

Том 94, Номер 6

ISSN 0044-460X

Июнь 2024



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА
— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 6, 2024

Получение, реакции и применение 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (обзор) <i>Э. Р. Нуриева, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский</i>	664
Аддукты Дильса–Альдера N-замещенных 2-пиридонов с малеинимидами. Синтез и противовирусная активность <i>В. А. Сорокина, А. В. Ковальская, А. Н. Лобов, П. А. Ильина, В. В. Зарубаев, И. П. Цытышева</i>	691
Синтез и строение этил-4-арил-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидин-3-карбоксилатов <i>К. В. Подчезерцева, Т. М. Замараева, Н. В. Слепова, М. В. Дмитриев</i>	699
Особенности взаимодействия орто-карбораниллития с 3,6-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразином <i>Т. Д. Мосеев, Л. А. Смышляева, Д. С. Копчук, Р. И. Ишметова, П. А. Слепухин, А. В. Рыбакова, Г. Л. Русинов, Г. В. Зырянов, М. В. Варакин, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин</i>	705
Производные (–)-цитизина с тиомочевинным фрагментом. Синтез и противовирусная активность <i>А. В. Ковальская, А. Н. Лобов, В. В. Зарубаев, И. П. Цытышева</i>	712
Синтез производных бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, связанным с тритерпеноидом амидоалкановым спейсером <i>Н. Г. Комиссарова, А. В. Орлов, Л. В. Спирихин</i>	722
Влияние производных аминокислот на уровень нитрозил-радикала и его активных форм <i>in vitro</i> <i>Е. М. Овсянникова, А. А. Бурко, Г. А. Ксендзова, В. Л. Сорокин, Е. Г. Каранкевич, И. Л. Юркова</i>	734
Спектрофотометрический анализ сополиариленфталидов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом <i>Р. Х. Юмагулова, Т. А. Янгиров, А. Р. Аюпова, В. А. Крайкин</i>	746
Гетероядерные глицинатные комплексы Fe(II), Fe(III) и Co(II), их модельные параметры <i>Г. Б. Бобоназарзода</i>	757
Влияние строения карбамоилметилфосфиноксидов на экстракцию лантанидов(III) из азотнокислых растворов в присутствии динонилнафталинсульфокислоты <i>А. Н. Туранов, В. К. Карандашев, О. И. Артюшин, Е. В. Шарова</i>	766
Термические и люминесцентные свойства разнотандемных комплексов европия(III) с пиразиновой кислотой <i>И. В. Калиновская, А. Н. Задорожная, В. Г. Куравый, Л. Д. Попов</i>	775

ПОЛУЧЕНИЕ, РЕАКЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНА (ОБЗОР)

© 2024 г. Э. Р. Нуриева^{1,*}, Ю. Г. Борисова¹, Г. З. Раскильдина¹,
Р. М. Султанова¹, С. С. Злотский¹

¹ Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия

*e-mail: ern_lbrn@bk.ru

Поступило в редакцию 5 июля 2024 г.

После доработки 14 августа 2024 г.

Принято к печати 11 сентября 2024 г.

В обзоре проанализированы публикации, в которых приводятся результаты исследований современных и традиционных подходов к синтезу 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана, а также данные по методам его использования в органическом синтезе. Показаны пути получения энантиомерно чистых 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланов, необходимых в производстве лекарственных препаратов. Представлены данные о применении 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в фармацевтической, медицинской и нефтехимии.

Ключевые слова: 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан, солкеталь, ацеталь, рацемат, энантиомер

DOI: 10.31857/S0044460X24060018, **EDN:** FAFQJN

1. Введение	664
2. Способы получения 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана	665
3. Синтезы на основе 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана	674
4. Использование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в химической технологии и в синтезе биологически активных и лекарственных препаратов и композиций	682
5. Заключение	683

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность использования биосырья для производства химических веществ постоянно возрастает, поскольку развитые и ряд развивающихся стран, особенно Латинской Америки, стремятся уменьшить зависимость от углеводородных ресурсов и снизить выбросы углекислого газа в атмосферу [1]. Расходы на производство современных биотоплив, таких как биоэтанол и биодизель, существенно влияют на рыночные цены продуктов питания, экологическую ситуацию и продовольственную безопасность. В этом контексте биотоплива на основе целлюлозы

имеют хорошие перспективы [2]. Россия располагает необходимыми условиями для производства биотоплив из непищевого сырья, так как более 20% мировых лесов находятся на ее территории.

Современным требованиям к альтернативным топливам во многом соответствуют простые эфиры и ацетали. Циклические ацетали широко применяются в органическом синтезе для защиты карбонильных групп от воздействия оснований, реагентов Гриньяра, литий-алюминий гидрида и окислителей [3, 4]. Они также находят применение в парфюмерии как ароматические вещества [5–8],

в пищевой промышленности [9, 10], фармацевтике [11–13] и полимерной химии [14]. В последнее время ацетали глицерина рассматриваются как добавки для улучшения свойств моторных топлив [15–19].

Преимуществом циклических ацеталей является возможность их получения из возобновляемых источников, таких как биомасса, отходы сельского и лесного хозяйства, пищевой промышленности и др. Наличие двух и более атомов кислорода в составе молекулы циклических ацеталей позволяет существенно улучшить экологические характеристики двигателей, работающих на этих альтернативных топливах [20, 21].

В ряду циклических ацеталей одним из наиболее известных и распространенных производных глицерина является 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан (солкеталь). Это соединение (рацемическая смесь) образуется в значительном количестве в процессах переработки пентозансодержащего возобновляемого сырья, что определяет широкие перспективы его практического использования как компонента фармацевтических составов и материалов [22], добавки к моторным топливам [23, 24], пластификатора [25–27], гомогенизатора [28–31] и др.

В статье обобщены и систематизированы данные по получению, реакциям и свойствам 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана.

2. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНА

Традиционным способом получения 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана является кислотно-катализируемая конденсация глицерина с ацетоном (схема 1) [32–35].

В зависимости от условий и типа катализатора выход целевого продукта составляет 60–95%. Предпочтительным катализатором является *n*-толуолсульфокислота.

Замена ацетона на 2,2-диметоксипропан [36–40] позволяет провести реакцию более селективно, поскольку кеталь выступает в качестве поглотителя воды (схема 2). В качестве катализаторов используются *n*-толуолсульфокислота или соли металлов. Выходы 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана достигают 89–92%.

Указанные методы синтеза 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана обеспечивают высокую селективность реакций, что позволяет получать целевой продукт с минимальным количеством примесей. Кроме того, эти методы легко масштабируются для промышленного производства, что делает их экономически выгодными и эффективными в условиях массового синтеза.

