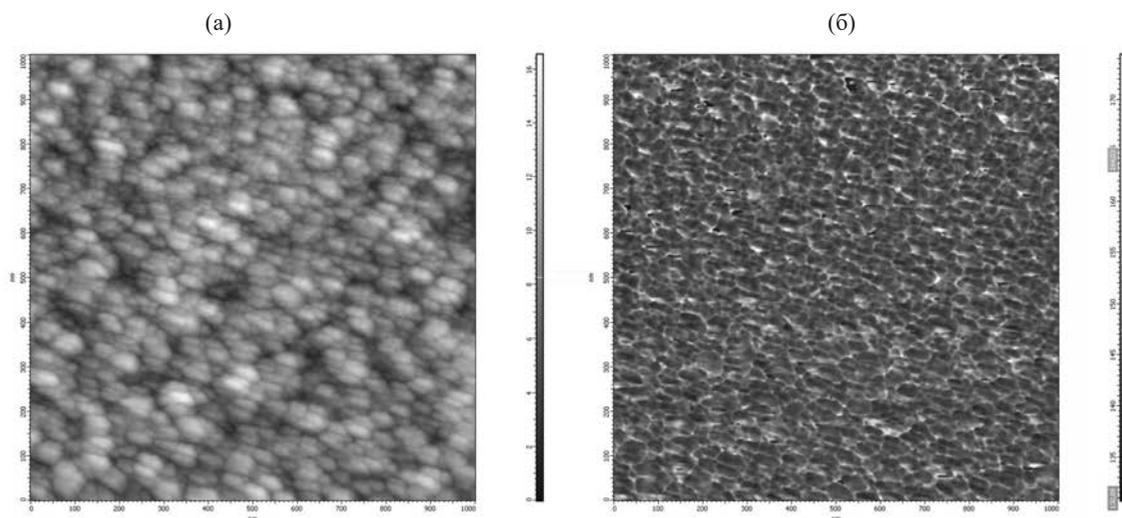
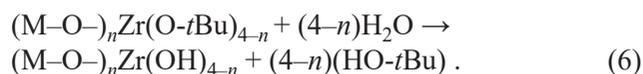
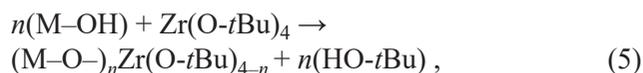


Рис. 7. АСМ реконструкция поверхности матрицы боросиликатного стекла после проведения 1000 циклов обработки в режиме топографии (а) и фазового контраста (б).

Динамика среднеквадратичной шероховатости представлена в табл. 1. Прирост среднеквадратичной шероховатости начинает резко увеличиваться при переходе от 260 к 390 циклам обработки. Это может быть связано с тем, что изначальный рост покрытия представляет собой разрастание отдельных островков будущего покрытия, и в определенный момент происходит перекрывание подложки, после чего характер роста покрытия изменяется.

При предположении, что синтез цирконийоксидного покрытия протекает по принципам молекулярного наслаивания, его можно представить многократно чередующимися взаимодействиями по реакциям (5, 6):



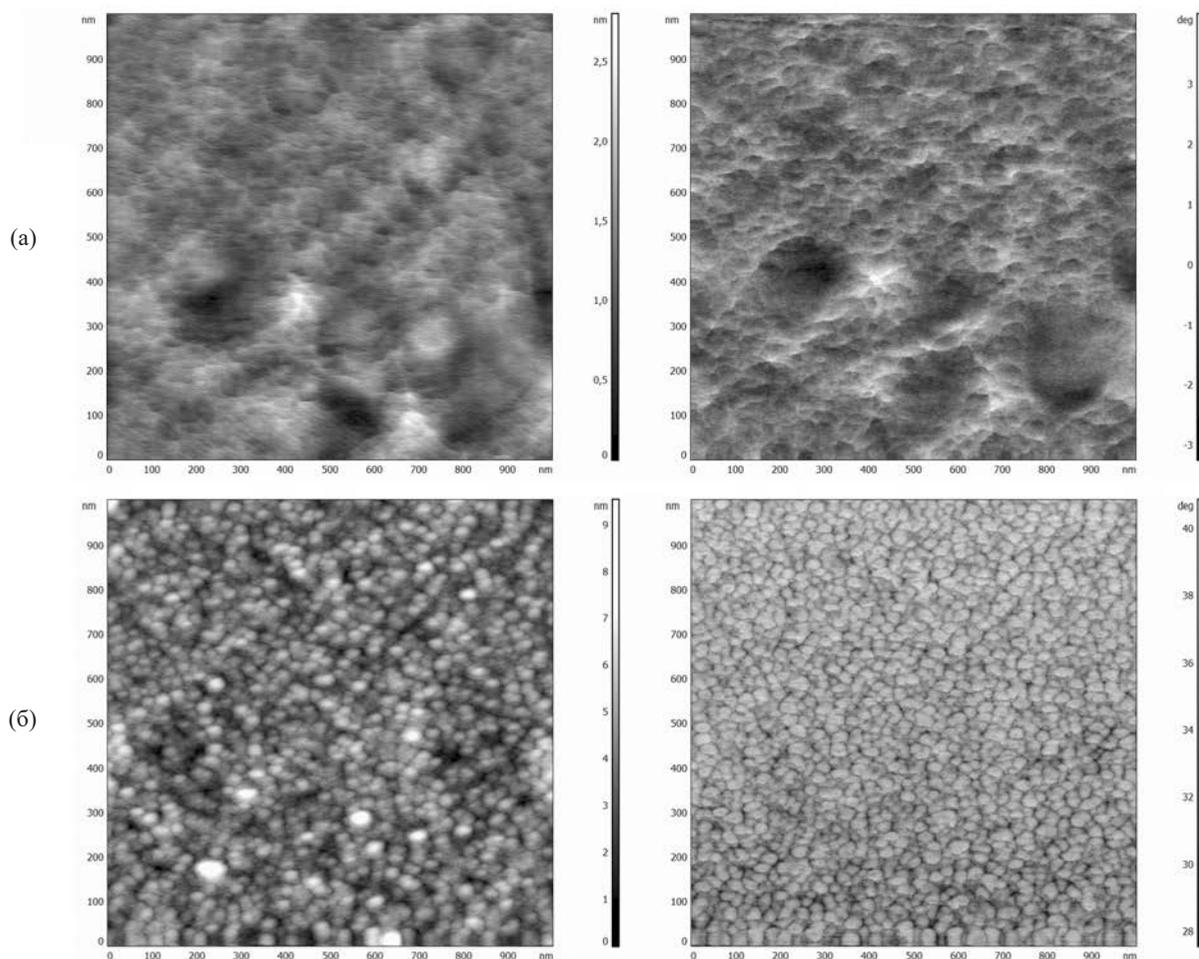
Это весьма вероятно с учетом оцененной величины прироста покрытия за цикл и обеспечения избытка напускаемого реагента. Однако для полного подтверждения реализации принципов молекулярного наслаивания необходимо провести дополнительные эксперименты для доказательства самоограниченности роста покрытия.

С учетом результатов по получению цирконийоксидных нанопокровов на пластинах монокристаллического кремния и стекла проведены специальные эксперименты с использованием сапфировых волокон, на основе которых создают волоконно-оптические датчики. С применением АСМ исследована поверхность исходных и цирконийсодержащих образцов после реализации 390 циклов обработки.

Боковая поверхность сапфирового волокна, как следует из результатов, представленных на рисунке 8, состоит из частиц диаметром  $\sim 25$  нм. При этом наблюдаются также участки диаметром 150–300 нм и глубиной до 2 нм. Цирконийоксидное покрытие на поверхности по данным АСМ-исследования (рис. 8) является плотным, сплошным, химически однородным, состоящим из отчетливо различных

Таблица 1. Зависимость среднеквадратичной шероховатости цирконийоксидного покрытия в от количества проведенных циклов обработки.

Количество циклов обработки	Среднеквадратичная шероховатость, нм	
	боросиликатное стекло	монокристаллический кремний
0	0.2	0.1
10	0.2	0.1
130	0.2	0.2
260	0.3	0.2
390	1.2	1.1
1000	2.0	



**Рис. 8.** АСМ реконструкция исходной поверхности (а) и боковой поверхности сапфирового оптоволокна после 390 циклов обработки в режиме топографии (слева) и фазового контраста (справа).

сферических частиц с латеральными размерами 20–40 нм. Морфология поверхности сформированного цирконийоксидного покрытия, практически, идентична синтезированному слою на поверхности монокристаллического кремния. Шероховатость поверхности оптоволокна возросла с 0.2 до 0.8 нм. Важно отметить, что при этом произошло заравнивание цирконийоксидным слоем присутствовавших на исходном образце углублений. Проведенные эксперименты иллюстрируют синтетические возможности «заравнивать» поверхностные дефекты твердотельных матриц, что может представлять интерес при решении проблем упрочнения материалов. Следует отметить, что форма частиц в покрытии на поверхности после 390 циклов обработки у образцов кремния и сапфирового волокна

близка к сферической. Сопоставление полученных данных с аналогичным покрытием на стеклянной подложке, позволяет сделать вывод, что на аморфной стеклянной подложке формируется слой с иными, отличными от сферической формы, частицами, т. е. кристаллическая (кремниевая пластина) или поликристаллическая (сапфировое волокно) и аморфная матрица по-разному влияют на морфологию формирующегося в процессе молекулярного наслаивания нанопокртия.

## ВЫВОДЫ

Проведенные с применением атомно-силовой микроскопии исследования поверхности исходных и модифицированных методом молекулярного наслаивания цирконийоксидными слоями различной

толщины пластин монокристаллического кремния, стекла и сапфировых волокон показали, что толщина покрытия, вид подложки и ее кристаллическая структура оказывают влияние на морфологию, шероховатость и сплошность формируемых нанопокрывтий. Сплошное покрытие на кремнии наблюдается уже после 130 циклов обработки, в то время как на стекле гарантированное перекрытие начинается только после 390 циклов обработки. На обеих матрицах цирконийоксидное покрытие сформировалось в виде сфероподобных частиц с размерами для кремния 20–35 нм и для боросиликатного стекла 20–50 нм, а на поверхности сапфирового волокна частицы с размерами 20–40 нм. Шероховатость поверхности цирконийоксидного покрытия возрастает на обеих матрицах, с 0.2 (10 циклов обработки) до 1.1 нм (390 циклов обработки) для кремния и аналогично для стекла с 0.3 до 1.2 нм. Шероховатость цирконийоксидного покрытия на стекле несколько выше, чем покрытия на кремнии.

Влияние исходной матрицы на морфологию поверхности цирконийоксидного покрытия по мере увеличения количества циклов обработки постепенно ослабевает в связи с формированием структуры наращиваемого диоксида циркония с характерными для него характеристиками поверхности. Полученный результат хорошо согласуется с известным эффектом перекрытия поверхности подложки наращиваемым слоем в процессах молекулярного наплавления. Существенной разницы в размерах частиц, сплошности и шероховатости между покрытиями на кремнии и на стекле не наблюдается уже после 390 циклов обработки.

Покрытие на боковой поверхности сапфирового волокна после 390 циклов обработки получилось сплошным, с шероховатостью порядка 0.8 нм, при этом покрытие способно перекрывать различные дефекты поверхности исходного волокна, что должно положительно влиять на их механическую прочность.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез цирконийоксидной пленки произведен на установке молекулярного наплавления проточно-вакуумного типа, разработанной ООО «ИЦ молекулярного наплавления» совместно с кафедрой ХНИМЭТ СПбГТИ(ТУ). Установка (рис. 9) представляет собой

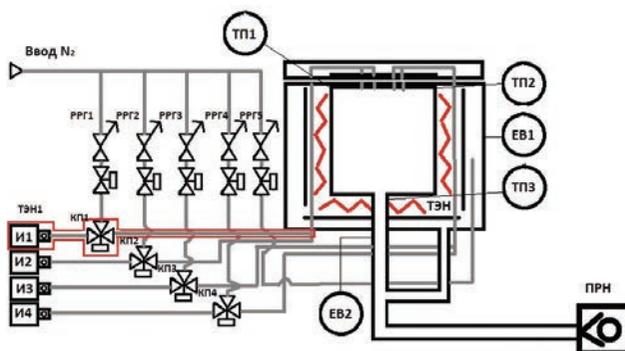


Рис. 9. Схема установки молекулярного наплавления проточно-вакуумного типа.

систему с реактором объемом 30 л, с вертикальной подачей реагента из центра крышки. Реактор расположен внутри емкости большего объема, где с помощью трех термоэлектронагревателей (ТЭН) и тепловых экранов создается равномерный нагрев реактора. Подача реагентов осуществляется из источников И1–И4 по газовым линиям с помощью трехходовых импульсных пневмоклапанов КП1–КП4, где при открытии пары реагента смешиваются с постоянно протекающим через клапан газом-носителем и доставляются в реактор. Источник И1 и линия подачи реагентов обогревается нагревателем ТЭН1. Расход газа носителя поддерживается постоянным в каждую линию подачи реагента с помощью отдельного регулятора расхода газа на каждой линии РРГ1–РРГ4. В межреакторное пространство отдельно нагнетается продувочный газ через регулятор расхода газа РРГ5. Откачка из реактора осуществляется с помощью форвакуумного насоса (ПРН). Контроль за температурой и давлением осуществляется с помощью датчиков ТП1, ТП2 и ЕВ1, ЕВ2 соответственно.

В качестве источника циркония использован *трет*-бутоксид циркония(IV) (99%, ООО «Диском»). Источник с *трет*-бутоксидом циркония(IV) прогревали до 100°C, магистраль от источника до реактора прогревали до 150°C, что обеспечивало необходимую концентрацию паров реагента. Вторым реагентом являлась деионизованная вода, источник с которой находился при комнатной температуре.

В качестве матриц использовали пластины монокристаллического кремния с естественным слоем диоксида кремния на поверхности, боросиликатного

стекла, а также сапфировые волокна диаметром 120 мкм, предоставленные ООО «Интел Системы». Образцы кремния предварительно обрабатывали в перекисно-щелочном растворе при 80°C в течение 10 мин, затем промывали деионизованной водой. Образцы стекла обрабатывали раствором ПАВ [CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-SO<sub>3</sub>Na-NaOH 0.5 мас%), затем промывали деионизованной водой. Образцы сушили в вакууме при 220°C в течение 15 мин. Сапфировые волокна не подвергали предварительной обработке.

В качестве продувочного газа использовали азот (ОСЧ, 1 сорт, 99.999 об%). Температура синтеза составляла 220°C. Давление в реакторе составляло 10<sup>2</sup> Па. Режим напуска реагентов для воды и *трет*-бутоксид циркония(IV) был одинаков и состоял из 4 напусков длительностью 0.5 с с паузой между напусками 3 с, после чего осуществлялась откачка продуктов реакции и остатков реагента в течение 10 с перед напуском следующего. Подбор режима напуска проводили экспериментально по нескольким этапам, поскольку режимы напуска задаются индивидуально для каждого температурного режима синтеза, используемой подложки и конфигурации установки. При подаче реагента должен обеспечиваться стабильный напуск паров реагента в избытке, превышающем количество, необходимое для перекрывания адсорбционным монослоем всей доступной реакционной поверхности системы, включая подложку и стенки реактора. Оценка объема реагента, который должен быть израсходован, оценивается по формуле (7):

$$V_{\text{реар}} = 10 \cdot \frac{M_{\text{ЦТБ}}}{\rho_{\text{ЦТБ}} N_a} \cdot \frac{S_{\text{рп}}}{\sigma}, \quad (7)$$

где  $M_{\text{ЦТБ}}$  – молярная масса *трет*-бутоксид циркония(IV), равная 383.68 г/моль;  $\rho_{\text{ЦТБ}}$  – плотность *трет*-бутоксид циркония(IV), равная 0.985 г/см<sup>3</sup>;  $S_{\text{рп}}$  – площадь реакционной поверхности, которая для используемой системы, с учетом поверхности реактора и прилегающих трубопроводов, составляет 3734 см<sup>2</sup>;  $\sigma$  – посадочная площадка молекулы *трет*-бутоксид циркония(IV), которая оценивается по формуле (8):

$$\sigma = \left( \frac{M_{\text{ЦТБ}}}{\rho_{\text{ЦТБ}} N_a} \right)^{3/2}. \quad (8)$$

При данных условиях оптимальный расход цирконийсодержащего реагента на 390 циклов обработки составляет около 0.7 мл.

Подбор режимов напуска на первом этапе заключался в выборе температуры источника, при котором наблюдался заметный расход реагента после проведенных циклов обработки. Контроль расхода реагента осуществлялся по изменению уровня зеркала жидкости в стеклянной колбе источника с внутренним диаметром 20 мм после проведения синтеза (390 циклов обработки). При варьировании температуры источника от комнатной температуры до 100°C, только при 100°C регистрировался заметный расход реагента. Режим напуска реагентов на первом этапе: 0.5 с напуск реагента и 10 с продувка после напуска. Далее следовал этап подбора времени напуска путем его постепенного увеличения для достижения необходимого расхода реагента. После увеличения времени напуска более 1 с происходил резкий выброс реагента в линию при напуске. Поэтому вместо единичного длительного напуска применялся напуск короткими импульсами по 0.5 с с паузой между ними 3 с. После проведения серии экспериментов с разным числом импульсов напусков паров цирконийсодержащего реагента был выбран режим с 4 напусками реагента, обеспечивающий расход реагента приблизительно 0.8 мл реагента на 390 циклов обработки и воспроизводимость полученных результатов.