Количественный синтез 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана реакцией глицеральдегида с

Схема 1.

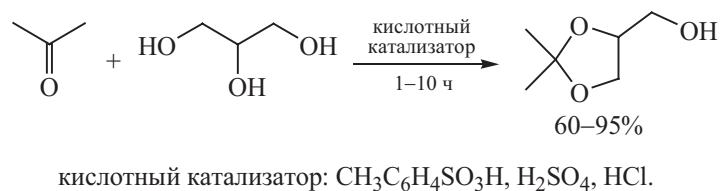
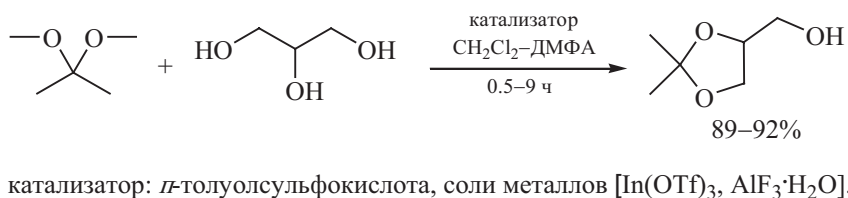


Схема 2.



ацетоном [41–47] включает восстановление боргидридом натрия промежуточного гетероциклического альдегида без его выделения (схема 3).

Лучшие результаты (выход 90–95%) достигаются при использовании боргидрида натрия в среде этанола при комнатной температуре за 1 ч.

Описано взаимодействие 2,3-эпокси-1-пропанола с ацетоном в присутствии солей Fe^{III} (схема 4) [48].

Добавка солей Er^{III} позволяет селективно и одностадийно добиться количественного выхода 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана [49].

Омылением (2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил)-метилацетата в присутствии оловоорганического реагента (схема 5) получают 2,2-диметил-4-окси-

метил-1,3-диоксолан с выходом 97% [50]. В качестве растворителя используется метанол. Реакция протекает в течение 6 ч при температуре 30°C.

В работе [51] описана регенерация 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана из аллилкарбоната, катализируемая комплексом железа (схема 6). Реакция осуществляется в присутствии каталитических количеств комплекса железа $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ (TBAFe) и тримезитилфосфина в этаноле за 12 ч. Выход 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана составляет 96%.

В работе [52] предложен метод окислительной селективной трансформации аллилового эфира в 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан в присут-

Схема 3.

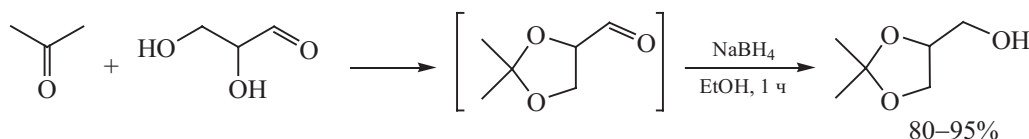


Схема 4.

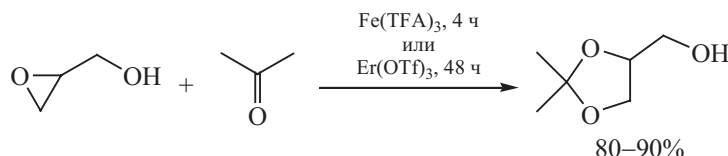


Схема 5.

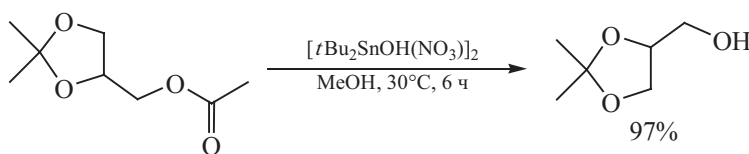
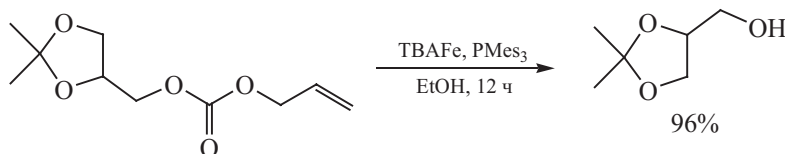


Схема 6.



ствии персульфата тетрабутиламмония (схема 7). Процесс осуществляется в метаноле в присутствии метилата натрия за 6 ч при 20°C и приводит к образованию 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 85%.

При восстановлении 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксилата гидридами металлов [46, 53–56] также получают 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан (схема 8). Лучшие результаты достигаются при 0°C за 4 ч в среде диэтилового эфира, выход составляет 70–95%.

Эффективный метод расщепления тритилового эфира под действием монобромид иода предложен в работах [57, 58] (схема 9). В качестве катализатора используется интергалид IBr в среде хлористого метилена, реакция протекает за 15 мин при комнатной температуре с образованием 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана выходом 94%.

Разрушение бензилового эфира 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана тетрафторборатом лития также приводит к образованию 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 92% (схема 10).

Схема 7.

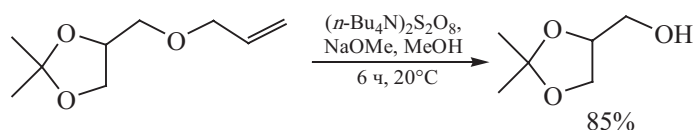


Схема 8.

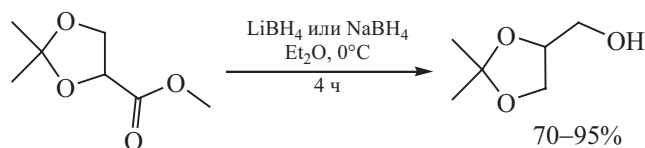


Схема 9.

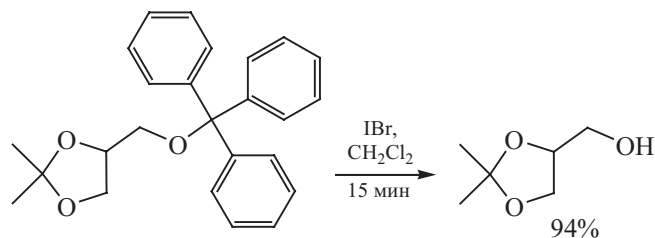
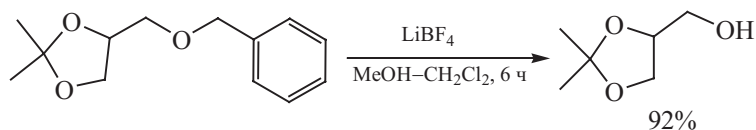


Схема 10.



Реакцию проводят в течение 6 ч в смеси метанол–хлористый метилен.

Удаление защитной группы в арилаллиловом эфире (схема 11) осуществляется под действием *трет*-бутиллития [60]. Реакция проводится в среде тетрагидрофурана в течение 30 мин при -78°C и приводит к образованию 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 75%.

Система SmI_2 –изопропиламин–вода переводит (схема 12) алкилпропаргиловый эфир 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в спирт [61]. Реакция протекает в течение 5 мин при комнатной температу-

ре. Выход 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана составляет 70%.

Щелочной гидролиз фенилового эфира в метаноле [62, 63] также используется для синтеза 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 13). Реакция протекает при 90°C в течение 1 ч. Выход 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана составляет 90%.

При низкотемпературном озоноллизе этил-3-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)акрилата и восстановления боргидридом натрия наблюдается образование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 14) [64].

Схема 11.

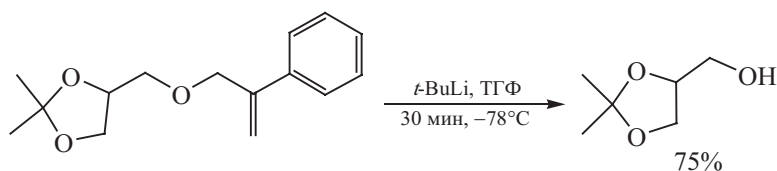


Схема 12.

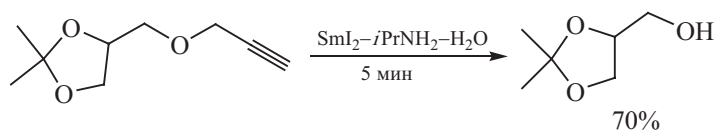


Схема 13.

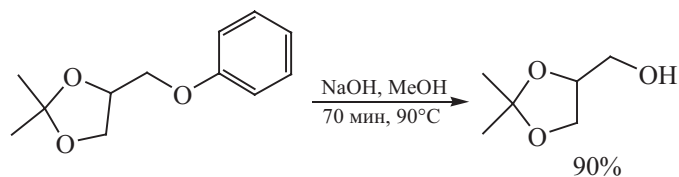
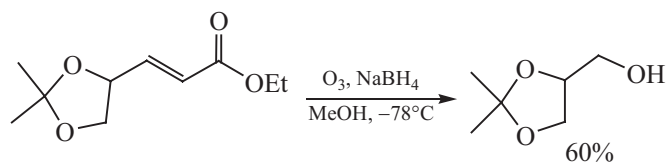


Схема 14.



Отмечается полная конверсия исходного субстрата в 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан с выходом 60%, побочными продуктами являются линейные кислоты.

Расщеплением соответствующего замещенного этиленгликоля водным раствором периодата натрия и восстановлением промежуточных продуктов боргидридом натрия получают 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан с выходом 82% (схема 15) [65, 66]. Реакцию проводят в течение 24 ч при комнатной температуре.

2,2-Диметил-1,3-диоксолан взаимодействует с формальдегидом в присутствии свободнорадикальных инициаторов (схема 16) с образованием 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 72% [67]. Промежуточные циклические алкоксильные радикалы быстро присоединяются по кратной

углерод-кислородной связи альдегида и рост цепи продолжают кислород-центрированные радикалы.

Окислительное расщепление 1,2:5,6-бис-О-(1-метилэтилиден)-D-маннитола периодатом натрия и последующее восстановление промежуточного альдегида боргидридом натрия приводят к образованию 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 63–80% (схема 17) [68, 69].

В ряде работ [43, 70–79] рассматривается синтез 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с использованием коммерчески доступного D-маннитола в качестве исходного субстрата (схема 18). На первом этапе осуществляется перевод D-маннитола в 1,2:5,6-бис-О-(1-метилэтилиден)-D-маннитол с выходом 77%. Далее следует его окислительное расщепление периодатом натрия с последующим восстановлением гетероциклического альдегида

Схема 15.

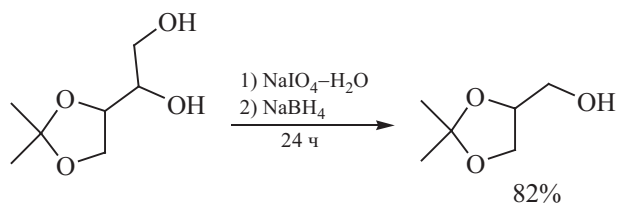


Схема 16.

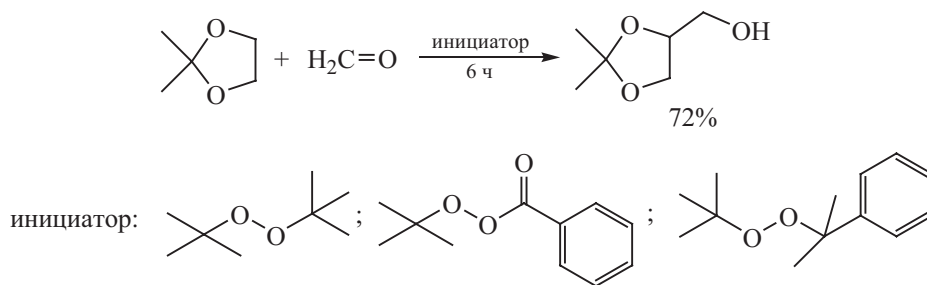
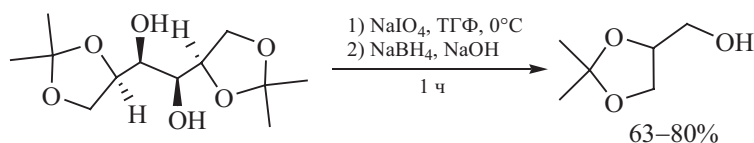


Схема 17.



до целевого спирта боргидридом натрия (выход 40–80%).

Рассмотренные методы синтеза 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана обеспечивают высокую селективность реакций, что позволяет получать конечный продукт с минимальным количеством побочных соединений и без выделения промежуточных. Использование различных реакционных условий дает возможность оптимизировать процесс и повысить выход продукта. Кроме того, эти методы позволяют контролировать чистоту получаемых веществ, что особенно важно для применения в фармацевтике и производстве специализированных материалов

В ряде работ рассматривается синтез индивидуальных оптически чистых изомеров 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана, требуемых для создания лекарственных препаратов. Например, энантиомерно чистый 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана является ценным хиральным строительным блоком, в частности, в синтезе антагонистов – адренорецепторов, простагландинов и лейкотриенов [80, 81].

При гидролизе (*RS*)-изопропилиденглицерин-ацетата целыми клетками дрожжей *Kluyveromyces marxianus* образуется *R*-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан (схема 19) [82].