Исследование морфологии поверхности исходных и модифицированных образцов проводили с помощью зондового микроскопа Solver P47 Pro в конструктиве атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме с использованием кантилевера NSG-01. Оценка шероховатости осуществляли с применением программного обеспечения для обработки результатов сканирования Image Analysis (ООО «NT-MDT»). Содержание циркония в покрытиях на пластинках монокристаллического кремния определяли на растровом электронном микроскопе Supra 55 VP (Zeiss) с разрешением 10 нм с приставкой микрорентгеноспектрального анализа X-max (Oxford Instruments). Ускоряющее напряжение составляло 20 кВ при силе тока 1.4 пА, при этом спектральное разрешение составляло 193 эВ, зона возбуждения в точке имела объем 2×2×2 мкм.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ципанова Анна Сергеевна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-3510-5051>

Мальгин Анатолий Алексеевич, ORCID:  
<http://orcid.org/0000-0002-1818-7761>

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки России (соглашение № 075-11-2021-037 от 24.06.2021).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федоров П.П., Яроцкая Е.Г. // КСМГ. 2021. Т. 23. Вып. 2. С. 169.
2. Balakrishnan G., Kuppusami P., Sastikumar D., Song J.I. // *Nanoscale Res. Lett.* 2013. Vol. 8. N 1. P. 1. doi 10.1186/1556-276X-8-82
3. Kukli K., Ritala M., Leskelä M. // *Chem. Vapor Depos.* 2000. Vol. 6. N 6. P. 297. doi 10.1002/1521-3862(200011)6:6<297::AID-CVDE297>3.0.CO;2-8
4. Kukli K., Kemell M., Castán H., Dueñas S., Seemen H., Rähn M., Link J., Stern R., Heikkilä M.J., Ritala M. // *ECS J. Solid State Sci. Technol.* 2018. Vol. 7. N 5. P. 287. doi 10.1149/2.0021806jss
5. James C., Xu R., Jursich G., Takoudis C.G. // *J. Undergrad. Res. Un. Illinois Chicago.* 2012. Vol. 5. N 1. P. 1. doi 10.5210/jur.v5i1.7505
6. Мальгин А.А., Антипов В.В., Кочеткова А.С., Буймистрюк Г.Я. // *ЖПХ.* 2018. Т. 91. Вып. 1. С. 17; *Malygin A.A., Antipov V.V., Kochetkova A.S., Buimistryuk G.Y.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2018. Vol. 91. N 1. P. 12. doi 10.1134/S1070427218010032
7. Соснов Е.А., Малков А.А., Мальгин А.А. // *ЖПХ.* 2021. Т. 94. Вып. 8. С. 967; *Sosnov E.A., Malkov A.A., Malygin A.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2021. Vol. 94. N 8. P. 1022. doi 10.1134/S1070427221080024
8. Мальгин А.А. // *Рос. нанотехнол.* 2007. Т. 2. Вып. 3–4. С. 87.
9. Oviroh P.O., Akbarzadeh R., Pan D., Coetzee R.A.M., Jen T.C. // *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2019. Vol. 20. N 1. P. 465. doi 10.1080/14686996.2019.1599694
10. Chen Z., Prud'homme N., Wang B., Ribot P., Ji V. // *Surf. Coat. Technol.* 2013. Vol. 218. P. 7.
11. Torres-Huerta A.M., Dominguez-Crespo M.A., Onofre-Bustamante E., Flores-Vela A. // *J. Mater. Sci.* 2011. Vol. 47 N 5. P. 2300.
12. Jones A.C., Aspinall H.C., Chalker P.R., Potter R.J., Manning T.D., Loo Y.F., O'Kane R., Gaskell J.M., Smith L.M. // *Chem. Vapor Depos.*, 2006. Vol. 12. N 2–3. P. 83. doi 10.1002/cvde.200500023
13. Nakajima A., Kidera T., Ishii H., Yokoyama S. // *Appl. Phys. Lett.* 2002. Vol. 81. N 15. P. 2824. doi 10.1063/1.1510584
14. Matero R., Ritala M., Leskelä M., Jones A.C., Williams P.A., Bickley J.F., Steiner A., Leedham T.J., Davies H.O. // *J. Non-Cryst. Solids.* 2002. Vol. 303. N 1. P. 24. doi 10.1016/S0022-3093(02)00959-6
15. Cameron M.A., George S.M. // *Thin Solid Films.* 1999. Vol. 348. N 1–2. P. 90. doi 10.1016/S0040-6090(99)00022-X
16. Burlison D.J., Roberts J.T., Gladfelter W.L., Campbell S.A., Smith R.C. // *Chem. Mater.* 2002. Vol. 14. N 3. P. 1269. doi 10.1021/cm0107629
17. Hausmann D.M., Kim E., Becker J., Gordon R.J. // *Chem. Mater.* 2002. Vol. 14. N 10. P. 4350. doi 10.1021/cm020357x
18. Kim Y., Koo J., Han J., Choi S., Jeon H., Park C.G. // *J. Appl. Phys.* 2002. Vol. 92. N 9. P. 5443. doi 10.1063/1.1513196
19. Kröger-Laukkanen M., Peussa M., Leskelä M., Niinistö L. // *Appl. Surf. Sci.* 2001. Vol. 183. N 3–4. P. 290. doi 10.1016/S0169-4332(01)00573-6
20. Niinistö J., Putkonen M., Niinistö L. // *J. Appl. Phys.* 2004. Vol. 95. N 1. P. 84. doi 10.1063/1.1630696
21. Copel M., Gribelyuk M., Gusev E. // *Appl. Phys. Lett.* 2000. Vol. 76. N 4. P. 436. doi 10.1063/1.12577
22. Kukli K., Ritala M., Leskelä M. // *J. Appl. Phys.* 2002. Vol. 92. N 4. P. 1833. doi 10.1063/1.1493657
23. Kytökiivi A., Lakomaa E.L., Root A., Österholm H., Jacobs J.P., Brongersma H.H. // *Langmuir.* 1997. Vol. 13. N 10. P. 2717. doi 10.1021/la961085d
24. Kytökiivi A., Lakomaa E.L., Root A. // *Langmuir.* 1996. Vol. 12. N 18. P. 4395. doi 10.1021/la960198u
25. Bradley D.C., Wardlaw W. // *J. Chem. Soc.* 1951. P. 280.
26. Merck Database. <https://www.sigmaaldrich.com/AL/en/product/aldrich/560030>
27. Антипов В.В., Беляев А.П., Мальгин А.А., Рубец В.П., Соснов Е.А. // *ЖПХ.* 2008. Т. 81. Вып. 12. С. 1937; *Antipov V.V., Belyaev A.P., Malygin A.A., Rubets V.P., Sosnov E.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* Vol. 81. N 12. P. 2051. doi 10.1134/S107042720812001X
28. Химическая энциклопедия / Под ред. И.Л. Кнунянца. М.: Советская энциклопедия, 1990. Т. 2. С. 761.

# Surface Morphology of Various Matrixes with Zirconium Oxide Coatings Synthetized by Alternating Pulsing of Zirconium(IV) *tert*-Butoxide and Water Vapors Treatment of the Surface

A. V. Moskalev<sup>a,\*</sup>, V. V. Antipov<sup>a</sup>, A. S. Tsipanova<sup>a</sup>, and A. A. Malygin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*

*\*e-mail: alexmosk2015@gmail.com*

Received September 17, 2023; revised March 26, 2024; accepted April 1, 2024

Zirconium oxide coatings of various thicknesses were synthesized on the surface of plates of monocrystalline silicon and borosilicate glass by alternating pulsing of zirconium(IV) *tert*-butoxide and water vapors treatment. The effect of the matrix type and the coating thickness on surface morphology of the samples was investigated using atomic force microscopy. The concentrations of zirconium in the synthesis products were determined by X-ray spectral microanalysis and the growth constant of the zirconium oxide film on silicon was evaluated. Assumptions are made about the influence of the type of the matrix on the structure of the surface of the zirconium oxide layer.

**Keywords:** zirconium oxide coating, energy-dispersive X-ray spectroscopy, monocrystalline silicon, glass, sapphire fibers, atomic force microscopy

# УГЛЕРОДНЫЕ НАНОТОЧКИ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ (ОБЗОР)

© 2024 г. Е. А. Карпушкин<sup>1,\*</sup>, Е. С. Харочкина<sup>1</sup>, Л. И. Лопатина<sup>1</sup>, В. Г. Сергеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: eukarr@gmail.com

Поступило в редакцию 23 декабря 2023 г.

После доработки 26 января 2024 г.

Принято к печати 25 февраля 2024 г.

Углеродные наноточки – особый класс наночастиц размером от 1 нм, состоящих в основном из углерода и обладающих выраженными флуоресцентными свойствами. Они были открыты 20 лет назад и с тех пор нашли многочисленные применения в качестве флуоресцентных сенсоров, фотокатализаторов, флуоресцентных чернил и др., что привело к бурному развитию методов их получения и изучения. В данном обзоре рассмотрены современные представления о синтезе, выделении, оптических свойствах и применении углеродных наноточек. Сформулированы основные направления дальнейших исследований в этой области.

**Ключевые слова:** углеродные наночастицы, гидротермальный синтез, лимонная кислота, мочевины, допирование, флуоресценция

**DOI:** 10.31857/S0044460X24010122, **EDN:** HKKICK

1. Введение	136
2. Терминология в области углеродных точек	137
3. Получение углеродных точек	138
4. Очистка и разделение углеродных точек	142
5. Оптические свойства углеродных точек	145
6. Допирование углеродных точек гетероатомами	150
7. Механизм взаимодействия мочевины и аминов с лимонной кислотой	154
8. Применение углеродных точек	158
9. Заключение	159

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Углеродные материалы давно привлекают внимание исследователей благодаря доступности и легкости получения, многообразию структуры, возможности дополнительной функционализации и, следовательно, интересным практически важным свойствам. Например, хорошо известны применения активированных углей в качестве эффективных сорбентов для удаления примесей и концентрирования целевых компонентов из растворов; углеродных нанотрубок в качестве проводящей и армирующей добавки к полимерным материалам; различных форм

углерода как носителей каталитически активных наночастиц и так далее.

Около 20 лет назад при очистке одностенных углеродных нанотрубок была выделена новая форма углерода, которая за сходство свойств с полупроводниковыми квантовыми точками получила название «углеродные квантовые точки» (УКТ) [1]. Исследование их структуры показало, что это наночастицы углерода (размер до 2 нм), которые благодаря своей электронной структуре обладают интенсивной флуоресценцией в видимой области электромагнитного спектра при возбуждении ультрафиолетом. Впоследствии подобные материалы

были получены пиролизом или гидротермальной обработкой различных органических веществ, включая сложные природные смеси. Они обладают интенсивной флуоресценцией, чувствительной к присутствию в окружающем растворе органических молекул и ионов тяжелых металлов, а наличие на их поверхности полярных функциональных групп обеспечивает их агрегативную устойчивость в водных дисперсиях и биологических средах. Благодаря низкой токсичности они оказались привлекательными для разработки различных сенсоров, в том числе и для *in vivo* биомедицинской диагностики [2–4].

Легкость получения и многообразие свойств в сочетании с новизной описанных объектов привели к взрывному росту числа публикаций, посвященных синтезу и изучению свойств УКТ. Так, на момент написания этой статьи запрос «carbon quantum dots» в поисковой системе Google Scholar возвращает около 80 тыс. документов (в среднем почти 10 публикаций ежедневно с момента открытия УКТ). Однако подавляющее большинство публикаций представляют собой слабо систематизированные работы, сравнение и воспроизведение результатов которых затруднено неоднородностью исходных материалов (особенно в случае природных объектов), а также тем, что процедуры выделения и очистки не всегда аккуратно документированы. В литературе практически отсутствует информация о выходе УКТ при синтезе; основное внимание исследователей привлекают оптические и сенсорные свойства образующихся продуктов. Изучение УКТ классическими методами затруднено: их исключительно малый размер не позволяет использовать весь арсенал физико-химических методов, а большое количество атомов в каждой частице (наночастица углерода радиусом 1 нм содержит около 400 атомов) делают малоприменимыми и методы органического анализа.

Дополнительным методическим затруднением, связанным с изучением УКТ, является то, что по отношению к ранее изученным неорганическим полупроводниковым материалам «квантовыми точками» принято называть объекты, электронные и оптические свойства которых определяются эффектами квантового ограничения (quantum confinement) и поэтому зависят от размера [5]. В большинстве работ, упоминающих УКТ как объект исследования, этот факт не доказывается. Более

того, иногда характерные для «истинных» УКТ оптические свойства обнаруживаются и у более крупных углеродных частиц, образующихся в аналогичных условиях. В связи с этим наряду с термином «углеродные квантовые точки» используется также название «углеродные (нано)точки». В нескольких недавних работах были высказаны сомнения, что в сравнительно мягких условиях гидротермальной обработки действительно могут образовываться наночастицы с углеродным ядром нанометрового размера, а наблюдаемые флуоресцентные свойства были связаны с наличием полициклических ароматических молекул [6–8].

В данном обзоре рассмотрены основные особенности получения, свойства и применения этих интересных наноразмерных объектов. Особое внимание уделено неоднозначностям терминологии, а также сложностям изучения УКТ и интерпретации полученных результатов. При обсуждении результатов, изложенных в оригинальных работах, числовые величины и их погрешности (если они имеются) приводятся в данном обзоре без дополнительного округления, непосредственно как они даны в источнике.

## 2. ТЕРМИНОЛОГИЯ В ОБЛАСТИ УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК

В 2004 г. Хи с соавторами сообщили, что при выделении одностенных углеродных нанотрубок из сажи дугового разряда была обнаружена фракция ультрамалых наночастиц углерода (1–2 нм), обладающая интенсивной флуоресценцией в видимой области при возбуждении ультрафиолетовым излучением (длина волны возбуждения  $\lambda_{ex}$  365 нм) [1]. Аналогичный продукт был получен двумя годами позже в работе Sun с соавторами методом лазерной абляции углеродной мишени на основе графита [9]. Именно в этой работе применительно к таким ультрамалым углеродным наночастицам было употреблено название «Quantum-Sized Carbon Dots» (углеродные квантовые точки, УКТ). В 2010 г. Pan с соавторами получили похожие объекты путем гидротермальной обработки окисленного графена [10]. Несмотря на несколько более крупные латеральные размеры (10–15 нм при толщине 1–2 нм), эти наночастицы, названные авторами «Graphene Quantum Dots» (графеновые квантовые точки,

ГКТ), обладали выраженной флуоресценцией, максимальная интенсивность которой наблюдалась при  $\lambda_{ex}$  320 нм.

Именно эти три работы считаются пионерскими, заложившими основы целого направления исследований в области ультрамалых углеродных наночастиц («углеродных точек», УТ) – наноразмерных материалов, состоящих преимущественно из углерода, имеющих по крайней мере в одном измерении размер менее 10 нм и обладающих флуоресцентными свойствами. УТ состоят из атомов углерода в  $sp^2$ - или  $sp^3$ -гибридном состоянии, а также кислород- или азотсодержащих функциональных групп. Основываясь на полученной в дальнейшем информации, было предложено выделить несколько подгрупп УТ: графеновые квантовые точки (ГКТ), углеродные наноточки (УНТ) и полимерные точки (ПТ) [11]. ГКТ состоят из одного или нескольких слоев графена, функционализированных по краям листов. Они анизотропны: их латеральные размеры существенно превышают толщину. УНТ имеют сферическую форму и, в свою очередь, делятся на углеродные наночастицы (УНЧ) (частицы с аморфным ядром) и углеродные квантовые точки (УКТ) (с кристаллическим ядром). ПТ представляют собой агрегированные или сшитые частицы, полученные из линейных полимеров или мономеров. Кроме того, ПТ могут образовываться в результате самоорганизации углеродных ядер и полимерных цепей.

Описанная выше классификация схематична и не включает углеродные частицы крупнее 10 нм, которые, тем не менее, могут обладать флуоресцентными свойствами. В работах [12–14] была предложена упрощенная терминология, основанная на методе выделения из смеси продуктов синтеза:

- диализат – низкомолекулярная фракция продукта, отделяемая от него диализом через мембрану с порогом отсечения 500–1000 Да;
- углеродные микрочастицы (УМЧ) – грубодисперсная фракция продукта, отделяемая от него фильтрованием (фильтр с размером пор 0.22 мкм) и/или центрифугированием;
- углеродные наночастицы (УНЧ) – высокодисперсная фракция продукта, получаемая после отделения диализата и УМЧ. Включает наночастицы размером до 200–300 нм, в том числе и наночастицы ультрамалого размера, традиционно называемые УТ.

Эта классификация позволяет идентифицировать соответствующий продукт по методу его выделения из реакционной смеси, без необходимости проводить структурные исследования.

### 3. ПОЛУЧЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК

Методы получения УТ можно разделить на две группы: «сверху вниз» (разрушение более крупных углеродных материалов) и «снизу вверх» (синтез из низкомолекулярных органических веществ или полимеров). Многочисленные вариации описанных ниже методов в разной степени успешно решают основные задачи синтеза УТ: получение продуктов с контролируемым размером, структурой ядра и составом поверхностных функциональных групп, так как именно от этих параметров зависят оптические свойства УТ и их устойчивость (в коллоидном и химическом смысле).

Подходы «сверху вниз» включают обработку в дуговом разряде, лазерную абляцию, химическое и электрохимическое окисление или эксфолиацию и ультразвуковую обработку.

Именно обработкой в дуговом разряде были получены УКТ в первой работе, сообщившей об этих новых объектах [1]. В настоящее время этот метод практически не используется, так как сопряжен с большими затратами энергии.

**Лазерная абляция** – удаление вещества с поверхности лазерным импульсом – обеспечивает высокую скорость получения, малый размер частиц и низкую полидисперсность. Проведение этого процесса в подходящем растворителе приводит к дисперсии наночастиц. Основными параметрами, которые позволяют управлять свойствами продукта, являются природа прекурсора и растворителя, а также мощность и длина волны лазера. В качестве примера приведем синтез УКТ, описанный в работе [15]. Прекурсором служил порошок графита с размером частиц 2 мкм; его суспензию в полиэтиленгликоле (ММ 200) облучали лазером (длина волны 1064 нм, мощность 6 МВт/см<sup>2</sup>) в течение 2 ч. В результате был получен продукт, обладающий интенсивной флуоресценцией при  $\lambda_{ex}$  365 нм. Средний размер частиц с алмазоподобной структурой составил 3.2 нм. Отмечается, что аналогичная обработка суспензии графита в воде привела к образованию структурно схожего продукта, не обладающего, однако, флуорес-

центными свойствами. Способность флуоресцировать проявилась у продукта лазерной абляции в воде только после продолжительного (72 ч) кипячения в растворе хлорной кислоты в присутствии полиэтиленгликоля. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что присутствие полимера либо непосредственно на стадии абляции, либо при последующей обработке пассивирует поверхность, стабилизируя электронные состояния, отвечающие за флуоресценцию.

К аналогичным выводам пришли и авторы работы [16], изучая абляцию наночастиц углерода размером около 50 нм. 0.02 г наноуглеродного материала диспергировали в 50 мл этанола, ацетона или воды. После обработки ультразвуком 4 мл суспензии облучали импульсным Nd:YAG лазером (длина волны второй гармоники 532 нм, частота 30 Гц, длина импульса 8 нс, мощность импульса 198 мДж) в течение 30 мин, после чего суспензию центрифугировали. Супернатант содержал УКТ размером 10–15 нм с аморфной оболочкой и многослойным графитоподобным ядром. Только УКТ, полученные абляцией в органических растворителях, обладали флуоресценцией (наиболее сильная флуоресценция наблюдалась при  $\lambda_{\text{ex}}$  380–400 нм). Отмечается, что интенсивность флуоресценции продукта зависит от продолжительности абляции и мощности лазерного импульса.

**Химическое и электрохимическое окисление (эксфолиация).** Сильные окисляющие кислоты способны карбонизовать органические молекулы до углеродистых материалов, которые можно разрушить на более мелкие фрагменты путем контролируемого окисления. Например, дегидратация углеводов (глюкоза, сахароза или крахмал) под действием концентрированной серной кислоты приводит к образованию углеродистого продукта, содержащего карбонильные и сульфоновые функциональные группы, но не способного к флуоресценции [17]. Его кипячение в концентрированной азотной кислоте (12 ч) сопровождалось уменьшением среднего размера частиц до примерно 5 нм и появлением слабой флуоресценции. Дальнейшая обработка 4,7,10-триокса-1,13-тридекандиамином привела к увеличению квантового выхода флуоресценции более чем на порядок (с 1 до 13%). При этом электрокинетический потенциал частиц, который до пассивации составлял

–37.3 мВ, изменился до +3.46 мВ, что объяснялось превращением карбоксильных групп в амидные.

Один из типичных примеров электрохимического окисления, сопряженного с эксфолиацией, описан в работе [18]. В качестве прекурсора были использованы многостенные углеродные нанотрубки, а электрохимический синтез был осуществлен в фоновом электролите (0.1 моль/л перхлората тетрабутиламмония в ацетонитриле) при циклировании потенциала от –2.0 до 2.0 В и скорости его развертки 0.5 В/с. В процессе циклирования в раствор выделялись продукты, обладающие флуоресцентными свойствами; они были очищены диализом. Квантовый выход флуоресценции продукта ( $\lambda_{\text{ex}}$  340 нм) составил 6.4%; диаметр сферических частиц  $2.8 \pm 0.5$  нм; было обнаружено графитовое ядро. Авторы предположили, что в процессе циклирования потенциала катионы тетрабутиламмония интеркалировали между графеновыми слоями углеродных нанотрубок, что приводило к их разлому в дефектных областях и эксфолиации ГКТ.

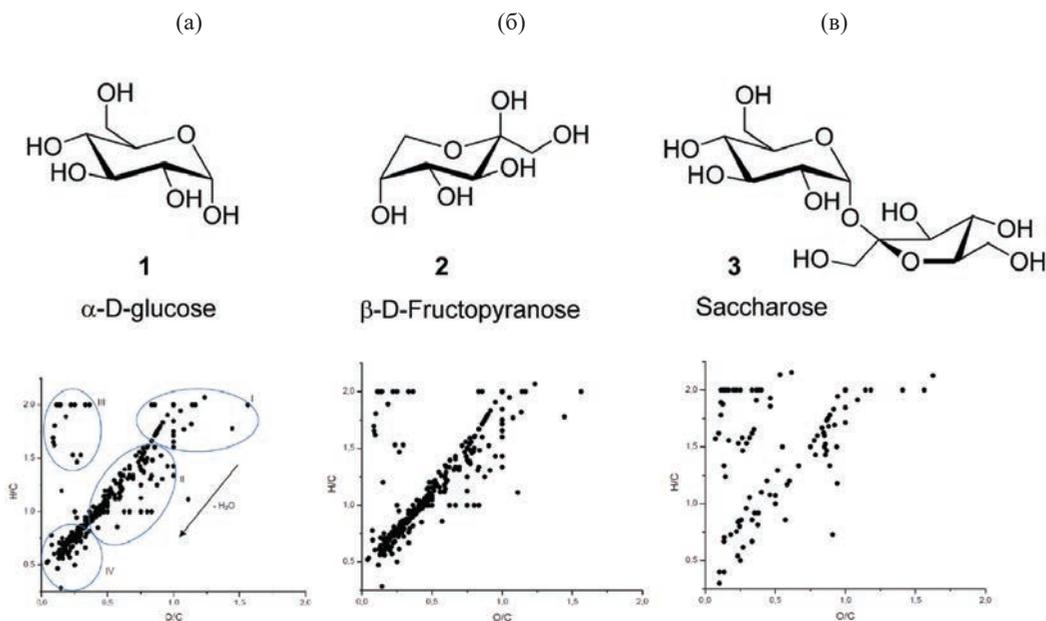
**Ультразвуковая обработка** чаще всего применяется для получения ГКТ. Например, в работе [19] описана ультразвуковая обработка (12 ч) графена, окисленного смесью  $\text{HNO}_3$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при комнатной температуре. Последующий отжиг ( $350^\circ\text{C}$ ), редиспергирование в воде, фильтрование и диализ привели к получению ГКТ с интересными оптическими и фотокаталитическими свойствами.

Несмотря на сравнительную простоту реализации, описанные методы синтеза УТ «сверху вниз» больше подходят для лабораторных работ, чем для промышленного применения. Поэтому в последние годы большой интерес вызывают подходы «снизу вверх», благодаря возможности точного контроля состава прекурсоров, а также простоте и удобству используемого оборудования. Среди подходов «снизу вверх» выделяют пиролиз, микроволновой нагрев и сольвотермальную обработку.

**Пиролиз** (термическое разложение и/или карбонизация) углеродсодержащих прекурсоров привлекает внимание благодаря простоте реализации, сравнительно малой продолжительности процесса и легкости масштабирования. Основными факторами, позволяющими управлять свойствами полученных УТ, являются температура реакции, продолжительность термообработки и состав реакционной смеси

[20]. В качестве примеров можно привести синтез азотсодержащих ГКТ путем прямой карбонизации этилендиаминтетрауксусной кислоты при 260–280°C с последующим высокотемпературным пиролизом [21] или пиролиз смеси лимонной кислоты и мочевины с образованием ряда низкомолекулярных продуктов и флуоресцентных УТ [22]. Основным недостатком пиролиза является низкая селективность процесса. Например, было показано, что пиролиз глюкозы, фруктозы, сахарозы и других простейших углеводов приводит к образованию нескольких десятков идентифицируемых продуктов [23]. На рис. 1 приведены диаграммы ван Кревелена продуктов пиролиза глюкозы, фруктозы и сахарозы, идентифицированных по масс-спектрам высокого разрешения (каждая точка на диаграмме соответствует индивидуальному продукту). Из представленных данных видно, что пиролиз даже индивидуального низкомолекулярного вещества может приводить к образованию десятков продуктов различного строения. Дальнейшие неселективные химические превращения, приводящие к образованию УТ, также дают набор продуктов, неоднородных по массе (размеру), строению и составу.

**Микроволновое облучение** (воздействие электромагнитного излучения с длиной волны от 1 мм до 1 м, которое приводит к гомогенному нагреву реакционной смеси и ускоряет многие реакции), рассматривается как быстрый и недорогой метод синтеза УТ. Например, люминесцентные УКТ были получены при микроволновом облучении (500 Вт, 2–5 мин) с использованием глюкозы, фруктозы и других углеводов в качестве источника углерода и водного раствора полиэтиленгликоля (ММ 200) в качестве реакционной среды [24]. Полученные УТ обладают зеленой флуоресценцией (максимальная интенсивность при  $\lambda_{\text{ex}}$  360 нм), а их диаметр несколько увеличивается с увеличением времени обработки ( $2.75 \pm 0.45$  нм при 5 мин облучения и  $3.65 \pm 0.6$  нм при 10 мин облучения). В работе [25] синтез УКТ был осуществлен пиролизом смеси лимонной кислоты с различными аминами под действием микроволнового облучения. Амины, особенно первичные, выполняли двойную функцию: прекурсора для N-допирования УКТ и пассивирующей поверхность агента, повышающего интенсивность фотолюминесценции. Квантовый выход значительно увеличивался с уве-



**Рис. 1.** Двумерные диаграммы ван Кревелена (зависимость мольного отношения N/C от мольного отношения O/C) для (а) 284 сигналов продуктов пиролиза глюкозы, (б) 113 сигналов продукта пиролиза фруктозы и (в) 158 сигналов продуктов пиролиза сахарозы. Воспроизведено из [23].

личением содержания азота в УКТ, достигая 30.2% при использовании 1,2-этилендиамина.

**Гидротермальная/сольвотермальная обработка** рассматривается как недорогой и экологичный способ получения новых углеродных материалов из различных прекурсоров, состоящий в нагревании водного (гидротермальный способ) или неводного (сольвотермальный способ) раствора органического прекурсора в герметичном реакторе при температуре выше температуры кипения раствора при нормальном давлении (для водных растворов обычно используется нагрев до 150–250°C). Например, описаны способы получения УКТ путем гидро- или сольвотермальной обработки индивидуальных низкомолекулярных веществ (глюкоза [26], другие углеводы и аскорбиновая кислота [27], *o*-фенилендиамин [28]), их смесей (лимонная кислота + этилендиамин [29], цитрат аммония + мочевины [30]), полимерных прекурсоров (хитозан [31], полиакриламид [32], желатин [33]) и сложных природных объектов (банановый сок [34], измельченный острый перец [35]).

Сольвотермальный синтез во многом схож с микроволновым облучением реакционной смеси. Основным параметром, позволяющим управлять глубиной протекания и скоростью химических реакций, в случае микроволнового облучения является мощность излучения, а в случае сольвотермальной обработки – температура реактора. Микроволновая обработка больше подходит для небольших объемов раствора (до 50 мл), тогда как сольвотермальный синтез можно производить в реакторах объемом до нескольких литров. Как правило, продолжительность микроволнового синтеза составляет минуты или десятки минут, а в случае сольвотермальной обработки синтез может продолжаться до нескольких суток. В силу простоты и доступности оборудования, именно гидро/сольвотермальный способ синтеза УТ на сегодняшний день наиболее широко используется в лабораторной практике.

Все вышеописанные методы синтеза УТ сопряжены с интенсивным термическим (пиролиз, сольвотермальная и микроволновая обработка, дуговой разряд), химическим (окислительная эксфолиация) или механическим (ультразвуковая обработка) воздействием, поэтому при синтезе УТ

параллельно протекают различные химические реакции, некоторые из которых являются необратимыми и подчиняются не термодинамическому, а кинетическому контролю.

Большинство работ в области синтеза УТ можно отнести к выполненным по методу проб и ошибок. Попытки же систематической разработки синтеза УТ условно можно разделить на две группы. Принцип работ первой группы («механистические») заключается в определении ключевых химических реакций и изучении закономерностей их протекания обычными методами физической органической химии.

В качестве примера приведем работу [36], в которой были изучены кинетика первых стадий гидротермальной обработки глюкозы и фруктозы. Было обнаружено, что одним из ключевых интермедиатов процесса является 5-гидроксиметилфурфурол, кинетические закономерности образования и распада которого позволили объяснить влияние длительности гидротермальной обработки на конечные характеристики продуктов (УТ и углеродных микросфер). Кроме того, были зафиксированы и другие низкомолекулярные интермедиаты (например, акриловая и муравьиная кислоты), вовлеченные, наряду с 5-гидроксиметилфурфуролом, в дальнейшую конденсацию с образованием УТ. Другие низкомолекулярные продукты (например, молочная кислота) инертны по отношению к конденсации и сохраняются в реакционной смеси на протяжении всей гидротермальной обработки. Исследования, подобные [36], позволяют объяснить некоторые закономерности гидротермальной обработки целой группы соединений (низкомолекулярные углеводы).

Другим примером механистического подхода к изучению синтеза УТ служит работа [37], в которой методом компьютерного моделирования были исследованы начальные стадии взаимодействия лимонной кислоты с *o*-фенилендиамином. Анализ наиболее энергетически выгодных конфигураций возможных продуктов показал, что при синтезе УКТ из лимонной кислоты присоединение новых кольцевых фрагментов к растущему нанографеновому центру приводит к появлению карбонильных групп на краях листа и карбоксильных групп в его внутренней части. Даже начальные стадии такого процесса сопровождаются образованием разветвленных структур, состоящих из групп  $\text{CH}_2\text{COOH}$

на краях листа. Наоборот, при образовании УКТ из *o*-фенилендиамина предпочтительным оказалось образование плоских нанографеновых структур. Было также рассмотрено окисление первоначально образованного нанографена под действием перегретой воды, приводящее к появлению гидроксильных групп во внутренней части конденсированных ароматических фрагментов.

Механистические исследования синтеза УТ, несомненно, полезны как для объяснения известных из эксперимента закономерностей, так и для предсказания влияния на процесс дополнительных факторов. Однако, механистические рассмотрения пока ограничены сравнительно небольшими молекулами, то есть ранними стадиями синтеза УТ, что затрудняет непосредственное использование полученных результатов в практике.

В работах второй группы получение УТ рассматривается как «черный ящик», при этом различные факторы («переменные» процесса) включаются в математическую модель, описывающую их влияние на результат (целевую переменную, «отклик» процесса). На основании построенной модели можно предсказать, как следует модифицировать условия синтеза УТ для изменения отклика в благоприятную сторону (увеличить выход продукта, повысить квантовый выход его флуоресценции, усилить сенсорный отклик и т. п.). Например, мы использовали факторный дизайн эксперимента, построение линейных моделей и анализ поверхностей отклика для изучения гидротермальных превращений глюкозы [12]. Было показано, что увеличению выхода растворимой фракции продукта (УТ) способствует уменьшение концентрации прекурсора, а также повышение температуры и длительности процесса; в то же время, увеличение длительности гидротермальной обработки в нейтральной и щелочной среде повышает выход нерастворимых продуктов (углеродных микрочастиц).

Другим примером рассмотрения синтеза УКТ как «черного ящика» может служить работа [38], в которой длины волн и цвет флуоресценции УКТ на основе лимонной кислоты и мочевины или этилендиамина были предсказаны исходя из условий их получения с использованием современных подходов машинного обучения. Метаанализ 407 примеров из оригинальных работ выявил ключевые факторы,

влияющие на цвет флуоресценции УТ: способ синтеза, природа растворителя, способ очистки, состав прекурсоров. Дополнительное рассмотрение температуры и продолжительности синтеза позволило более точно предсказывать длину волны эмиссии, причем для УТ разного типа предпочтительными оказались разные подходы машинного обучения: регрессионные модели для УТ с синей или зеленой эмиссией и искусственные нейронные сети для УТ с красной эмиссией. Выработанная гибридная модель позволила предсказывать длину волны эмиссии УТ со средней абсолютной ошибкой 27 нм.

Исследования по методу «черного ящика» предпочтительны по сравнению с «механистическим» изучением синтеза, так как позволяют анализировать практически значимые закономерности этого сложного процесса, абстрагируясь от деталей механизма и упрощая решение утилитарных задач, связанных с направленным получением УТ с заданными свойствами. В то же время, что типично для задач анализа больших массивов данных, такие исследования позволяют выявить лишь «статистические» закономерности, которым может не подчиняться отдельно взятая экспериментальная работа.

Наиболее перспективен гибридный подход, когда первоначальный отбор признаков, потенциально влияющих на результат синтеза УТ, выполняется на основании пилотных экспериментов, компьютерного моделирования модельных реакций или исходя из общих представлений органической и физической химии, а систематическое влияние совместно действующих параметров синтеза анализируется с использованием методов дизайна эксперимента, статистического анализа и глубокого обучения. Наконец, для интерпретации полученных статистическими методами результатов и оценки их применимости для конкретной системы разумно вновь вернуться к классическим экспериментальным подходам.

#### 4. ОЧИСТКА И РАЗДЕЛЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК

Как было указано в предыдущем разделе, механизм образования УТ включает сложный набор последовательных и параллельных реакций, поэтому структура получаемых продуктов не может быть предсказана только исходя из представлений классической органической химии. Еще более важным

(с практической точки зрения) следствием сложности протекающих физико-химических процессов является неоднородность продукта. В результате гидротермальной обработки углеводов может образовываться широкий спектр продуктов, включая низкомолекулярные соединения, углеродные точки и наночастицы, а также более крупные углеродные микросферы [12, 39–41]. В связи с этим, выделение и очистка УТ являются, наряду с непосредственно синтезом, наиболее важными этапами их получения, хотя лишь в части опубликованных работ соответствующие процедуры ясно документированы. Даже при наличии исчерпывающей информации отсутствие общепринятых стандартных протоколов очистки затрудняет сравнение данных из разных источников. Так, в работе [42] отмечается, что на нынешнем этапе развития исследований в области УТ использование неочищенных или недостаточно очищенных продуктов для интерпретации механизмов их образования и генерации флуоресценции приводит к искажению данных, при этом возникает больше новых вопросов, чем получается ответов.

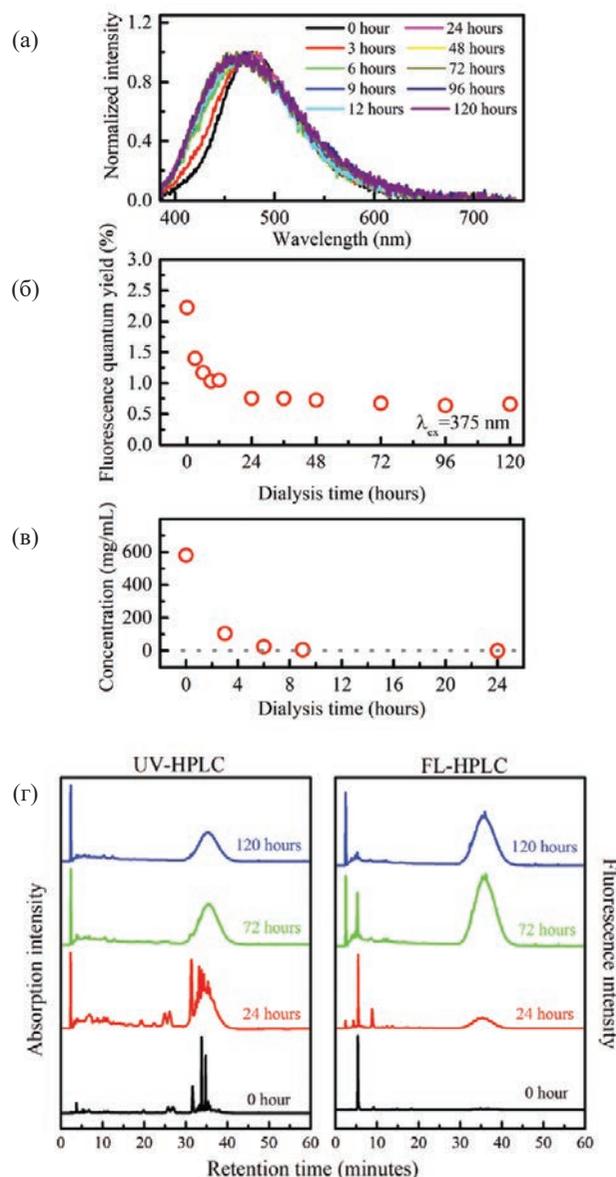
Для очистки УТ от примесей применяют фильтрование, центрифугирование, диализ, электрофорез и хроматографию.

**Фильтрование** – быстрый и удобный способ отделения от образца грубодисперсных примесей (микрочастиц и их агрегатов). Размер отделяемой фракции определяется размером пор фильтра; в лабораторной практике чаще всего используются фильтры с порами размером 0.22 или 0.45 мкм. Таким образом, после фильтрования образец может включать низкомолекулярные вещества и УТ.

**Диализ** с использованием полупроницаемой мембраны применяется для отделения УТ от низкомолекулярных примесей. Порог отсекаемых типичных коммерческих мембран (500–14000 Да) соответствует размеру задерживаемых частиц 1–10 нм [43], поэтому для выделения УТ предпочтительны мембраны с наименьшим порогом отсекаемых. Отмечается [44], что диализ неэффективен для фракционирования УТ по размеру.

В работе [42] был изучен процесс диализа УКТ, полученных микроволновой обработкой раствора лимонной кислоты. Было показано, что в процессе диализа наблюдается постепенный сдвиг максимума спектра испускания с 479 до 464 нм, при этом кван-

товый выход флуоресценции образца закономерно снижается с 2.2 до 0.6%, а концентрация образца резко падает с 580 до менее 1 мг/мл (рис. 2). Одновременно с этим хроматограммы продукта становятся более бедными, что свидетельствует об отделении



**Рис. 2.** Спектры испускания (а), квантовый выход флуоресценции (б) и концентрация (в) продукта микроволновой обработки лимонной кислоты в зависимости от продолжительности диализа, а также хроматограммы соответствующих продуктов (г), зарегистрированные по ультрафиолетовому поглощению (UV-HPLC) и флуоресценции (FL-HPLC). Воспроизведено из [42].

от образца низкомолекулярных примесей. Исходя из полученных результатов, был сделан ряд важных выводов. Во-первых, для достижения постоянной концентрации и квантового выхода флуоресценции понадобилось 24 ч диализа против дистиллированной воды (при соотношении объемов фаз 200:1 и замене внешнего раствора на свежую порцию каждые 3 ч, что соответствовало 5 циклам диализа), хотя изменения в форме хроматограмм наблюдались вплоть до 120 ч диализа (25 циклов). Во-вторых, исключительно резкое снижение концентрации очищенного образца по сравнению с исходной смесью показало, что основными продуктами микроволновой обработки водного раствора лимонной кислоты являются исходные вещества и низкомолекулярные примеси, то есть выход УКТ в синтезе крайне мал. Тем не менее, дополнительное разделение (высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ) очищенного продукта показало, что он состоит из трех фракций, различающихся спектрами поглощения, чувствительностью спектров флуоресценции к присутствию ионов ртути(II) и способностью к фотовосстановлению ионов серебра. Кроме того, проведенный авторами анализ литературы показал, что многие опубликованные результаты относятся к недостаточно очищенным УТ, что может привести к неопределенным или неправильным выводам при их обобщении.