Высокий выход (76%) и хорошее энантиомерное соотношение (*ee* = 28%) *R*-энантиомера 2,2-ди-

Схема 18.

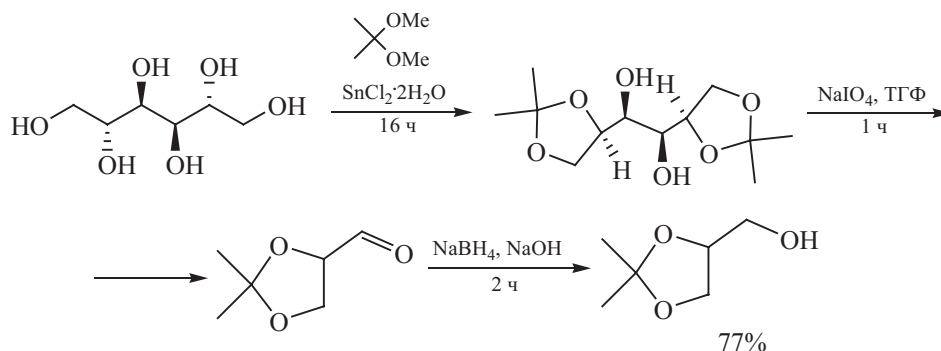


Схема 19.

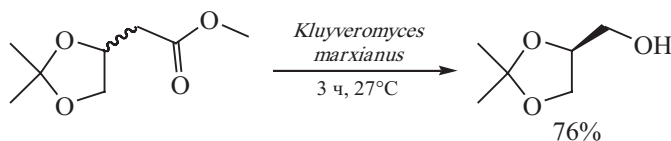
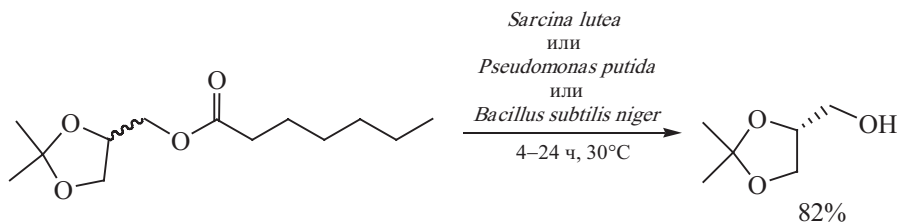


Схема 20.



метил-4-оксиметил-1,3-диоксолана обуславливается активностью карбоксилэстеразы, связанной с клетками *K. marxianus*.

В работе [83] предложен альтернативный вариант получения хирального 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана гидролизом рацемической смеси его эфиров жирных кислот бактериями *Sarcina lutea*, *Pseudomonas putida* и *Bacillus subtilis niger* (схема 20).

Наивысшая степень энантиоселективности образования *S*-энантиомера 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (82%) достигается при гидролизе гексаноила *Bacillus subtilis niger*.

С использованием липазы *Candida antarctica B* осуществляется превращение *S*-энантиомера эфира 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в *R*-энантиомер 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 21) [84]. Реакция проводится в водной среде, основным побочным продуктом является уксусная кислота.

В работе [85] энантиоселективный гидролиз различных эфиров (*RS*)-изопропилиденглицерина проводится с использованием карбоксилэстеразы, связанной с клеточной стенкой бактерии *Bacillus coagulans* NCIMB 9365, дающих (*S*)-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан как главный энантиомер (схема 22). Наибольшая селективность (*ee* = 80–100%) наблюдается в случае бензоата.

Этерификация 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана янтарным ангидридом в присутствии липазы протекает также энантиоселективно (схема 23) [86]. При этом образуется *R*-моноэфир янтарной кислоты, который легко отделяется от целевого *R*-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана промыванием раствором этанола.

В работе [87] с помощью катализа липазой *Pseudomonas aeruginosa* получают (*S*)-энантиомер 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана из рацемической смеси сложного эфира (схема 24).

Схема 21.

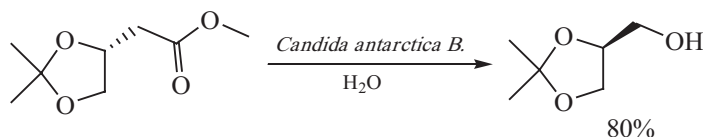


Схема 22.

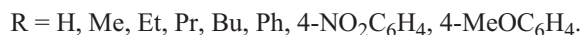
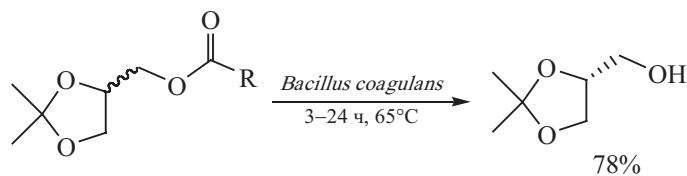
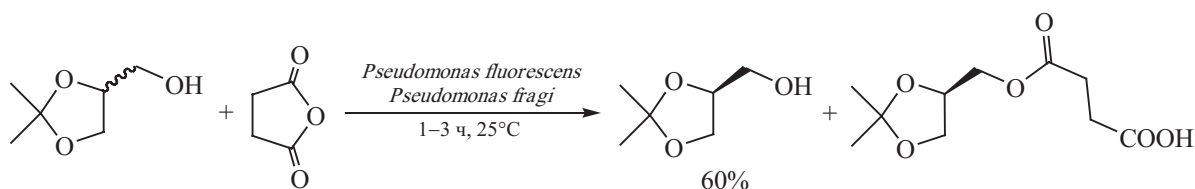


Схема 23.



Алкоголиз проводится при комнатной температуре в течение 1 ч.

Описано использование грамотрицательных бактерий *Comamonas testosteroni* для получения (*S*)-энантиомера 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 60–65% (схема 25) [88]. Энантиомерная чистота *S*-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана зависимости от используемого спирта и времени выдерживания реакции составляет от 72 до 94%.

В модифицированных штаммах кишечной палочки *Escherichia coli* удаляются отдельные гены эстеразы [89]. Используют цитоплазматический белок YbfF как основной фермент *E. coli*, ответственный за гидролитическую активность по отношению к сложным эфирам 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 26).

Высокая активность белка YbfF обеспечивает продуцирование (*S*)-стереоизомера 2,2-диметил-4-

оксиметил-1,3-диоксолана (выход 80%) с энантиомерной чистотой 98%.

При инкубации бензилмеркаптана в присутствии глюкозы образуется *S*-бензилтиоглицерат [90, 91], который превращается в *S*-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с оптической чистотой *ee* ~ 98% (схема 27). Получение *S*-энантиомера 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана осуществляется в присутствии 2,2-диметоксипропана и *n*-толуолсульфокислоты в растворе ацетона.