При изучении продуктов сольвотермальной обработки смесей лимонной кислоты с мочевиной или тиомочевиной [13, 14] мы также продемонстрировали, что выход УТ не превышает 1% в расчете на загрузку прекурсоров, диализ смесей продуктов через мембрану с порогом отсека 500–1000 Да приводит к заметному уменьшению квантового выхода флуоресценции (с 6–20 до 1–3%) и заметному сдвигу максимума полосы флуоресценции (до 25 нм в красную область спектра).

**Центрифугирование** (седиментация в поле центробежных сил) также может использоваться для отделения грубодисперсных примесей от образца УТ. Из-за малого размера самих УТ, а также их сравнительно небольшой плотности, отделение УТ центрифугированием в виде осадка малоэффективно. Тем не менее, описано [45] применение центрифугирования в градиенте плотности (последовательно нанесенные растворы сахарозы различной концентрации) для отделения УКТ от низкомолекулярных примесей.

При этом были выделены два слоя, содержащие УКТ с различными флуоресцентными свойствами (синяя и зеленая флуоресценция). Отметим, что работа [45] является одним из немногих примеров конденсационного получения УКТ без нагревания (ультразвуковая обработка раствора сахарозы в присутствии 5 моль/л гидроксида натрия), в которой наличие наночастиц в продукте было непосредственно подтверждено методами просвечивающей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа и спектроскопии комбинационного рассеяния.

Центрифугирование в градиенте плотности может быть неэффективным для образцов, полученных в органическом растворителе, из-за коагуляции УТ при переносе в водную фазу [44]. Кроме того, препаративное применение этого подхода ограничено необходимостью дополнительной очистки полученных фракций от низкомолекулярных веществ, создающих градиент плотности. Таким образом, этот метод может использоваться в основном для качественного аналитического фракционирования УТ.

**Высокоэффективная жидкостная хроматография**, в противоположность описанным выше методам разделения, может быть использована для фракционирования образца УТ по составу и/или размеру частиц. Чаще всего применяют обращенно-фазовую ВЭЖХ; в этом варианте подвижная фаза более полярна по сравнению со стационарной, и разделение основано на гидрофобных взаимодействиях между молекулами образца и лигандами на хроматографическом носителе. Например, в обсужденной выше работе [42] ВЭЖХ была использована для контроля полноты диализа по исчезновению пиков примесей на хроматограмме, а ВЭЖХ очищенного образца УТ позволила выделить три фракции продукта, различных по оптическим и химическим свойствам.

В качестве другого примера можно привести работу [46], в которой методом ВЭЖХ были изучены продукты пиролиза лимонной кислоты и мочевины при различных соотношениях компонентов в исходной смеси. Было показано, что УТ состоят из нескольких фракций, различающихся полярностью частиц, которая, в свою очередь, определяется соотношением amino- и карбоксильных групп на их поверхности. Отметим, что перед ВЭЖХ-анализом образец УТ был очищен классической колоночной хроматографией на силикагеле.

Несмотря на то, что ВЭЖХ обладает большей производительностью по сравнению с классическими вариантами хроматографии, объем наносимой пробы не превышает 100 мкл, что не позволяет рассматривать этот метод как препаративный для получения большого количества УТ. Кроме того, после выделения требуется дополнительная очистка от элюента (выпаривание или диализ), а в случае диализа – последующее концентрирование образца. Таким образом, ВЭЖХ является скорее аналитическим, чем препаративным методом фракционирования УТ.

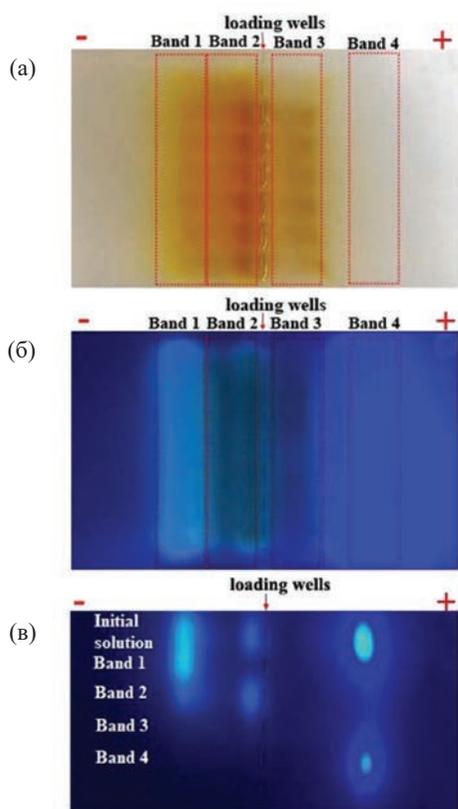
Аналогичные соображения относятся и к **электрофоретическому разделению** УТ (как правило, в варианте гель-электрофореза). Именно этот метод был использован для обнаружения и установления

типа нового нанокуглеродного материала в пионерской работе Ху с соавторами [1]. В работе [47] гель-электрофорез был использован для разделения и последующего экстракционного препаративного выделения фракций продуктов взаимодействия лимонной кислоты с этилендиамином в гидротермальных условиях. Были выделены четыре характерных типа продуктов (рис. 3), количество которых оказалось достаточным для изучения их люминесцентных свойств и установления структуры методами спектроскопии ЯМР. Тем не менее, гель-электрофорез вряд ли можно рассматривать как метод препаративного фракционирования больших количеств УТ.

Таким образом, анализ литературы, посвященной методам выделения и разделения УТ, приводит к выводу о том, что тщательная очистка таких объектов, независимо от способа их получения, является необходимым условием получения воспроизводимых результатов, подходящих для последующего сравнительного внутри- и межлабораторного анализа. В случае использования в работе не очищенных или не полностью очищенных УТ полученные результаты могут быть существенно искажены (в первую очередь, в сторону искусственного завышения квантового выхода флуоресценции из-за присутствия низкомолекулярных примесей или завышения синтетического выхода УТ из-за присутствия не обладающей флуоресцентными свойствами коллоидной фракции). Наиболее удобными в препаративном отношении методами выделения УТ являются диализ (для отделения низкомолекулярных примесей) и фильтрование (в сочетании с центрифугированием) для отделения грубодисперсной фракции продукта. Методы гель-электрофореза и ВЭЖХ информативны и удобны для детального анализа отдельных образцов, однако их использование в препаративном варианте или для анализа свойств больших серий продуктов может оказаться неоправданно трудоемким.

## 5. ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК

Именно оптические (и, в частности, флуоресцентные) свойства УТ наиболее интересны как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения; не случайно наличие флуоресцентных свойств рассматривается как групповой признак, выделяющий УТ среди углеродных материалов. Несмотря на то,



**Рис. 3.** Электрофоретическое разделение продукта гидротермальной обработки смеси лимонной кислоты с этилендиамином, визуализация в естественном свете (а) и при освещении ультрафиолетовой лампой (б, в): хроматограммы исходной смеси с обозначенными полосами, содержащими различные продукты (а, б) и исходной смеси и выделенных фракций (в). Воспроизведено из [47].

что в последние годы появился ряд обобщающих работ, посвященных механизму флуоресценции УТ [11, 48–51], задача направленного получения УТ с заданными оптическими свойствами далека от разрешения.

Несмотря на разнообразие структуры УТ, все они обычно обнаруживают сильные полосы поглощения в УФ диапазоне (230–320 нм), длинноволновое плечо которых находится в видимой области спектра и обуславливает желто-коричневую окраску дисперсий УТ. Поглощение в области 230–250 нм относится к  $\pi$ - $\pi^*$  электронным переходам ароматических C–C связей в ядре, тогда как полоса поглощения в области 300–350 нм (часто проявляющаяся как плечо) относится к  $n$ - $\pi^*$  переходам карбонильных или других функциональных групп [48]. Поверхностные функциональные (кислород-, азотсодержащие и др.) группы могут приводить к появлению и других полос поглощения в УФ и видимой областях спектра.

Спектры эмиссии УТ почти симметричны в шкале длин волн, с широкими полосами испускания, которые характеризуются относительно большими величинами стоксова сдвига, а положение полосы испускания зависит от длины волны возбуждения. Эти особенности объясняются неоднородностью УТ по размеру частиц, природе излучающих ловушек и количеству поверхностных функциональных групп [11].

Одной из главных характеристик флуоресценции УТ, отражающей ее эффективность, является квантовый выход  $\Phi_f$ , отношение количества испускаемых фотонов  $N_{em}$  к числу поглощенных фотонов  $N_{abs}$ :

$$\Phi_f(\lambda_{ex}) = N_{em}/N_{abs},$$

где  $\lambda_{ex}$  – длина волны возбуждения флуоресценции. Значения  $\Phi_f$ , определенные для первых полученных УТ, редко превышали 1%, но в последующих работах было показано, что пассивация или модификация поверхности может резко увеличить эффективность флуоресценции [52].

Корректное определение величины  $\Phi_f$  УТ сопряжено с рядом трудностей. При изучении УТ, недостаточно хорошо очищенных от побочных продуктов их синтеза, определенные экспериментально величины  $\Phi_f$  могут быть как существенно занижены (из-за присутствия крупных рассеиваю-

щих частиц, не способных к флуоресценции), так и сильно завышены (из-за присутствия низкомолекулярных флуорофоров, побочных продуктов синтеза УТ). Неполная очистка УТ приводит к завышению  $\Phi_f$  до 4–7 раз [13, 14, 42]. Нельзя исключать, что обсуждаемые в некоторых работах исключительно высокие  $\Phi_f$  (до 40–80%, см. табл. 1 в обзоре [53]) связаны именно с неполной очисткой УТ от примесей. Даже для тщательно очищенных образцов УТ при определении  $\Phi_f$  наиболее распространенным методом сравнения интенсивностей флуоресценции исследуемого и стандартного образцов [54, 55] полученные результаты могут быть искажены влиянием вторичного поглощения, самотушения и поляризации [56].

Обычно флуоресценция УТ сопровождается испусканием в синей или зеленой области спектра, хотя некоторые виды УТ проявляют и свойства более длинноволновой эмиссии [57–59]. На сегодняшний день наиболее подробно рассмотрены следующие механизмы флуоресценции УТ: (а) эффект квантового ограничения (quantum confinement effect) сопряженных  $\pi$ -доменов ГКТ и углеродного ядра УКТ; (б) особые поверхностные состояния, определяемые функциональными группами УНТ, непосредственно связанными с углеродным ядром (а также соответствующие краевые состояния в случае анизометричных ГКТ); (в) молекулярные состояния, в которых излучение исходит непосредственно от органических флуорофоров, связанных с поверхностью или внутренней частью наночастицы; (г) испускание, усиленное сшивкой (crosslink-enhanced emission), связанное с ограничением подвижности флуорофоров в ПТ из-за наличия сшивок между полимерными цепями [11, 60]. Эти механизмы можно обобщить схемой, приведенной на рис. 4.

**Эмиссия, определяемая квантовыми ограничениями** (квантоворазмерный эффект, эмиссия ядра), связана с малым размером наночастиц (обычно размер УТ не превышает 10 нм, что сопоставимо с диапазоном квантовых размеров). В рамках данного механизма флуоресценция УТ возникает посредством излучательной рекомбинации электронов и дырок в ядре, в результате  $\pi$ - $\pi^*$ -переходов  $sp^2$ -кластеров. Основным фактором, контролирующим эффект квантового ограничения, является размер  $sp^2$ -доменов

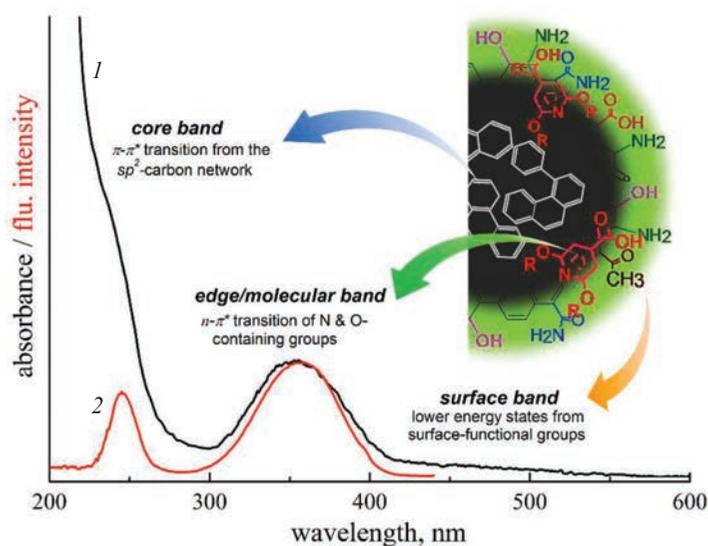


Рис. 4. Схема возможных механизмов флуоресценции УТ, соответствующие структурные фрагменты и спектры поглощения (1) и возбуждения флуоресценции (2). Воспроизведено из [60].

(или кристаллического ядра), хотя и общий размер частиц, по-видимому, влияет на флуоресценцию [51].

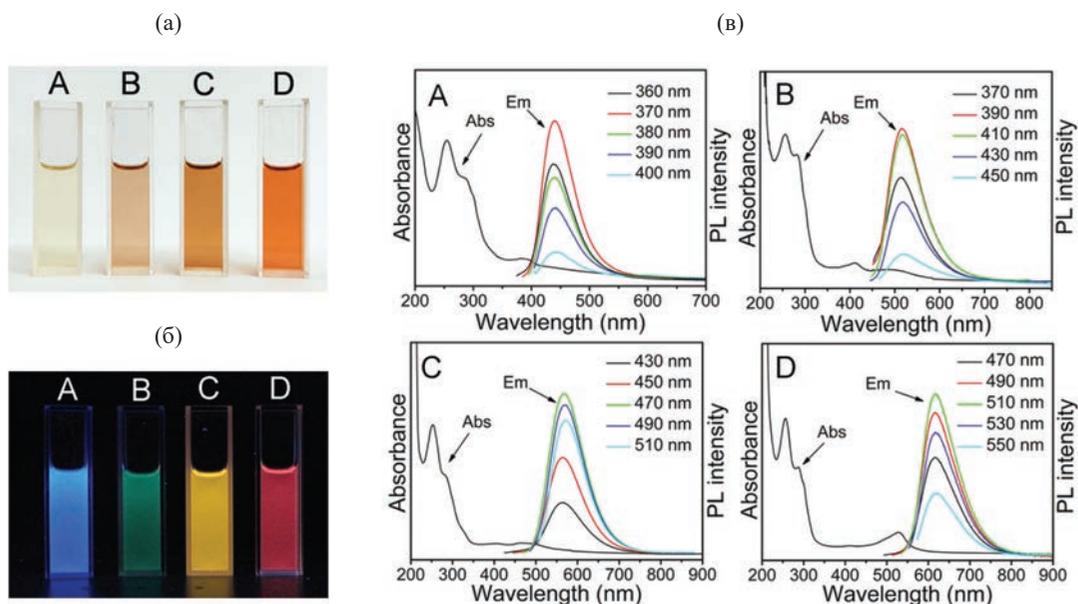
Приведенное выше объяснение подтверждено серией теоретических расчетов и экспериментальных исследований. Например, в работе [61] методом микроволнового синтеза были получены УКТ из яблочной кислоты и этилендиамина; последующее разделение на силикагелевой колонке позволило получить фракции УКТ размером  $6.2 \pm 2.0$ ,  $9.2 \pm 1.7$  и  $15.6 \pm 6.0$  нм, для которых была определена закономерно изменяющаяся ширина запрещенной зоны 2.97, 2.91 и 2.21 эВ соответственно. Уменьшение ширины запрещенной зоны приводило к закономерному красному сдвигу длин волн возбуждения и испускания.

В работе [62] синтезированы УКТ на основе лимонной кислоты и 2,3- или 1,5-диаминонафталина. В зависимости от времени сольвотермальной обработки в этаноле были получены УКТ со средним размером 1.95, 2.41, 3.78, 4.90 и 6.68 нм, которые демонстрировали синюю, зеленую, желтую, оранжевую и красную флуоресценцию, соответственно, при возбуждении ультрафиолетовым светом ( $\lambda_{\text{ex}}$  365 нм), причем наблюдаемые различия стоксова сдвига хорошо согласовывались с различием энергии высшей занятой (ВЗМО) и низшей свободной (НСМО) молекулярных орбиталей.

Следует отметить, что получение узких фракций УТ является сложной экспериментальной задачей. В связи с этим, концепция квантового ограничения редко обсуждается как единственный механизм флуоресценции в современных работах, но она часто привлекается для объяснения экспериментальных данных в сочетании с другими механизмами флуоресценции.

**Поверхностные состояния.** Флуоресцентные свойства УТ не определяются исключительно размером частиц, но зависят также от природы и концентрации поверхностных групп. Поверхностные состояния УТ определяются гибридизацией углеродных атомов ядра и функциональных групп, связанных с ним [63]. Экспериментальные данные показывают, что присутствие кислород- и азотсодержащих функциональных групп на поверхности, а также допирование гетероатомами (N, P, S, Cl, B) может увеличивать плотность ловушек фотовозбужденных электронов, что, в свою очередь, усиливает флуоресцентные свойства УТ [50].

Доказательство определяющего влияния поверхностных состояний на флуоресценцию представлено в работе [64], в которой методом гидротермального синтеза были получены УКТ на основе мочевины и фенилендиамина; полученный продукт был очищен колоночной хроматографией на силикагеле. Выде-



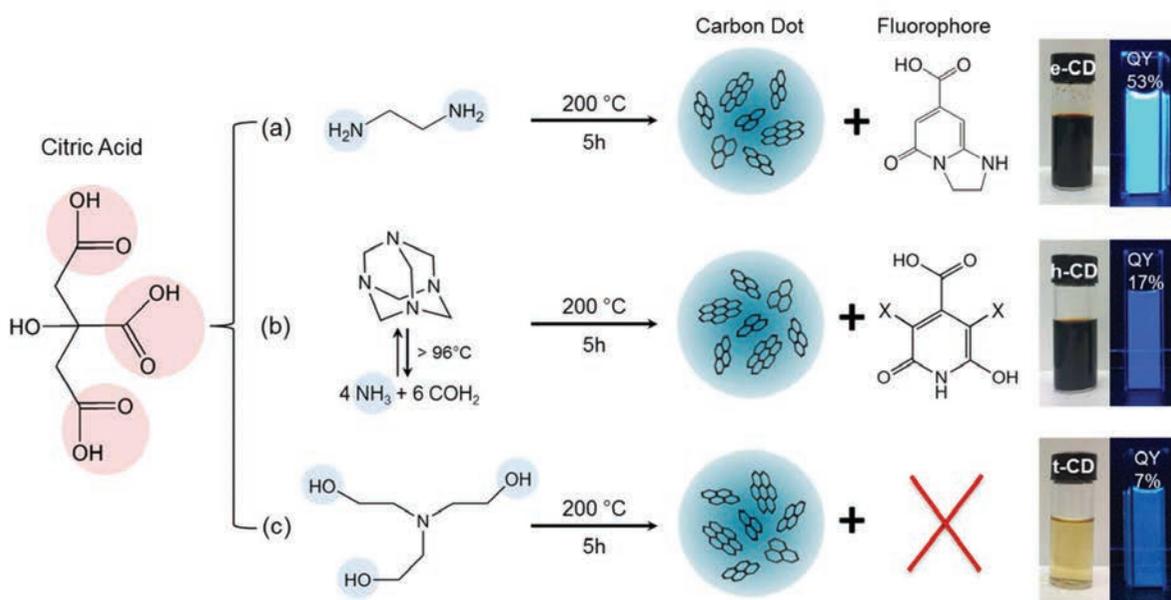
**Рис. 5.** Фотографии образцов А–D (УКТ на основе лимонной кислоты и фенилендиамин) в естественном (а) и УФ (б) освещении, спектры поглощения (Abs) и испускания (Em) при различных значениях  $\lambda_{\text{ex}}$  (нм) соответствующих образцов (в). Воспроизведено из [64].

ленные фракции УКТ демонстрировали яркую и стабильную люминесценцию с различной длиной волны испускания при возбуждении УФ излучением ( $\lambda_{\text{ex}}$  365 нм) (рис. 5). Размер (средний диаметр 2.6 нм с широким распределением) и структура ядра (графит; межплоскостное расстояние 0.21 нм) полученных фракций УКТ были идентичны, а изменение флуоресцентных свойств (сужение запрещенной зоны, которому соответствовало постепенное смещение максимума в спектре испускания с 440 до 625 нм) сопровождалось изменением степени окисления поверхностных групп (по данным рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии РФЭС): уменьшением содержания С–С и С=C связей и увеличением содержания связей С–О, С–О и особенно СООН. Таким образом, флуоресцентные свойства полученных УКТ определяются именно состоянием поверхности, а не размером частиц или структурой ядра. Отметим также, что положение полосы испускания выделенных фракций УКТ не зависело от длины волны возбуждения (рис. 5), а квантовый выход флуоресценции достигал 26%.

**Молекулярные состояния.** Этот механизм описывает флуоресцентные свойства УТ, проявляющиеся благодаря различным «флуоресцентным

молекулярным фрагментам», которые могут быть адсорбированы на поверхности УТ либо ковалентно соединены с ней [49, 51]. В отличие от описанных выше поверхностных состояний, «молекулярные фрагменты» и сами по себе способны к флуоресценции (хотя присоединение к наночастице и/или агрегация на ее поверхности могут менять их оптические свойства по сравнению со свободным флуорофором).

К настоящему времени этот механизм наиболее детально изучен для производных лимонной кислоты и различных прекурсоров ряда аминов. Например, в работе [65] путем гидротермальной обработки смесей лимонной кислоты с тремя различными аминами (этилендиамин, гексаметилентетрамин и триэтанолламин) были получены три вида УКТ (рис. 6). Анализ состава и строения УКТ показал, что в случае первичного амина (этилендиамин) и третичного амина, при нагревании разлагающегося с образованием аммиака (гексаметилентетрамин), полученные продукты характеризовались высоким квантовым выходом флуоресценции, а их оптические свойства были обусловлены присутствием производных цитразиновой кислоты (молекулярного флуорофора класса пиридинов). В то же время обра-

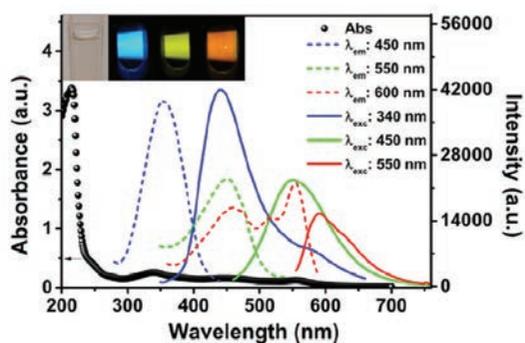


**Рис. 6.** Условия синтеза УТ на основе лимонной кислоты и различных аминов; предполагаемая структура молекулярного флуорофора, ответственного за флуоресценцию УТ; внешний вид образцов в естественном и УФ освещении. Воспроизведено из [65].

зование этого флуорофора в случае триэтаноламина невозможно, и полученные УКТ показали более низкий квантовый выход.

В работе [66] было изучено влияние продолжительности (от 8.6 до 11.4 ч) и температуры синтеза (от 160 до 200°C) на свойства УКТ, полученных сольвотермальной обработкой лимонной кислоты и мочевины в ДМФА (1 г : 0.5 г : 10 мл). В электронных спектрах полученных образцов проявлялись три характерные полосы поглощения, с максимумами около 340, 450 и 550 нм. Более подробно был изучен образец, полученный при температуре 166°C и продолжительности синтеза 11.4 ч. В нем были обнаружены наночастицы со средним диаметром 5.4 нм, с графитоподобным ядром. По данным ИК спектроскопии сделан вывод о присутствии в образце гидроксильных, карбоксильных, амидных и аминогрупп, а также сопряженных полиароматических фрагментов. Оптические свойства полученного образца УКТ проиллюстрированы на рис. 7. Полосы поглощения при 215 и 340 нм были отнесены к  $\pi$ - $\pi^*$  переходам  $\pi$ -электронной системы (графитовое ядро) и  $n$ - $\pi^*$ -переходам связей C=O и C=N (поверхностные состояния), соответственно, а полосы поглощения при 450 и 550 нм объяснялись

присутствием флуоресцентных молекулярных фрагментов. При возбуждении светом с длиной волны 340, 450 и 550 нм в спектрах испускания наблюдались полосы с максимумами при 450, 550 и 600 нм, соответственно. Таким образом, был сделан вывод о присутствии в образце углеродных точек и флуоресцентных молекул.



**Рис. 7.** Спектры поглощения (точки), возбуждения (пунктирные линии) и испускания (сплошные линии) суспензии образца УКТ (0.01 мг/мл); врезка: (слева направо) вид образца в естественном освещении и при облучении светом с длиной волны 340, 450 и 550 нм. Воспроизведено из [66].

Кроме того, в работе [66] обнаружено влияние pH на спектральные свойства полученных УКТ. В кислых средах интенсивность флуоресценции при 550 нм (длина волны возбуждения 450 нм) снижается по сравнению с основными средами. Этот эффект может объясняться либо подавлением агрегации УКТ благодаря ионизации карбоксильных групп в щелочной среде, либо участием в соответствующем электронном переходе флуорофоров, включающих депротонированную форму карбоксильной и/или аминогруппы. Кроме того, положение максимума испускания также зависело от кислотности среды: около 575 нм при pH 6–11 и около 560 нм при pH 12.

## 6. ДОПИРОВАНИЕ УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК ГЕТЕРОАТОМАМИ

Помимо углерода, кислорода и водорода, присутствующих в УТ независимо от природы прекурсоров и метода синтеза, они могут содержать и атомы других элементов. Допирование гетероатомами заметно изменяет фотофизические свойства УТ [67]. Рассмотрим кратко характерные примеры, описывающие синтез УТ, допированных бором, фтором, азотом, серой, фосфором и некоторыми из этих элементов одновременно (совместное допирование) в связи с их флуоресцентными свойствами.

**Допирование бором** описано в литературе как один из способов повышения квантового выхода УТ. Известны следующие примеры синтеза В-допированных УТ с использованием различных борсодержащих прекурсоров: сольвотермальная обработка трибромида бора и гидрохинона в ацетоне (2 ч, 200°C; получены УКТ с  $\lambda_{em,max}$  368 нм и  $\Phi_f$  14.8%) [68]; микроволновое нагревание водного раствора лимонной кислоты, мочевины и борной кислоты (700 Вт, 2 мин;  $\lambda_{ex}$  350 нм,  $\lambda_{em,max}$  450 нм,  $\Phi_f$  10–15%) [69]; гидротермальная обработка смесей аскорбиновой кислоты с борной кислотой, боргидридом натрия или боратом натрия (7 ч, 200°C;  $\lambda_{ex}$  365 нм,  $\lambda_{em,max}$  445–460 нм,  $\Phi_f$  2.1–5.4%) [70]; гидротермальная обработка фенилборной кислоты (10 ч, 200°C;  $\lambda_{ex}$  247 нм,  $\lambda_{em,max}$  323 нм,  $\Phi_f$  12%) [71]. Перечисленные примеры показывают, что допирование УТ бором обычно приводит к увеличению квантового выхода флуоресценции по сравнению с недопированными аналогами.

**Допирование фтором** пока не нашло широкого применения, хотя некоторые из описанных в литературе примеров весьма интересны. Так, F-допированные УКТ были синтезированы сольвотермальной обработкой винной кислоты и 4,5-дифторбензол-1,2-диамина в этаноле (8 ч, 180°C); для сравнения в аналогичных условиях из винной кислоты и *o*-фенилендиамина были синтезированы недопированные УКТ [72]. Полученные F-допированные УКТ обладали желтой ( $\lambda_{em,max}$  около 550 нм  $\lambda_{ex}$  360–500 нм) или красной ( $\lambda_{em,max}$  около 600 нм при  $\lambda_{ex}$  540–580 нм) флуоресценцией, причем  $\Phi_f$  составил 31 и 14%, соответственно, тогда как недопированные УКТ обнаруживали флуоресценцию с  $\lambda_{em,max}$  при 500 и 550 нм с  $\Phi_f$  28 и 11%, соответственно. Таким образом, допирование фтором приводит к красному сдвигу полос испускания УКТ и незначительному увеличению квантового выхода флуоресценции.

**Допирование фосфором** описано в большем количестве работ по сравнению с F- и В-допированием, что связано с разнообразием доступных прекурсоров и их высокой реакционной способностью. Описано получение P-допированных УКТ при сольвотермальной обработке трибромида фосфора и гидрохинона в ацетоне (1–9 ч, 200°C) [73]. Полученные УКТ обладали синей флуоресценцией с  $\Phi_f$  25.1%, существенно превосходя по этому показателю недопированные УКТ (3.4%). Аналогичный эффект усиления флуоресценции наблюдался для УКТ на основе лимонной кислоты и аминокислот (натриевая соль глицина, L-валина или L-изолейцина), причем допирование фосфором достигалось введением в реакционную смесь дигидрофосфата натрия [74]. Введение фосфора в структуру УКТ приводит к увеличению  $\Phi_f$  до 11.0–19.7% по сравнению с не содержащими фосфор аналогами (3.7–8.9%). Отметим также примеры получения P-допированных УКТ гидротермальной обработкой сахарозы и фосфорной кислоты (5 ч, 200°C; синяя флуоресценция с  $\Phi_f$  21.8%) [75] и микроволновым облучением фитиновой кислоты и этилендиамина в водном растворе (700 Вт, 10 мин;  $\Phi_f$  продукта 21.65%) [76].

Один из первых примеров допирования серой приведен в работе [77], в которой кипячением тиоэблочной кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты были получены УКТ, обладающие синей флуоресценцией с  $\Phi_f$  11.8%. Гидротермальная

обработка цитрата и тиосульфата натрия (160–240°C, 6 ч) приводит к получению УКТ с синей флуоресценцией и необычайно высоким  $\Phi_f$  67% [78] (в данной работе очистка УКТ ограничивалась фильтрованием реакционной смеси, из-за чего квантовый выход был завышен). Действительно, в других имеющихся примерах квантовый выход флуоресценции S-допированных УКТ, как правило, гораздо скромнее: 6–9% (гидротермальная обработка поли-4-стиролсульфоната натрия или сополимера 4-стиролсульфоновой и малеиновой кислот; 200°C, 6 ч [79]), 5.77% (карбонизация сахарозы в присутствии серной кислоты [80]) и 4.4% (гидротермальная обработка витамина B1 и этилендиамина; 200°C, 12 ч [81]).

Примеры **допирования азотом** наиболее многочисленны, благодаря доступности азотсодержащих прекурсоров и их реакционной способности. Более того, N-содержащие УКТ часто упоминаются в литературе как недопированные по сравнению с содержащими серу, фосфор и т. д. [72, 74] Кратко опишем лишь некоторые наиболее характерные примеры N-допирования.

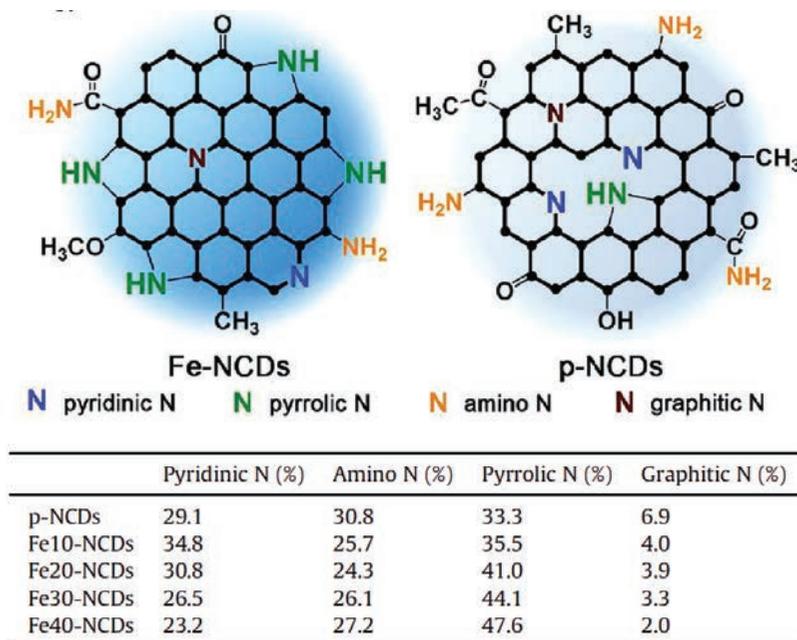
ПТ, обладающие синей флуоресценцией ( $\lambda_{ex}$  365 нм), были получены гидротермальной обработкой травы (3 ч, 150–200°C); N-допирование полученных образцов было доказано методами ИК спектроскопии и РФЭС [82]. Несмотря на то, что очистка ПТ ограничилась центрифугированием для отделения грубодисперсной фракции, квантовый выход флуоресценции был невысок (2–6%). Это исследование интересно тем, что в нем непосредственно продемонстрирован размерный эффект: увеличение температуры синтеза со 150 до 200°C сопровождалось уменьшением размера ПТ с 22 до 2 нм, при этом квантовый выход флуоресценции увеличивался с 2.5 до 6.2%.

Несмотря на то, что обычно N-допирование приводит к усилению флуоресценции, УКТ с очень высоким содержанием азота (18–22%), синтезированные гидротермальным (1 ч, 150°C) и микроволновым методами (600 Вт, 7 мин) из смеси глюкозы и мочевины, обладали  $\Phi_f$  лишь 0.7 и 1%, соответственно [83]. Низкий, по сравнению с другими работами, квантовый выход может быть объяснен тщательной очисткой образца (диализ). Например, сообщается, что N-допированные УКТ, полученные гидротермальной обработкой фолиевой кислоты (2 ч, 150°C),

очистка которых ограничивалась фильтрованием, обладают  $\Phi_f$  23% [84]. В работе [85] описано получение УКТ пиролизом глутаминовой кислоты (5 мин, 200°C) с последующей нейтрализацией гидроксидом натрия (дополнительная очистка не упомянута). Для полученного продукта был определен квантовый выход флуоресценции 28%. Несмотря на то, что в двух последних работах в продуктах синтеза были обнаружены УКТ (средний размер 8 и 5 нм, соответственно), нельзя исключать присутствие в реакционной смеси эффективно флуоресцирующих низкомолекулярных примесей, которые и приводят к завышению квантового выхода.

Следует особо отметить работу [86], в которой УКТ получены гидротермальной обработкой L-гистидина (4 ч, 200°C) в присутствии перхлората железа(III) (0–40 мол.%), после чего продукт синтеза был очищен фильтрованием и диализом. Оказалось, что увеличение концентрации железа(III) в реакционной смеси приводило к закономерному снижению относительного содержания атомов азота в пиридиновых, графитовых и аминных фрагментах, но одновременно увеличивалось содержание пиррольных атомов азота (см. схему строения УКТ и данные по относительному содержанию соответствующих типов атомов азота в продуктах синтеза на рис. 8).

Одновременно с описанными структурными изменениями  $\Phi_f$  закономерно увеличивался с 6.2 до 27.0%. Следует отметить, что усиление флуоресценции не связано с изменением размеров УКТ: наиболее резкое увеличение квантового выхода соответствовало увеличению содержания железа(III) в смеси с 10 до 20 мол.%, тогда как средний размер УКТ (около 4 нм) оставался неизменным вплоть до содержания железа 40 мол.%. Интенсивность флуоресценции УКТ, синтезированных в отсутствие железа(III), не зависела от pH (2–7), тогда как синтез в присутствии перхлората железа(III) приводил к УКТ, флуоресценция которых усиливалась при подкислении смеси, что было объяснено авторами протонированием азотсодержащих фрагментов. Интересно отметить, что наиболее сильная зависимость интенсивности флуоресценции от кислотности среды наблюдалась при содержании железа(III) 10 мол.%, что соответствует промежуточному относительному содержанию различных структурных типов атомов азота (см. таблицу на рис. 8). Это один из немногих примеров работ с тщательно очищенными образцами



**Рис. 8.** Схема строения N-допированных УКТ, иллюстрирующая структурные типы атомов азота и их относительное содержание в зависимости от количества перхлората железа(III) при синтезе. Воспроизведено из [86].

УКТ, в которой показано, что высокий квантовый выход флуоресценции не связан с наличием низкомолекулярных примесей.

Рассмотрим еще две работы, в которых высокий квантовый выход флуоресценции N-допированных УТ, по всей видимости, также не связан с наличием примесей, а обусловлен с тщательным подбором условий синтеза. Так, авторы работы [87] изучили взаимодействие структурно аналогичных органических карбоновых кислот, различающихся количеством карбоксильных групп (гликолевая – 1, яблочная – 2 и лимонная – 3) с мочевиной при мольном соотношении компонентов 1:3 в гидротермальных условиях (1 ч, 250°C, скорость нагрева 10°C/мин); полученные продукты были очищены экстракцией этанолом, удалением растворителя и диализом. Увеличение числа карбоксильных групп в прекурсор приводит к закономерному увеличению содержания азота и снижению содержания кислорода; массовая доля углерода оказывается практически постоянной. Средний размер УКТ (10 нм) в том же ряду не изменялся, но при переходе к более многоосновной лимонной кислоте уменьшалась упорядоченность структуры (увеличивалось соотношение полос D/G в спектрах

комбинационного рассеяния). Оптические свойства выделенных УКТ суммированы на рис. 9 (слева).

Из рис. 9 видно, что увеличение количества карбоксильных групп в прекурсор привело к усилению полос поглощения в видимой области спектра, а также к красному сдвигу полосы испускания ( $\lambda_{\text{ex}}$  365 нм). Одновременно увеличился квантовый выход флуоресценции ( $\Phi_f$  12.9, 32.4 и 54.9% соответственно для гликолевой, яблочной и лимонной кислот). Авторы связали наблюдаемые эффекты с усилением вклада поверхностных состояний УКТ, определяемых поверхностными аминогруппами, в противовес вкладу  $\pi \rightarrow \pi^*$ - и  $n \rightarrow \pi^*$ -переходов, отнесенных к сопряженным ароматическим доменам ядра и поверхностным карбонильным и карбоксильным группам, соответственно.