Биотехнологические методы синтеза 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана представляют устойчивую альтернативу традиционным химическим подходам. В этих методах используются микроорганизмы или ферменты для катализа реакций, что позволяет эффективно преобразовывать исходные субстраты в целевой 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан в более мягких условиях. Например, использование специфических ферментов может

Схема 24.

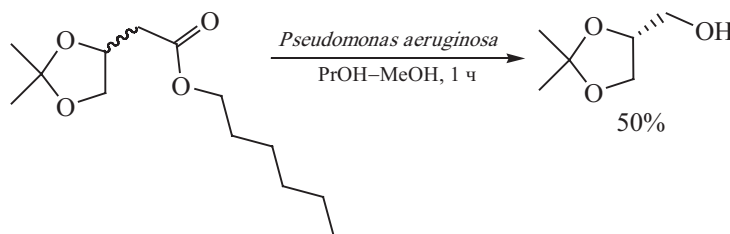


Схема 25.

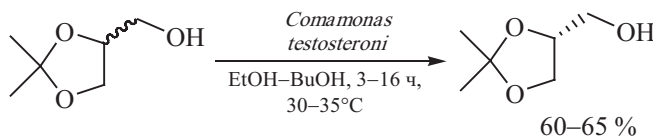


Схема 26.

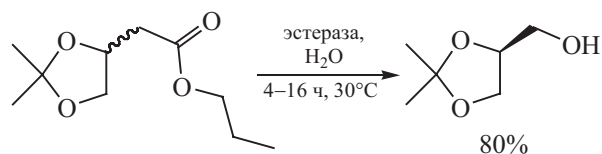
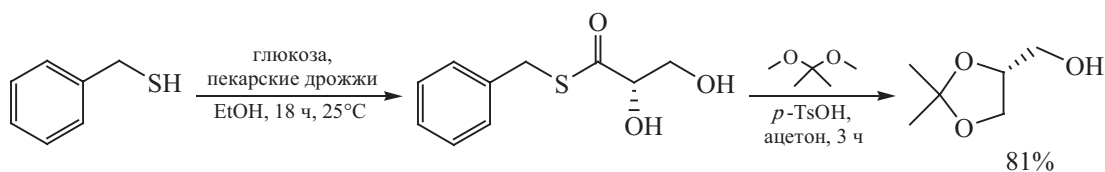


Схема 27.



значительно повысить селективность и выход продукта, что снижает количество побочных эффектов. Кроме того, биокатализаторы часто более безопасны и экологически чисты, что делает такие процессы более привлекательными с точки зрения устойчивого развития и охраны окружающей среды. Наконец, исследования в области синтетической биологии могут способствовать разработке новых штаммов микроорганизмов, которые будут оптимизированы для синтеза подобных соединений.

В работе [92] реализовано препаративное разделение рацемической смеси для получения оптически активных 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 28).

Индивидуальные *R*- и *S*-стереоизомеры 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана получают с выходом 60% и энантиомерной чистотой 97% энантиоселективной двухстадийной кристаллизацией

с хиральным диолом 2,3-О-циклогексиден-1,1,4,4-тетрафенилтреитол.

Дефосфорилирование щелочной фосфатазой фосфорпроизводного глицерина (схема 29) приводит к образованию *R*-2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с общим выходом 83% и энантиомерной чистотой 99% [93].

Этот метод благодаря высокой селективности выгодно отличается от других путей получения энантиомерно обогащенных производных глицерина.

В работе [94] на первом этапе *L*-арабиноза превращается в соответствующее 1,1'-диэтилмеркаптопроизводное, которое затем конденсируется с 2-метоксипропеном с получением 1,1'-диэтилмеркапто-4,5-изопропилиден-*L*-арабинозы (схема 30).

На последней стадии окисление этого соединения периодатом натрия с последующим восстановлением боргидридом натрия используется для получения

Схема 28.

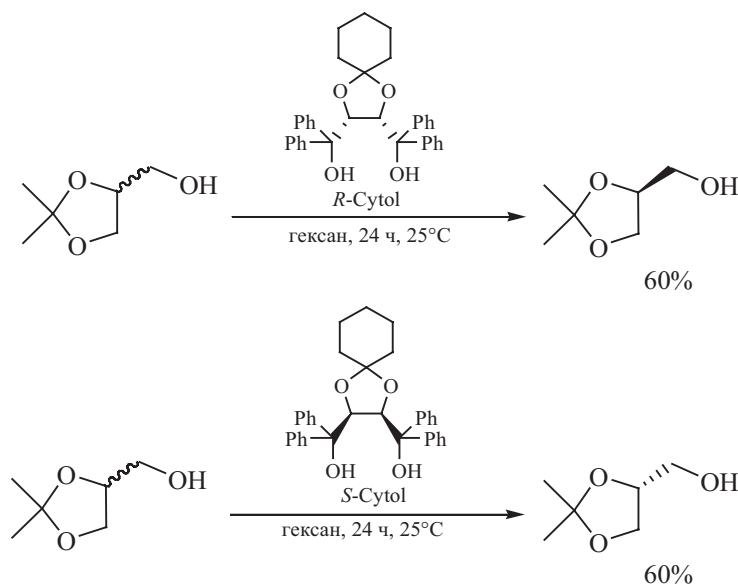


Схема 29.

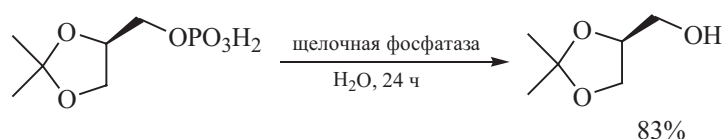


Схема 30.

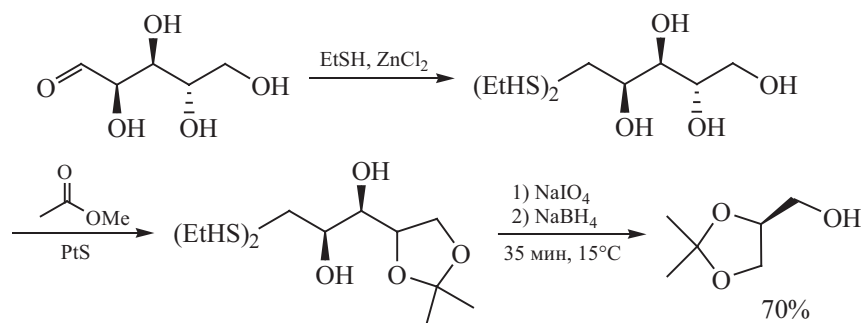


Схема 31.