В работе [29] УКТ были получены взаимодействием лимонной кислоты с различными аминами (этилендиамин, мочевиной, *n*-фенилендиамин, *n*-гептиламин) в гидротермальных условиях. Помимо природы амина, варьировались следующие параметры синтеза: соотношение компонентов, pH раствора (использование в качестве прекурсора лимонной кислоты или цитрата натрия), температура

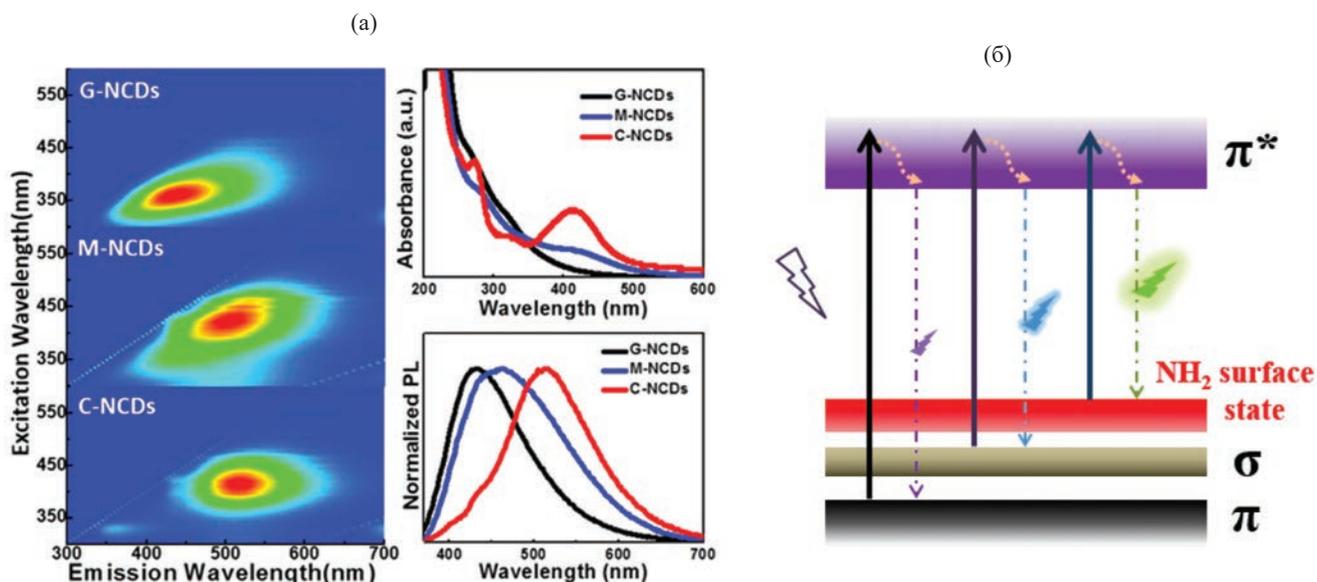


Рис. 9. Оптические свойства УКТ на основе гликолевой (G-NCDs), яблочной (M-NCDs) и лимонной (C-NCDs) кислот (а) и схема строения молекулярных орбиталей этих УКТ (б). Воспроизведено из [87].

синтеза. Наивысший квантовый выход ( $\Phi_f$  80.6%) был достигнут в случае системы лимонная кислота–этилендиамин при соотношении компонентов 1:4 и температуре гидротермальной обработки 200°C. Авторы предложили объяснение наблюдаемых закономерностей на основе схемы конденсации карбоновой кислоты с амином в ПТ, последующая карбонизация которых в гидротермальных условиях приводит к образованию УКТ (рис. 10).

Рассмотрение приведенных примеров показывает, что N-допирование УТ является эффективным способом повышения квантового выхода их флуо-

ресценции и управления другими фотофизическими свойствами (ширина запрещенной зоны, положение полос испускания, чувствительность к рН и др.).

**Совместное допирование УТ.** Интересной возможностью управления свойствами УТ является их совместная модификация несколькими видами гетероатомов одновременно. В рамках данного обзора невозможно рассмотреть все описанные в литературе сочетания гетероатомов, изменяющих свойства УТ [67]. Ограничимся в качестве примера лишь случаем совместного S,N-допирования УТ.

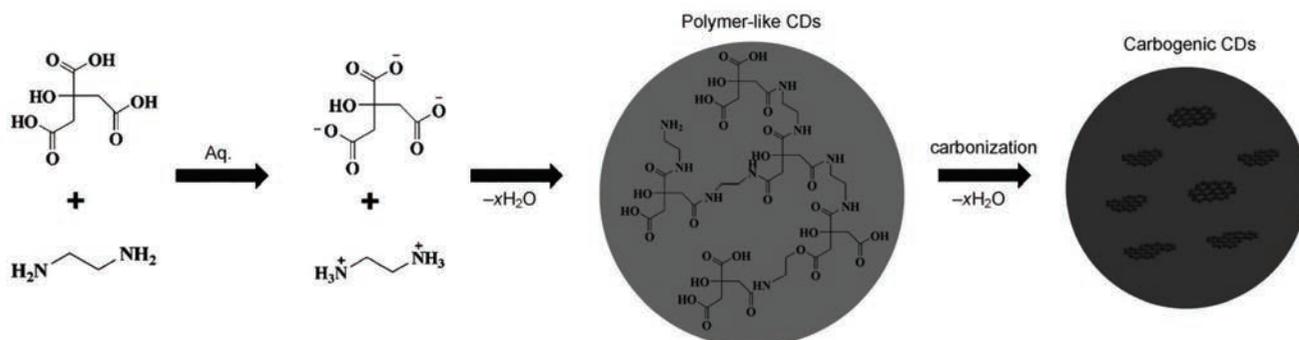


Рис. 10. Схема взаимодействия лимонной кислоты с амином с образованием ПТ и УКТ. Воспроизведено из [29].

В работе [88] S,N-допированные УКТ получены микроволновой обработкой (700 Вт, 5 мин) водного раствора смеси лимонной кислоты, мочевины и тиосульфата натрия. Полученные УКТ были очищены центрифугированием; средний размер частиц после очистки составил около 2.5 нм. УКТ обладали флуоресценцией ( $\Phi_f$  7% при  $\lambda_{ex}$  350 нм,  $\lambda_{em,max}$  444 нм). Гидротермальная обработка (6 ч, 200°C) смеси тиомочевины, мочевины и цитрата натрия позволила получить УКТ размером около 2.5 нм, присутствие азота и серы в которых было доказано методом РФЭС [89]. УКТ, очищенные диализом, обнаруживали выраженный максимум в спектре поглощения при 320 нм, а также флуоресценцию, возбуждаемую светом  $\lambda_{ex}$  311 нм ( $\lambda_{em,max}$  421 нм,  $\Phi_f$  16%).

В некоторых работах указывается, что совместное S,N-допирование может приводить к образованию УКТ с исключительно сильной синей флуоресценцией: например, гидротермальной обработкой  $\alpha$ -липоевой кислоты и этилендиамина (1–19 ч, 250°C;  $\Phi_f$  54.4%) [90]; микроволновой обработкой водного раствора смеси лимонной кислоты и L-цистеина (700 Вт, 40 с;  $\Phi_f$  78%) [91]; сольвотермальной обработкой *m*-фенилендиамина и концентрированной серной кислоты в этаноле (10 ч, 200°C;  $\Phi_f$  43%) [92]. Несмотря на указанное в этих работах применение диализа, полнота очистки УКТ вызывает некоторое сомнение. Например, в последней работе указана продолжительность диализа 24 ч, что недостаточно для исчерпывающей очистки УТ от низкомолекулярных примесей [13, 14, 42].

Интересно отметить также немногочисленные примеры получения УКТ (предположительно, S,N-допированных) на основе лимонной кислоты и тиомочевины: гидротермальной обработкой (160°C, 4 ч [93] или 6 ч [94]). Несмотря на очевидную привлекательность из-за аналогии с более изученной реакцией лимонной кислоты с мочевиной, этот способ пока не получил широкого распространения. Наши исследования показали, что в условиях сольвотермальной обработки смеси лимонной кислоты с тиомочевиной (ДМФА, 160°C, 8 ч) УТ не допируются серой вследствие более низкой реакционной способности тиомочевины по сравнению с мочевиной [14].

Рассмотренные примеры подтверждают, что допирование УТ гетероатомами может придать им

необычные фотофизические и функциональные свойства, интересные для практических приложений. Особый интерес для биомедицинских и фотохимических приложений имеют УТ, флуоресценция которых возбуждается видимым светом (особенно излучающие свет с длиной волны 600–700 нм при длине волны возбуждения около 550 нм, так как именно такое сочетание соответствует диапазону пропускания биологических тканей [95, 96]). Как показано выше при рассмотрении механизмов флуоресценции УТ, такая комбинация возбуждение–испускание характерна для молекулярных состояний УТ. Наиболее общим методом получения подходящих флуорофоров является взаимодействие многоосновных органических кислот (в первую очередь, лимонной или яблочной) с азотсодержащими веществами, такими как мочевина, изомерные фенилендиамины, диэтилен-триамин и др. [57]. Рассмотрим далее имеющиеся в литературе сведения о взаимодействии мочевины и родственных соединений с лимонной кислотой.

## 7. МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ И АМИНОВ С ЛИМОННОЙ КИСЛОТОЙ

Взаимодействие лимонной кислоты с мочевиной, приводящее к образованию УТ, может быть осуществлено в воде и других полярных растворителях (этанол, ДМФА) или без растворителя (пиролиз сухой смеси) [97].

Рассмотрим вначале взаимодействие лимонной кислоты и мочевины при нагревании в отсутствие растворителя. Лимонная кислота в отсутствие мочевины дегидратируется до изомерных аконитовых кислот, а дальнейший пиролиз приводит к циклическим ангидридам аконитовой, цитраконовой и итаконовой кислот [98]. Так как разложение мочевины при пиролизе начинается чуть выше ее температуры плавления (при 150–170°C) [99], дегидратация лимонной кислоты – около 180°C [98], а химические реакции в их смеси начинают наблюдаться уже при 130°C (причем смеси лимонной кислоты с мочевиной состава 4:1–2:1 по массе являются эвтектическими, с температурой плавления 95–100°C) [22], можно предположить, что взаимодействие их функциональных групп протекает легче, чем пиролиз индивидуальных компонентов. Первые стадии реакции заключаются во взаимодействии

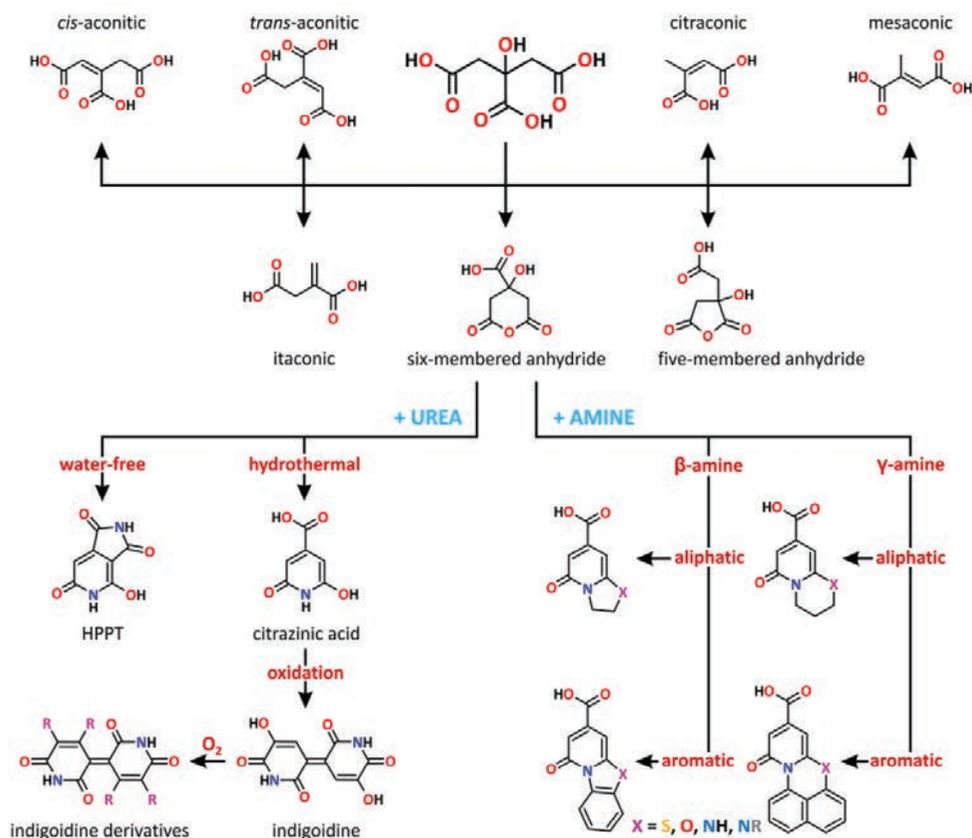


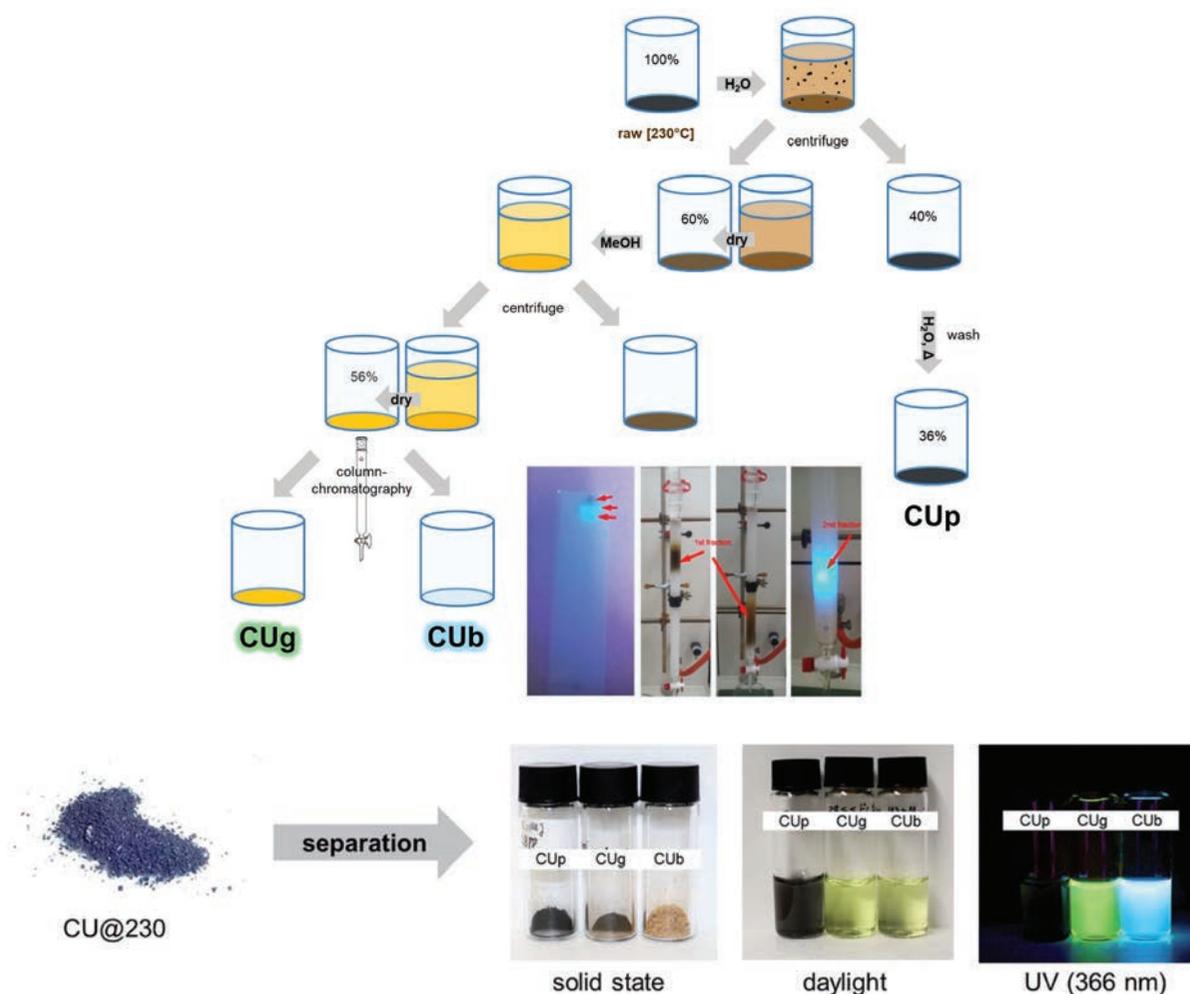
Рис. 11. Основные реакции, протекающие при термолитзе лимонной кислоты и ее смесей с различными азотсодержащими веществами. Воспроизведено из [100].

карбокисльных групп лимонной кислоты с амидными группами мочевины и/или аммиаком и другими аминоксодержащими продуктами, образующимися при пиролизе мочевины [99]. Простейшие реакции, которые могут протекать при нагревании лимонной кислоты и ее смесей с различными азотсодержащими веществами, представлены на рис. 11.

В работе [101], посвященной изучению цитразиновой (2,6-диоксипиридин-4-карбоновой) кислоты, показано, что нагревание смеси лимонной кислоты и мочевины (1:3 по молям) при температуре 155–160°C приводит к образованию амида цитразиновой кислоты с выходом около 25%, а его дальнейший кислотный гидролиз приводит к цитразиновой кислоте. Именно этот структурный фрагмент (и его производные) считается ответственным за молекулярные состояния, обеспечивающие флуоресценцию УТ на основе лимонной кислоты и аминов, возбуждаемой видимым

светом (см. рис. 6, [65]). Интересно, что еще в 1893 г. авторы [101] отмечали, что в продукте пиролиза смеси мочевины и лимонной кислоты после осаждения цитразинамида и его отфильтровывания остается «небольшое количество гуминоподобного вещества, растворимого в сильных щелочах с образованием зеленовато-красного сильно флуоресцирующего раствора».

Изучение продуктов пиролиза смеси лимонной кислоты и мочевины (1:3 по молям) в течение 20 мин показало, что при температуре  $\geq 130^\circ\text{C}$  наблюдается образование желтого продукта, обладающего интенсивной синей флуоресценцией (длина волны возбуждения 365 нм) [22]. Реакционная смесь содержит большое количество исходных веществ (данные ЯМР); их конверсия становится полной лишь при температуре выше 150°C, при этом продукт обладает зеленой флуоресценцией. Только при



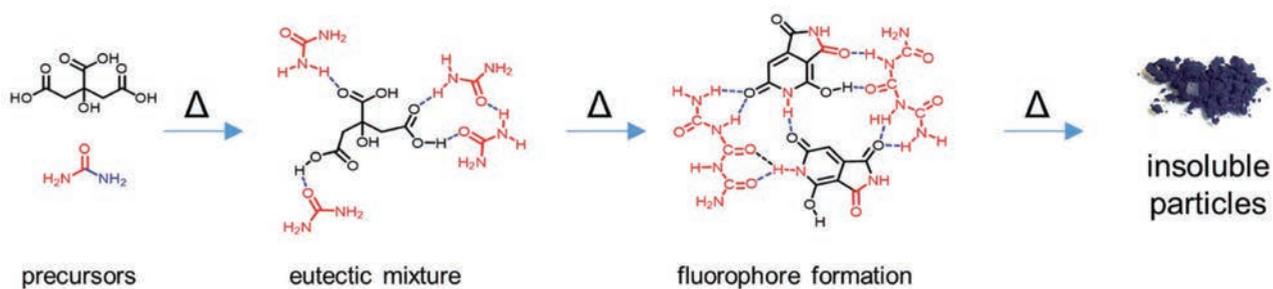
**Рис. 12.** Разделение продуктов взаимодействия лимонной кислоты и мочевины в массе при 230°C и внешний вид выделенных фракций. Воспроизведено из [22].

температуре выше 190°C в реакции образуются коллоидные частицы.

Анализ оптических свойств реакционных смесей после пиролиза показывает, что они содержат не менее трех видов продуктов, характеризующихся полосами поглощения при 250–300 нм (набор полос), 325–335 и 405–410 нм (индивидуальные широкие полосы), а также полосами испускания с  $\lambda_{em,max}$  при 395, 440 и 525 нм. Соотношение этих типов продуктов изменяется в зависимости от температуры; например, нагревание при 230°C приводит к смеси, содержащей все три продукта. Разделение этой смеси осаждением, экстракцией и колоночной хроматографией позволило выделить три продукта:

CUp, CUg и CUb (рис. 12), которые были идентифицированы следующим образом:

- CUg – 4-гидрокси-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3,6(2*H*,5*H*)-трион (НРРТ), эффективный фотостабильный флуорофор ( $\Phi_f$  27% в воде, 70% в метаноле);
- CUb – смесь олигомерных мочевины, производных биурета и меламина, низкая термическая устойчивость которых говорит об их возможном образовании при охлаждении реакционной смеси;
- CUp – черный порошок, после тщательного промывания водой (отделение примеси CUg) не проявляющий флуоресцентных свойств. Его диспергирование в щелочной среде или в основных растворителях (ДМСО, ДМФА) дает окрашенную



**Рис. 13.** Схема взаимодействия лимонной кислоты и мочевины в отсутствие растворителя при нагревании. Воспроизведено из [22].

дисперсию, проявляющую сравнительно слабые флуоресцентные свойства ( $\lambda_{em,max}$  463 нм при  $\lambda_{ex}$  350 нм). В СУр обнаружены наночастицы размером 2–7 нм с графитовым ядром, склонные к агрегации при повышении концентрации; флуоресценция при этом ослабляется. Эти частицы содержат функциональные группы OH, C=O, C–N и C=N, участвующие в образовании сильных водородных связей.

По результатам работы [22] была предложена следующая схема пиролиза смеси мочевины и лимонной кислоты (рис. 13).

К аналогичному выводу относительно природы продуктов взаимодействия лимонной кислоты с мочевиной (1:10 по молям) при нагревании в открытом сосуде пришли и авторы работы [102]. Реакция была проведена при температуре 140°C, то есть в условиях низкой конверсии исходных веществ и без образования коллоидных продуктов по данным [22], но исчерпывающий диализ через мембрану с порогом отсечения 1000 Да позволил выделить, наряду с находящимся в диализате НРРТ, продукт, обладающий аналогичными, но менее выраженными оптическими свойствами (квантовый выход флуоресценции около 6%), не проникающий через поры диализного мешка. Выход этого продукта составил примерно 10% от выхода НРРТ (около 8% от массы исходной смеси прекурсоров). Хроматографический анализ показал, что в нем отсутствуют свободные молекулярные флуорофоры, и он представляет собой смесь крупных «полимерных цепей, полимерных кластеров и углеродных ядер», то есть наночастиц, с которыми соединены флуорофорные фрагменты. Влиянием наночастиц и объясняется некоторое отклонение

свойств полученной коллоидной фракции от свойств индивидуального НРРТ.

В той же работе [102] были проанализированы свойства продуктов обработки смеси лимонной кислоты и мочевины (1:10 по молям) в гидротермальных условиях (4 ч, 160–180°C). В этих условиях соотношение низкомолекулярных и коллоидных продуктов сильно изменилось: выход коллоидной фракции после диализа составил лишь 3% от массы низкомолекулярной фракции (около 2% от массы исходной смеси прекурсоров). Спектральные свойства продуктов оказались близки к цитразиновой кислоте. Высказано предположение, что при проведении процесса в открытом сосуде испарение воды способствует превращению цитразиновой кислоты в НРРТ, а в гидротермальных условиях такое превращение невозможно.

Как отмечалось выше, оптические свойства продуктов термолита смеси лимонной кислоты и мочевины зависят не только от присутствия растворителя, но и от его природы [97, 103, 104]. В недавнем обзоре [100] обобщены имеющиеся в литературе сведения о строении флуорофоров, отвечающих за молекулярные состояния УТ на основе лимонной кислоты и мочевины или различных аминов, а также об условиях их образования.

Источники синей и зеленой флуоресценции УТ наиболее хорошо изучены – это упомянутые выше НРРТ, цитразиновая кислота, ее амид и другие производные 2-пиридона, например 5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-карбоновая кислота (IPCA) и 5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридин-7-карбоновая кислота. Основные неразрешенные вопросы связаны с состоянием

этих флуорофоров (изолированные молекулярные фрагменты или их агрегаты) и их локализацией в образце (молекулы, адсорбированные на поверхности, ковалентно связанные с УТ или включенные в структуру ядра фрагменты). Образование агрегатов за счет стекинга ароматических фрагментов (молекул флуорофора и поверхности УТ) может объяснять некоторые закономерности их флуоресценции, а именно сдвиги полос поглощения и испускания УТ, а также увеличение эффективности флуоресценции по сравнению со свободным молекулярным флуорофором [105]. Вопрос о локализации флуорофорных фрагментов в системе обсуждается в работе [106], в которой при анализе фотофизических свойств УТ на основе лимонной кислоты и мочевины были рассмотрены варианты нахождения хромофорных групп и сделан вывод о том, что синие излучательные центры (цитразиновая кислота) находятся в жесткой матрице (ядре УТ), тогда как зеленые флуорофоры расположены на внешней части УТ. Включение фрагмента цитразиновой кислоты в ядро возможно за счет  $\pi$ - $\pi$  стекинга с зародышем ядра УТ на ранних стадиях синтеза и последующей ковалентной пришивки на поздних стадиях карбонизации.

Механизмы возникновения красной и ИК флуоресценции УТ на основе лимонной кислоты и аминов, как и молекулярная структура соответствующих флуорофоров, менее изучены [100]. Длинноволновые полосы поглощения и испускания наблюдаются лишь в продуктах реакции лимонной кислоты с соединениями, содержащими незамещенные амидные группы. Так, полосы поглощения при длине волны  $>600$  нм наблюдались в образцах, полученных с первичными амидами (мочевина и формамид), полосы поглощения при длине волны  $>500$  нм характерны для продуктов реакций с участием вторичных амидов (*N,N,N'*-триметилмочевина и *N*-метилформамид), а для продуктов реакций третичных амидов (*N,N,N',N'*-тетраметилмочевина и диметилформамид) полосы поглощения при длине волны  $>500$  нм отсутствовали. Следует отметить, что проявление красной флуоресценции УТ зависит от температуры синтеза: повышение температуры реакции между лимонной кислотой и формамидом или мочевиной выше  $260^\circ\text{C}$  приводит к исчезновению полос поглощения при  $>500$  нм, что объясняется разложением молекулярных флуорофоров [6].

Таким образом, во время синтеза *N*-допированных УТ на основе лимонной кислоты молекулярные флуорофоры могут служить зародышами УТ. Как правило, при низких температурах синтеза в продуктах преобладают молекулярные флуорофоры, а повышение температуры приводит к карбонизации. Первоначально образующиеся молекулярные флуорофоры либо частично разлагаются и служат зародышами графитоподобных структур, либо полностью разлагаются и не принимают участия в образовании УТ. Второй сценарий предполагает ковалентное или нековалентное связывание молекулярных флуорофоров с карбонизованными или полимерными продуктами.

## 8. ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ ТОЧЕК

Наличие на поверхности УТ разнообразных функциональных групп обеспечивает возможность их связывания с различными аналитами, включая ионы тяжелых металлов, пестициды, отравляющие вещества и т. д. Изменение состояния поверхностных групп может менять характеристики флуоресценции (положение полосы испускания и/или ее интенсивность). Эти свойства легли в основу применения УТ для качественного и количественного определения различных веществ в растворах и воздухе. Примеры определения ионов тяжелых металлов ( $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  и др.) описаны в обзорах [107, 108], а возможности аналитического определения антибиотиков (тетрациклин, окситетрациклин, ампициллин, хлортетрациклин и др.), лекарственных средств (метотрексат, фосфакол), инсектицидов и пестицидов (дихлофос, грифосат, хлорпирифос), а также других органических веществ (например, трибутилолово, куркумин, тринитротолуол) – в обзорах [109, 110]. Общие механизмы изменения флуоресценции УТ при аналитическом определении (ферстеровский перенос энергии, эффект внутреннего фильтра, фотоиндуцированный перенос электрона, динамическое и статическое тушение) рассмотрены в обзоре [2].

Активно развиваются и другие применения УТ: разработка светоизлучающих диодов, солнечных батарей и фотоэлементов, флуоресцентных чернил для маркирования материалов и защиты от подделок [67, 111]; направленная доставка лекарств и генного материала в клетки, биовизуализация,

тераностика и фотодинамическая терапия [4, 53, 67, 112]; разработка антибактериальных и антиоксидантных агентов [112]; фотокатализ, в том числе для удаления загрязнений и токсичных веществ [3, 113, 114]; разработка электрохимических сенсоров [4]. Эти применения основаны на общих свойствах УТ, таких как способность образовывать стабильные дисперсии в водных средах, нетоксичность, легкость введения дополнительных функциональных групп и, конечно, способность к флуоресценции. Рассмотрим некоторые наиболее интересные примеры таких приложений.

В работе [115] УКТ были получены окислением полиэтиленimina под действием концентрированной азотной кислоты. Оказалось, что их флуоресценция чувствительна к рН окружающей среды, причем отклик на изменение кислотности обратим. При инкубации с клетками HeLa продемонстрировано, что полученные УКТ обладают низкой цитотоксичностью и легко проникают через клеточную мембрану, что позволяет использовать их в качестве зонда для локального определения рН внутриклеточной среды и визуализировать распределение клеток в препарате.

УКТ, полученные пиролизом глицерина в матрице мезопористого оксида кремния, были использованы в качестве носителя противоракового препарата (доксорубина) [116]. Полученные УКТ обладали разной флуоресценцией в зависимости от локализации в клетках HeLa (синяя в цитоплазме и красная в ядре), а собственная флуоресценция доксорубина позволила наблюдать за кинетикой его высвобождения в различных участках клетки *in situ*.

Отжиг наносфер на основе сополимера стирола и глицидилметакрилата при 200, 300 и 400°C в инертной атмосфере привел к получению УКТ, излучающих синий, оранжевый и белый свет, соответственно, при возбуждении ультрафиолетом с одной и той же длиной волны (365 нм), причем квантовый выход флуоресценции достигал 47% [117]. Эти УКТ предлагаются использовать в трехцветных светодиодных устройствах.

Электрохимическая абляция графита с последующим окислением концентрированной азотной кислотой [118] позволила получить УКТ, водная дисперсия которых давала тонкую прочную пленку на поверхности стекла после высушивания. Оказалось, что электропроводность пленки чувствительна к

влажности воздуха, что позволило изготовить простой и надежный датчик для измерения влажности газов. Его чувствительность определяется большой удельной площадью поверхности пленки УКТ.

Интересный пример «многозадачных» УКТ описан в работе [119]. Совместное В,N-допирование в условиях гидротермального синтеза из цитрата натрия, мочевины и борной кислоты привело к образованию УКТ, интенсивность флуоресценции которых оказалась чувствительной к рН, температуре и присутствию ионов железа(II) и железа(III), но не зависящей от присутствия других ионов тяжелых металлов в сопоставимых концентрациях и от ионной силы (до 1 моль/л хлорида натрия). Было продемонстрировано использование полученных УКТ для определения железа в реальных объектах (кровь и фармацевтический препарат).

Интересный пример применения флуоресцентных чернил на основе УКТ, полученных гидротермальной обработкой смеси лимонной кислоты и этилендиамина приведен в работе [120]. Было показано, что изменение температуры синтеза с 200 до 220°C приводит к заметному изменению времени жизни флуоресценции (от 7.9 до 13.2 нс в водной дисперсии и от 4.4 до 6.1–6.6 нс в высушенной пленке), при этом другие спектральные характеристики образцов (длины волн возбуждения и испускания, квантовый выход флуоресценции) не зависят от температуры синтеза. Это позволило разработать методику защиты от подделок, используя матричную печать с двумя независимыми каналами кодирования графической информации: по интенсивности флуоресценции и по времени жизни флуоресценции, что повышает стойкость защиты. Отметим в этой связи, что изменение времени жизни флуоресценции дает также и ценную в фундаментальном отношении информацию о строении УКТ, дополняющую данные других экспериментальных методов [121].

Рассмотрение этих примеров показывает, что благодаря разнообразию состава и структуры, а также оптических и функциональных свойств УТ могут найти широкое применение во многих областях науки и техники.

## 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углеродные точки представляют собой широкий класс разнообразных наноразмерных объектов. Их

общее свойство – эффективная и настраиваемая флуоресценция, а дополнительными преимуществами по сравнению с неорганическими квантовыми точками являются биосовместимость, устойчивость в полярных средах и простота синтеза из различных доступных прекурсоров.

Одним из наиболее интересных применений УТ является селективное определение тяжелых металлов по изменению сигнала флуоресценции. Особый интерес для биомедицинских и фотокаталитических приложений представляют УТ, обладающие красной и инфракрасной флуоресценцией при возбуждении видимым светом. Такие УТ могут быть получены взаимодействием многоосновных органических кислот с азотсодержащими веществами, особенно первичными аминами и амидами. На результат синтеза влияют природа растворителя, температура и продолжительность синтеза, концентрация прекурсоров и другие факторы.

Наиболее перспективным подходом к направленному синтезу УТ с заданными характеристиками является сочетание механистического подхода (изучение модельных реакций, отражающих ключевые стадии получения УТ) и современных методов анализа данных (построение регрессионных моделей и искусственных нейронных сетей). Хотя к настоящему времени накоплен колоссальный объем экспериментальных данных о биологических и фотофизических свойствах УТ, разнообразие методов синтеза и отсутствие унифицированной процедуры выделения и очистки продуктов затрудняют оптимизацию условий получения УТ с заданными характеристиками.

Самым удобным, универсальным и гибким способом получения УТ является сольвотермальный синтез, а для выделения и очистки УТ лучше всего подходят диализ, центрифугирование и фильтрование.

Таким образом, изучение взаимосвязи условий получения и свойств УТ несомненно является актуальной задачей. Для практического применения УТ требуется разработка методик их получения с высоким выходом.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 21-73-20144).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xu X., Ray R., Gu Y., Ploehn H.J., Gearheart L., Raker K., Scrivens W.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. N 40. P. 12736. doi 10.1021/ja040082h
2. Hu J., Sun Y., Aryee A.A., Qu L., Zhang K., Li Z. // *Anal. Chim. Acta.* 2022. Vol. 1209. P. 338885. doi 10.1016/j.aca.2021.338885
3. Facure M.H.M., Schneider R., Mercante L.A., Correa D.S. // *Environ. Sci.: Nano.* 2020. Vol. 7. N 12. P. 3710. doi 10.1039/d0en00787k
4. Mansuriya B.D., Altintas Z. // *Nanomaterials.* 2021. Vol. 11. N 10. P. 2525. doi 10.3390/nano11102525.
5. Cui J., Panfil Y.E., Koley S., Shamalia D., Waiskopf N., Remennik S., Popov I., Oded M., Banin U. // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. N 1. P. 5401. doi 10.1038/s41467-019-13349-1
6. Liang W., Wang P., Mezziani M.J., Ge L., Yang L., Patel A.K., Morgan S.O., Sun, Y.-P. // *Nanoscale Adv.* 2021. Vol. 3. N 14. P. 4186–4195. doi 10.1039/d1na00286d
7. Liang W., Ge L., Hou X., Ren X., Yang L., Bunker C.E., Overton C.M., Wang P., Sun Y.-P. // *C.* 2019. Vol. 5. N 4. P. 70. doi 10.3390/c5040070
8. Essner J.B., Kist J.A., Polo-Parada L., Baker G.A. // *Chem. Mater.* 2018. Vol. 30. N 6. P. 1878. doi 10.1021/acs.chemmater.7b04446
9. Sun Y.-P., Zhou B., Lin Y., Wang W., Fernando K.A.S., Pathak P., Mezziani M.J., Harruff B.A., Wang X., Wang H., Luo P.G., Yang H., Kose M.E., Chen B., Veca L. M., Xie S.-Y. // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128. N 24. P. 7756. doi 10.1021/ja062677d
10. Pan D., Zhang J., Li Z., Wu M. // *Adv. Mater.* 2010. Vol. 22. N 6. P. 734. doi 10.1002/adma.200902825
11. Zhu S., Song Y., Zhao X., Shao J., Zhang J., Yang B. // *Nano Res.* 2015. Vol. 8. N 2. P. 355. doi 10.1007/s12274-014-0644-3
12. Karpushkin E.A., Bugerya A.A., Lopatina L.I., Sergeyev V.G. // *Rev. Adv. Chem.* 2023. Vol. 12. N 4, P. 195. doi 10.1134/S2634827622600220
13. Karpushkin E.A., Mesnyankina E.A., Tagirova M.R., Zaborova O.V., Sergeyev V.G. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 10. P. 2042. doi 10.1134/s1070363222100188
14. Karpushkin E., Kharochkina E., Mesnyankina E., Zaborova O., Sergeyev V. // *Physchem.* 2023. Vol. 3. N 1. P. 92. doi 10.3390/physchem3010008
15. Hu S.-L., Niu K.-Y., Sun J., Yang J., Zhao N.-Q., Du X.-W. // *J. Mater. Chem.* 2009. Vol. 19. P. 484. doi 10.1039/B812943F