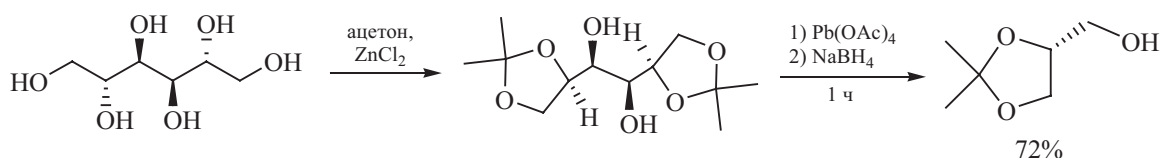
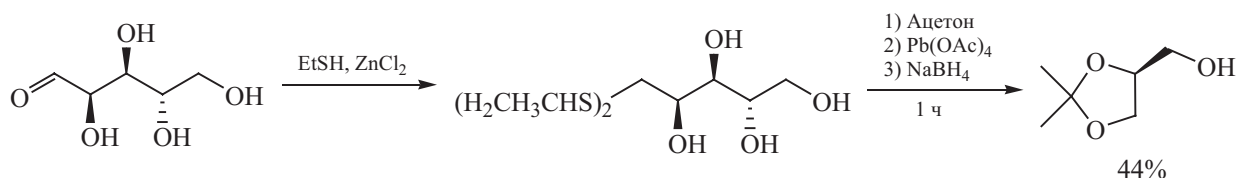


Схема 32.



R-энантиомера 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с выходом 70%.

Авторами [95] разработан многостадийный метод получения *S*-энантиомера 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана из D-маннитола с выходом 72% (схема 31).

R-Энантиомер 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана получен из L-арабинозы (схема 32) с высокой энантиоселективной чистотой (80%) и выходом 44%.

В целом, описанные выше методы получения 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана и его индивидуальных стереоизомеров позволяют рассматривать данный гетероциклический спирт как доступный и удобный реагент, который может быть использован в синтезе широкого круга мало-

тоннажных продуктов, биологических активных, лекарственных препаратов.

3. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНА

Доступность глицерина на базе природного сырья и простота получения его циклических кеталей определяет перспективность использования 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в тонком органическом синтезе [96–98].

В современном органическом синтезе описаны различные трансформации и функционализации оксиметильной группы 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана, протекающие без разрушения гетероцикла. Так, подробно рассмотрена этерификация 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана карбоновыми

кислотами (схема 33) в присутствии различных гомо- и гетерогенных кислотных катализаторов [99–122].

Реакция проводится в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и различных пиридинов в апротонных растворителях.

В работе [123] конденсацией 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с малоновой кислотой получают соответствующий диэфир (схема 34). В качестве реагентов используют диизопропилкарбодиимид (DIC) и 4-(диметиламино)пиридин (DMAP) в CH_2Cl_2 . Выход эфира составляет 81%.

Реакция 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с винилацетатом [124, 125] приводит к образованию (2,2-диметил-1,3-диоксан-4-ил)метилацетата с выходом 85–99% (схема 35). В качестве активатора реакции используют молекулярный иод, что позволяет полностью завершить процесс за 7 ч.

При ацетилировании 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана уксусным ангидридом (схема 36) в присутствии катализаторов образуется (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилацетат с выходом 78–95% [126–133]. В качестве катализаторов используются

Схема 33.

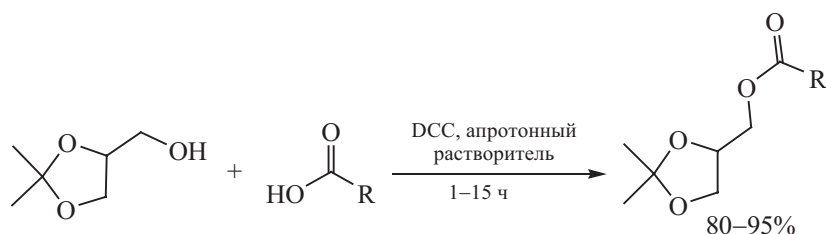


Схема 34.

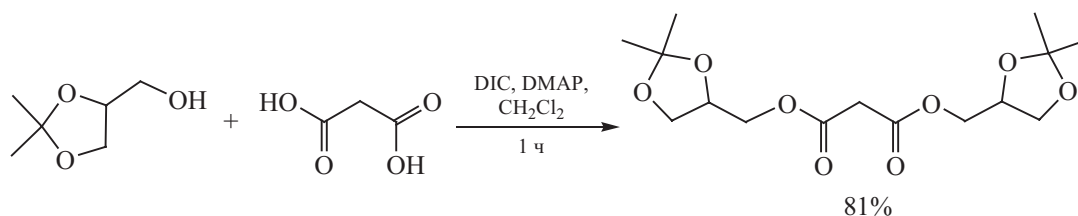


Схема 35.

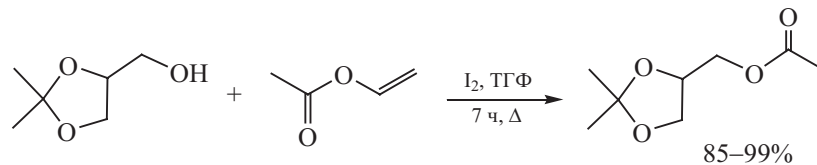
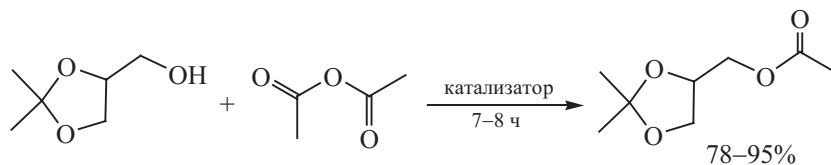


Схема 36.



комплексы и соли металлов, молекулярный иод и др. Реакция протекает в течение 7–8 ч при комнатной температуре.

При действии тиглоилхлорида на 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан образуется соответствующий эфир (схема 37) [134]. Реакцию проводят в присутствии 4-диметиламинопиридина в среде пиридин–бензол в течение 1 ч при комнатной температуре (выход 90%).

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил проп-2-еноат получают ацилированием 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана акрилоилхлоридом (схема 38) [135–145]. Для связывания образующегося

хлороводорода используют триэтиламин. Реакция протекает в течение 16–20 ч при комнатной температуре. Выход целевого продукта достигает 94–96%.

Пиваиловый эфир 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана получают с выходом 90% из пивалоилхлорида в присутствии каталитических количеств $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (схема 39) [146]. Реакция проходит за 20 мин при комнатной температуре в отсутствие растворителя.

Эффективным способом получения пиваилового эфира является конденсация 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 40) с ангидридом в

Схема 37.

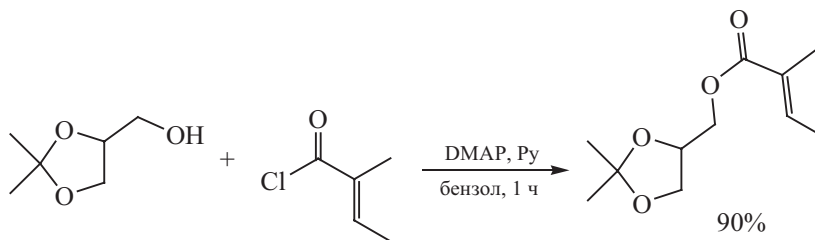


Схема 38.

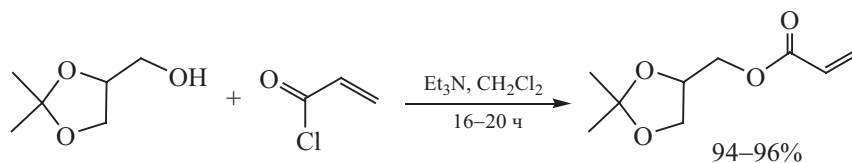


Схема 39.

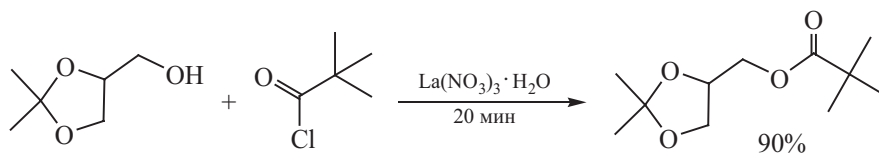
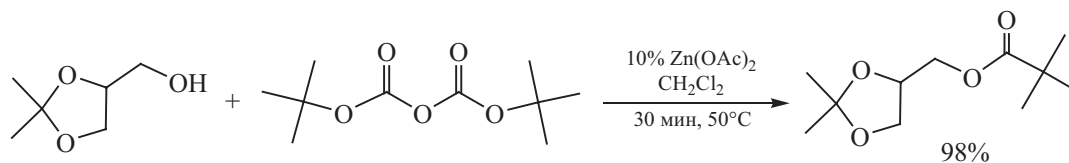


Схема 40.



присутствии кислоты Льюиса [147, 148]. Эфир образуется с выходом 98% при 50°C в течение 30 мин.

Под действием 2-бромацетилбромида в присутствии пиридина проводится ацилирование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с целью получения (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил 2-бромацетата (схема 41) [149]. Аналогичным способом и с таким же выходом получается (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил-2-хлорацетат [150, 151].

Малонаты, содержащие 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан, образуются при взаимодействии 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с малонилдихлоридом в присутствии NaH в абсолютном бензоле (схема 42) [152]. Реакцию проводят в течение 1 ч, после очистки методом колоночной хроматографии продукт получается с выходом 36%.

В работах [153–155] сообщается о конденсации 2-хлор-2-оксо-1,3,2-диоксафосфолана с 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланом с образованием соответствующего эфира с выходом 26–40% (схема 43). Реакция протекает в присутствии триэтиламина и пиридина в ТГФ при –5°C в течение 12 ч.

Реакция 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с 4-хлорпиразоло[3,4-*d*]пиримидинами (схема 44) в условиях межфазного катализа приводит к образованию простых эфиров [156]. Бромид тетрабутиламмония (ТВАВ) используется в качестве катализатора фазового переноса, водный раствор NaOH – в качестве неорганической фазы и хлорбензол – в качестве органической фазы. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 25 мин (выход 88–92%).

Схема 41.

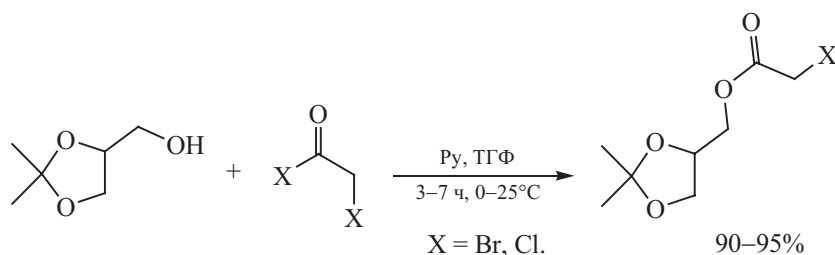


Схема 42.

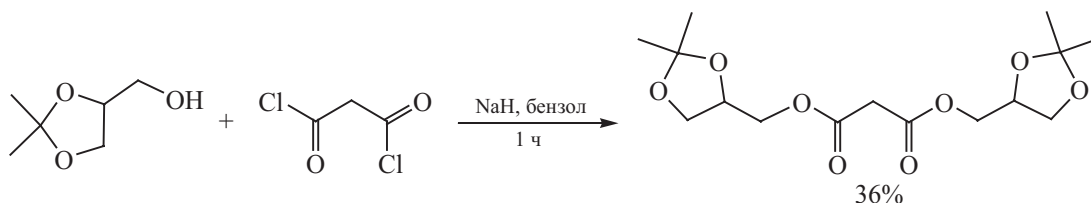
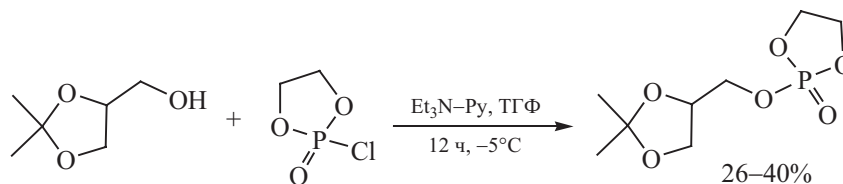


Схема 43.



При кипячении смеси 2,3-нафталенового ангидрида и рацемического 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана образуется 2-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-2,3-нафталендикарбоксилат с выходом 95% (схема 45) [157]. Реакция протекает в среде пиридина в течение 1 ч при 90°C.

Фосфорилирование бис[2-оксо-3(2*H*)-оксазолил]-4-хлорфениловым эфиром фосфиновой кислоты 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 46) под действием ацетилацетоната Mn приводит к арил-

фосфатному эфиру [158]. В качестве растворителя используют смесь бутанола и тетрагидрофурана, реакционную смесь выдерживают 3 ч при комнатной температуре (выход 62%).

В присутствии трифенилфосфина I_2 замещает гидроксильную группу в 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 47), образуя иодид 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с количественными выходами [159–165]. Реакция протекает в толуоле в течение 1–4 ч при комнатной температуре (выход 90–95%).