16. Li X., Wang H., Shimizu Y., Pyatenko A., Kawaguchi K., Koshizaki N. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. N 3. P. 932. doi 10.1039/c0cc03552a
17. Peng H., Travas-Sejdic J. // *Chem. Mater.* 2009. Vol. 21. N 23. P. 5563. doi 10.1021/cm901593y.
18. Zhou J., Booker C., Li R., Zhou X., Sham T.-K., Sun X., Ding, Z. // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. N 4. P. 744. doi 10.1021/ja0669070
19. Zhuo S., Shao M., Lee S.-T. // *ACS Nano.* 2012. Vol. 6. N 2. P. 1059. doi 10.1021/nm2040395
20. Chen B., Li F., Li S., Weng W., Guo H., Guo T., Zhang X., Chen Y., Huang T., Hong X., You S., Lin Y., Zeng K., Chen S. // *Nanoscale.* 2013. Vol. 5. N 5. P. 1967. doi 10.1039/c2nr32675b
21. Ma C.-B., Zhu Z.-T., Wang H.-X., Huang X., Zhang X., Qi X., Zhang H.-L., Zhu Y., Deng X., Peng Y., Han Y., Zhang H. // *Nanoscale.* 2015. Vol. 7. N 22. P. 10162. doi 10.1039/c5nr01757b
22. Strauss V., Wang H., Delacroix S., Ledendecker M., Wessig P. // *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11. N 31. P. 8256. doi 10.1039/d0sc01605e
23. Golon A., Kuhnert N. // *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60. N 12. P. 3266. doi 10.1021/jf204807z
24. Zhu H., Wang X., Li Y., Wang Z., Yang F., Yang X. // *Chem. Commun.* 2009. Vol. 34. P. 5118. doi 10.1039/b907612c
25. Zhai X., Zhang P., Liu C., Bai T., Li W., Dai L., Liu W. // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. N 64. P. 7955. doi 10.1039/c2cc33869f
26. Yang Z.-C., Wang M., Yong A.M., Wong S.Y., Zhang X.-H., Tan H., Chang A.Y., Li X., Wang J. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. N 42. P. 11615. doi 10.1039/c1cc14860e
27. Cailotto S., Amadio E., Facchin M., Selva M., Pontoglio E., Rizzolio F., Riello P., Toffoli G., Benedetti A., Perosa A. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 9. N 8. P. 832. doi 10.1021/acsmmedchemlett.8b00240
28. Deng Y., Zhou Y., Li Q., Qian J. // *Anal. Methods.* 2021. Vol. 13. N 33. P. 3685. doi 10.1039/d1ay00885d
29. Zhu S., Meng Q., Wang L., Zhang J., Song Y., Jin H., Zhang K., Sun H., Wang H., Yang B. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52. N 14. P. 3953. doi 10.1002/anie.201300519
30. Khan W.U., Wang D., Zhang W., Tang Z., Ma X., Ding X., Du S., Wang Y. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. N 1. P. 14866. doi 10.1038/s41598-017-15054-9
31. Yang Y., Cui J., Zheng M., Hu C., Tan S., Xiao Y., Yang Q., Liu Y. // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. N 3. P. 380. doi 10.1039/c1cc15678k
32. Gu J., Wang W., Zhang Q., Meng Z., Jia X., Xi K. // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. P. 15589. doi 10.1039/C3RA41654B
33. Liang Q., Ma W., Shi Y., Li Z., Yang X. // *Carbon.* 2013. Vol. 60. P. 421. doi 10.1016/j.carbon.2013.04.055
34. De B., Karak N. // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. P. 8286. doi 10.1039/C3RA00088E
35. Msto R.K., Othman H.O., Al-Hashimi B.R., Salahuddin Ali D., Hassan D.H., Hassan A.Q., Smaoui S. // *J. Food Qual.* 2023. Vol. 2023. P. 5555608. doi 10.1155/2023/5555608
36. He Q., Yu Y., Wang J., Suo X., Liu Y. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2021. Vol. 60. N 12. P. 4552. doi 10.1021/acs.iecr.0c06280
37. Boukhvalov D.W., Osipov V.Y. // *Crystals.* 2023. Vol. 13. N 5. P. 716. doi 10.3390/cryst13050716
38. Senanayake R.D., Yao X., Froehlich C.E., Cahill M.S., Sheldon T.R., McIntire M., Haynes C.L., Hernandez R. // *J. Chem. Inf. Model.* 2022. Vol. 62. N 23. P. 5918. doi 10.1021/acs.jcim.2c01007
39. Poerschmann J., Weiner B., Koehler R., Kopinke F.-D. // *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2017. Vol. 5. N 8. P. 6420. doi 10.1021/acssuschemeng.7b00276
40. Papaioannou N., Marinovic A., Yoshizawa N., Goode A.E., Fay M., Khlobystov A., Titirici M.-M., Sapelkin A. // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. N 1. P. 6559. doi 10.1038/s41598-018-25012-8
41. Li S., Liang F., Wang J., Zhang H., Zhang S. // *Adv. Powder Technol.* 2017. Vol. 28. N 10. P. 2648. doi 10.1016/j.apt.2017.07.017
42. Chen C.-Y., Tsai Y.-H., Chang C.-W. // *New J. Chem.* 2019. Vol. 43. N 16. P. 6153. doi 10.1039/c9nj00434c
43. Kalaiyarasan G., Joseph J., Kumar P. // *ACS Omega.* 2020. Vol. 5. N 35. P. 22278. doi 10.1021/acsomega.0c02627
44. Hu Q., Gong X., Liu L., Choi M.M.F. // *J. Nanomater.* 2017. Vol. 2017. P. 1804178. doi 10.1155/2017/1804178
45. Pandey S., Mewada A., Oza G., Thakur M., Mishra N., Sharon M., Sharon M. // *Nanosci. Nanotechnol. Lett.* 2013. Vol. 5. N 7. P. 775. doi 10.1166/nl.2013.1617
46. Liu L., Xu Z. // *Anal. Methods.* 2019. Vol. 11. N 6. P. 760. doi 10.1039/c8ay02660b
47. Kokorina A.A., Bakal A.A., Shpuntova D.V., Kostritskiy A.Y., Beloglazova N.V., De Saeger S., Sukhorukov G.B., Sapelkin A.V., Goryacheva I.Y. // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. N 1. P. 14665. doi 10.1038/s41598-019-50922-6
48. Carbonaro C.M., Corpino R., Salis M., Mocchi F., Thakkar S.V., Olla C., Ricci P.C. // *C.* 2019. Vol. 5. N 4. P. 60. doi 10.3390/c5040060
49. Mintz K.J., Zhou Y., Leblanc R.M. // *Nanoscale.* 2019. Vol. 11. N 11. P. 4634. doi 10.1039/c8nr10059d
50. Li L., Dong T. // *J. Mater. Chem. C.* 2018. Vol. 6. N 60. P. 7944. doi 10.1039/c7tc05878k
51. Zhi B., Yao X., Cui Y., Orr G., Haynes C.L. // *Nanoscale.* 2019. Vol. 11. N 43. P. 20411. doi 10.1039/c9nr05028k
52. Qu D., Zheng M., Zhang L., Zhao H., Xie Z., Jing X., Haddad R.E., Fan H., Sun Z. // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. N 1. P. 5294. doi 10.1038/srep05294
53. Koutsogiannis P., Thomou E., Stamatis H., Gournis D., Rudolf P. // *Adv. Phys.: X.* 2020. Vol. 5. N 1. P. 1758592. doi 10.1080/23746149.2020.1758592

54. *Parker C.A., Rees W.T.* // *Analyst*. 1960. Vol. 85. N. 1013. P. 587. doi 10.1039/an9608500587
55. *Brouwer A.M.* // *Pure Appl. Chem*. 2011. Vol. 83. N 12. P. 2213. doi 10.1351/pac-rep-10-09-31
56. *Rurack K.* Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements I / Ed. U. Resch-Genger. Berlin; Heidelberg: Springer, 2008. P. 101. doi 10.1007/4243\_2008\_019.
57. *Hallaji Z., Bagheri Z., Kalji S.-O., Ermis E., Ranjbar B.* // *FlatChem*. 2021. Vol. 29. P. 100271. doi 10.1016/j.flatc.2021.100271
58. *Bhunja S.K., Saha A., Maity A.R., Ray S.C., Jana N.R.* // *Sci. Rep*. 2013. Vol. 3. N 1. P. 1473. doi 10.1038/srep01473
59. *Li H., He X., Kang Z., Huang H., Liu Y., Liu J., Lian S., Tsang C.H.A., Yang X., Lee S.-T.* // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2010. Vol. 49. N 26. P. 4430. doi 10.1002/anie.200906154
60. *Sharma A., Gady T., Neogy S., Ghosh S.K., Kumbhakar M.* // *J. Phys. Chem. Lett*. 2017. Vol. 8. N 5. P. 1044. doi 10.1021/acs.jpcclett.7b00170
61. *Zhi B., Cui Y., Wang S., Frank B.P., Williams D.N., Brown R.P., Melby E.S., Hamers R.J., Rosenzweig Z., Fairbrother D.H., Orr G., Haynes C.L.* // *ACS Nano*. 2018. Vol. 12. N 6. P. 5741. doi 10.1021/acsnano.8b01619
62. *Yuan F., Wang Z., Li X., Li Y., Tan Z., Fan L., Yang S.* // *Adv. Mater*. 2017. Vol. 29. N 3. P. 1604436. doi 10.1002/adma.201604436
63. *Ding H., Li X.-H., Chen X.-B., Wei J.-S., Li X.-B., Xiong H.-M.* // *J. Appl. Phys*. 2020. Vol. 127. N 23. P. 231101. doi 10.1063/1.5143819
64. *Ding H., Yu S.-B., Wei J.-S., Xiong H.-M.* // *ACS Nano*. 2016. Vol. 10. N 1. P. 484. doi 10.1021/acsnano.5b05406
65. *Schneider J., Reckmeier C.J., Xiong Y., von Seckendorff M., Susha A.S., Kasák P., Rogach A.L.* // *J. Phys. Chem. C*. 2017. Vol. 121. N 3. P. 2014. doi 10.1021/acs.jpcc.6b12519
66. *Pontes S.M.A., Rodrigues V.S.F., Carneiro S.V., Oliveira J.J.P., Moura T.A., Paschoal A.R., Antunes R.A., Oliveira D.R., de Oliveira J.R., Fehine L.M.U.D., Mazzetto S.E., Fehine P.B.A., Clemente C. da S.* // *Nano-Struct. Nano-Objects*. 2022. Vol. 32. P. 100917. doi 10.1016/j.nanoso.2022.100917
67. *Kandasamy G.* // *C*. 2019. Vol. 5. N 2. P. 24. doi 10.3390/c5020024
68. *Shan X., Chai L., Ma J., Qian Z., Chen J., Feng H.* // *Analyst*. 2014. Vol. 139. N 10. P. 2322. doi 10.1039/c3an02222f
69. *Bourlinos A.B., Trivizas G., Karakassides M.A., Baikousi M., Kouloumpis A., Gournis D., Bakandritsos A., Hola K., Kozak O., Zboril R., Papagiannouli I., Aloukos P., Couris S.* // *Carbon*. 2015. Vol. 83. P. 173. doi 10.1016/j.carbon.2014.11.032
70. *Jana J., Ganguly M., Chandrakumar Kuttay R.S., Rao G.M., Pal T.* // *Langmuir*. 2017. Vol. 33. N 2. P. 573. doi 10.1021/acs.langmuir.6b04100
71. *Jia Y., Hu Y., Li Y., Zeng Q., Jiang X., Cheng Z.* // *Mikrochim. Acta*. 2019. Vol. 186. N 2. P. 84. doi 10.1007/s00604-018-3196-5
72. *Zuo G., Xie A., Li J., Su T., Pan X., Dong W.* // *J. Phys. Chem. C*. 2017. Vol. 121. N 47. P. 26558. doi 10.1021/acs.jpcc.7b10179
73. *Zhou J., Shan X., Ma J., Gu Y., Qian Z., Chen J., Feng H.* // *RSC Adv*. 2014. Vol. 4. P. 5465. doi 10.1039/C3RA45294H
74. *Sarkar S., Das K., Ghosh M., Das P.K.* // *RSC Adv*. 2015. Vol. 5. N 81. P. 65913. doi 10.1039/c5ra09905f
75. *Shi D., Yan F., Zheng T., Wang Y., Zhou X., Chen L.* // *RSC Adv*. 2015. Vol. 5. N 119. P. 98492. doi 10.1039/c5ra18800h
76. *Wang W., Li Y., Cheng L., Cao Z., Liu W.* // *J. Mater. Chem. B*. 2014. Vol. 2. N 1. P. 46. doi 10.1039/c3tb21370f
77. *Chandra S., Patra P., Pathan S.H., Roy S., Mitra S., Layek A., Bhar R., Pramanik P., Goswami A.* // *J. Mater. Chem. B*. 2013. Vol. 1. N 18. P. 2375. doi 10.1039/c3tb00583f
78. *Xu Q., Pu P., Zhao J., Dong C., Gao C., Chen Y., Chen J., Liu Y., Zhou H.* // *J. Mater. Chem. A*. 2015. Vol. 3. N 2. P. 542. doi 10.1039/c4ta05483k
79. *Travlou N.A., Secor J., Bandoz T.J.* // *Carbon*. 2017. Vol. 114. P. 544. doi 10.1016/j.carbon.2016.12.035
80. *Naik V.M., Gunjal D.B., Gore A.H., Pawar S.P., Mahanwar S.T., Anbhule P.V., Kolekar G.B.* // *Diamond Relat. Mater*. 2018. Vol. 88. P. 262. doi 10.1016/j.diamond.2018.07.018
81. *Wu F., Yang M., Zhang H., Zhu S., Zhu X., Wang K.* // *Opt. Mater*. 2018. Vol. 77. P. 258. doi 10.1016/j.optmat.2018.01.048
82. *Liu S., Tian J., Wang L., Zhang Y., Qin X., Luo Y., Asiri A.M., Al-Youbi A.O., Sun X.* // *Adv. Mater*. 2012. Vol. 24. N 15. P. 2037. doi 10.1002/adma.201200164
83. *Dey S., Chithaiah P., Belawadi S., Biswas K., Rao C.N.R.* // *J. Mater. Res*. 2014. Vol. 29. N 3. P. 383. doi 10.1557/jmr.2013.295
84. *Wang L., Yin Y., Jain A., Zhou H.S.* // *Langmuir*. 2014. Vol. 30. N 47. P. 14270. doi 10.1021/la5031813
85. *Niu J., Gao H.* // *J. Lumin*. 2014. Vol. 149. P. 159. doi 10.1016/j.jlumin.2014.01.026
86. *Hu R., Li L., Jin W.J.* // *Carbon*. 2017. Vol. 111. P. 133. doi 10.1016/j.carbon.2016.09.038
87. *Wang H., Gao P., Wang Y., Guo J., Zhang K.-Q., Du D., Dai X., Zou G.* // *APL Mater*. 2015. Vol. 3. N 8. P. 086102. doi 10.1063/1.4928028
88. *Simões E.F.C., Leitão J.M.M., Esteves da Silva J.C.G.* // *Anal. Chim. Acta*. 2017. Vol. 960. P. 117. doi 10.1016/j.aca.2017.01.007
89. *Wang J., Xiang X., Milcovich G., Chen J., Chen C., Feng J., Hudson S.P., Weng X., Ruan Y.* // *J. Mol. Recognit*. 2019. Vol. 32. N. 2. P. e2761. doi 10.1002/jmr.2761
90. *Ding H., Wei J.-S., Xiong H.-M.* // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6. N 22. P. 13817. doi 10.1039/c4nr04267k

91. *Anjana R.R., Anjali Devi J.S., Jayasree M., Aparna R.S., Aswathy B., Praveen G.L., Lekha G.M., Sony G.* // *Mikrochim. Acta.* 2017. Vol. 185. N 1. P. 11. doi 10.1007/s00604-017-2574-8
92. *Zhou W., Zhuang J., Li W., Hu C., Lei B., Liu Y.* // *J. Mater. Chem. C.* 2017. Vol. 5. N 32. P. 8014. doi 10.1039/c7tc01819c
93. *Qu D., Zheng M., Du P., Zhou Y., Zhang L., Li D., Tan H., Zhao Z., Xie Z., Sun Z.* // *Nanoscale.* 2013. Vol. 5. N 24. P. 12272. doi 10.1039/c3nr04402e
94. *Xing X., Huang L., Zhao S., Xiao J., Lan M.* // *Microchem. J.* 2020. Vol. 157. P. 105065. doi 10.1016/j.microc.2020.105065
95. *Liu J., Li R., Yang B.* // *ACS Cent. Sci.* 2020. Vol. 6. N 12. P. 2179. doi 10.1021/acscentsci.0c01306
96. *Qu S., Wang X., Lu Q., Liu X., Wang L.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51. N 49. P. 12215. doi 10.1002/anie.201206791
97. *Song X., Guo Q., Cai Z., Qiu J., Dong G.* // *Ceram. Int.* 2019. Vol. 45. N 14. P. 17387. doi 10.1016/j.ceramint.2019.05.299
98. *Wyrzykowski D., Hebanowska E., Nowak-Wicz G., Makowski M., Chmurzyński L.* // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2011. Vol. 104. N 2. P. 731. doi 10.1007/s10973-010-1015-2
99. *Wang D., Dong N., Niu Y. Hui S.* // *J. Chem.* 2019. Vol. 2019. P. 6853638. doi 10.1155/2019/6853638
100. *Kasprzyk W., Świergosz T., Romańczyk P.P., Feldmann J., Stolarczyk J.K.* // *Nanoscale.* 2022. Vol. 14. N 39. P. 14368. doi 10.1039/d2nr03176k
101. *Sell W.J., Easterfield T.H.* // *J. Chem. Soc.* 1893. Vol. 63. P. 1035. doi 10.1039/ct8936301035
102. *Kasprzyk W., Świergosz T., Bednarz S., Walas K., Bashmakova N.V., Bogdał D.* // *Nanoscale.* 2018. Vol. 10. N 29. P. 13889. doi 10.1039/c8nr03602k
103. *La Ferla B., Vercelli B.* // *Nanomaterials.* 2023. Vol. 13. N 10. P. 1635. doi 10.3390/nano13101635
104. *Stepanidenko E.A., Vedernikova A.A., Miruschenko M.D., Dadadzhyanov D.R., Feferman D., Zhang B., Qu S., Ushakova E.V.* // *J. Phys. Chem. Lett.* 2023. Vol. 14. P. 11522. doi 10.1021/acs.jpcclett.3c02837
105. *Demchenko A.* // *C.* 2019. Vol. 5. N 4. P. 71. doi 10.3390/c5040071
106. *Bhuyan R., Bramhaiah K., Bhattacharyya S.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2022. Vol. 605. P. 364. doi 10.1016/j.jcis.2021.07.119
107. *Gao X., Du C., Zhuang Z., Chen W.* // *J. Mater. Chem. (C).* 2016. Vol. 4. N 29. P. 6927. doi 10.1039/c6tc02055k
108. *Batool M., Junaid H.M., Tabassum S., Kanwal F., Abid K., Fatima Z., Shah A. T.* // *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2022. Vol. 52. N 4. P. 756. doi 10.1080/10408347.2020.1824117
109. *Chu H.-W., Unnikrishnan B., Anand A., Lin Y.-W., Huang C.-C.* // *J. Food Drug Anal.* 2020. Vol. 28. N. 4. P. 539. doi 10.38212/2224-6614.1269
110. *Kaur I., Batra V., Kumar Reddy Bogireddy N., Torres Landa S.D., Agarwal V.* // *Food Chem.* 2023. Vol. 406. P. 135029. doi 10.1016/j.foodchem.2022.135029
111. *Vallan L., Imahori H.* // *ACS Appl. Electron. Mater.* 2022. Vol. 4. N 9. P. 4231. doi 10.1021/acsaelm.2c01021
112. *Tajik S., Dourandish Z., Zhang K., Beitollahi H., Van Le Q., Jang H.W., Shokouhimehr M.* // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. N 26. P. 15406. doi 10.1039/d0ra00799d
113. *Jung H., Sapner V.S., Adhikari A., Sathe B.R., Patel R.* // *Front. Chem.* 2022. Vol. 10. P. 881495. doi 10.3389/fchem.2022.881495
114. *Akbar K., Moretti E., Vomiero A.* // *Adv. Opt. Mater.* 2021. Vol. 9. N 17. P. 2100532. doi 10.1002/adom.202100532
115. *Shen L., Zhang L., Chen M., Chen X., Wang J.* // *Carbon.* 2013. Vol. 55. P. 343. doi 10.1016/j.carbon.2012.12.074
116. *Lai C.-W., Hsia Y.-H., Peng Y.-K., Chou P.-T.* // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22. P. 14403. doi 10.1039/C2JM32206D
117. *Guo X., Wang C.-F., Yu Z.-Y., Chen L., Chen S.* // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. N 21. P. 2692. doi 10.1039/c2cc17769b
118. *Zhang X., Ming H., Liu R., Han X., Kang Z., Liu Y., Zhang Y.* // *Mater. Res. Bull.* 2013. Vol. 48. N 2. P. 790. doi 10.1016/j.materresbull.2012.11.056
119. *Mohammed L.J., Omer K.M.* // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. N 1. P. 3028. doi 10.1038/s41598-020-59958-5
120. *Kalytchuk S., Wang Yu, Poláková K., Zbořil R.* // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. Vol. 10. P. 29902. doi 10.1021/acsaami.8b11663
121. *Zheng C., An X., Gong J.* // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. N 41. P. 32319. doi 10.1039/c5ra01986a

# Carbon Nanodots: Preparation, Properties, Application (A Review)

E. A. Karpushkin<sup>a,\*</sup>, E. S. Kharochkina<sup>a</sup>, L. I. Lopatina<sup>a</sup>, and V. G. Sergeev<sup>a</sup>

*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

*\*e-mail: eukarr@gmail.com*

Received December 23, 2023; revised January 26, 2024; accepted February 25, 2024

Carbon nanodots are a special class of nanoparticles with a size of 1 nm, consisting mainly of carbon and having pronounced fluorescent properties. They have been discovered 20 years ago, and since then have found numerous applications as fluorescent sensors, photocatalysts, fluorescent inks, etc., which has led to the rapid development of methods for their production and study. This review summarizes modern ideas about the synthesis, isolation, optical properties and application of carbon nanodots. The main directions for further research in this area are formulated.

**Keywords:** carbon nanoparticles, hydrothermal synthesis, citric acid, urea, doping, fluorescence