Схема 44.

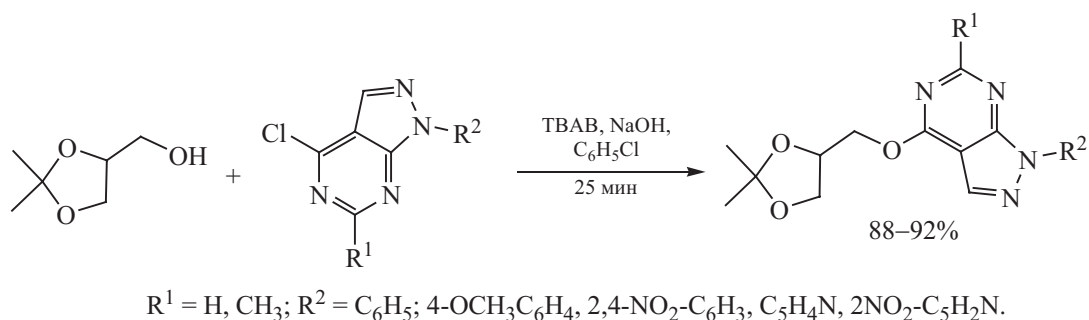


Схема 45.

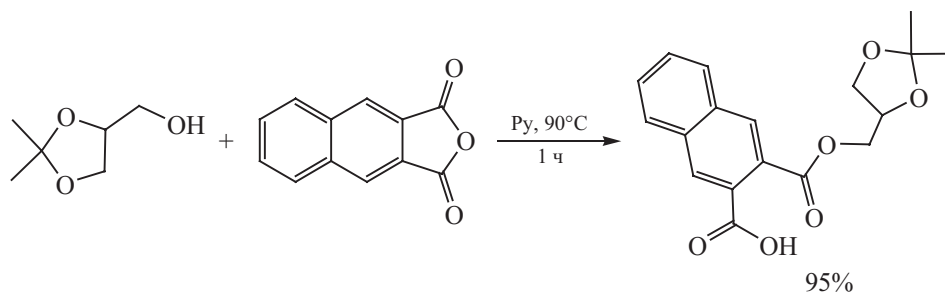
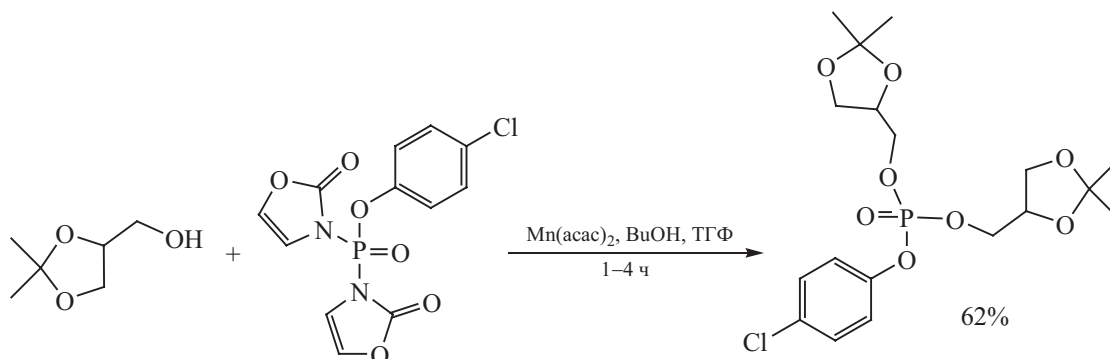


Схема 46.



Синтез бромида и иодида 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 48) осуществляют взаимодействием 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с бис(диэтиламино)хлорфосфином с последующим разложением промежуточного продукта этилгалогенидом [166].

Превращение спиртов в алкилгалогениды проводят однореакторным способом. Вначале спирт обрабатывают бис(диэтиламино)хлорфосфином и выдерживают в течение 30 мин при 0°C, затем перемешивают при нагреве в течение 2 ч с этилиодидом или бромидом. Выходы галогенидов достигают 75–80%.

Сочетание триамида гексаметилфосфора и CCl_4 [167] со спиртом является весьма эффективным

методом активации гидроксильной группы для замещения различными нуклеофилами (схема 49). Образующийся в реакции хлорид-ион реагирует с промежуточным ионом алкоксифосфония с образованием алкилхлорида с выходом 70%.

Галогениды 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана получают [168] действием метилсульфонхлорида на 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан в триэтиламине с последующей обработкой галогенидами тетрабутиламмония (схема 50). Реакцию проводят при комнатной температуре в течение 20 ч. Выходы галогенидов достигают 70–80%.

Авторами [169] предложен метод синтеза пиридинов и хинолинов конденсацией аммиака и анилина с 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланом на

Схема 47.

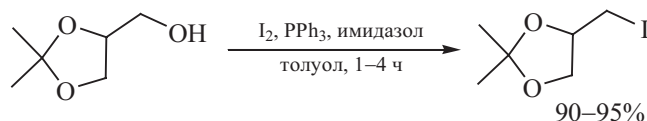


Схема 48.

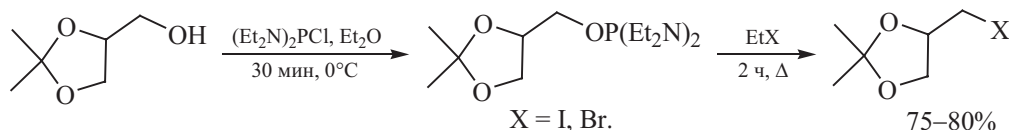


Схема 49.

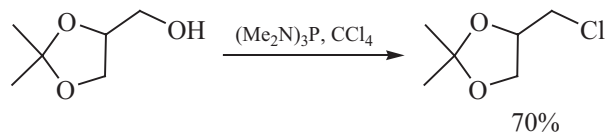
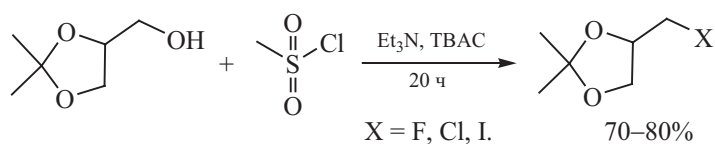


Схема 50.



цеолитных катализаторах с микро- и мезомезомакропористой структурой (схема 51). Синтез пиридинов осуществляется взаимодействием 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана с аммиаком или анилином в проточном реакторе с неподвижным слоем цеолитного катализатора при 350–500°C.

В работах [170–183] 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан превращен в соответствующий простой эфир с количественным выходом взаимодействием с дигидропираном (схема 52). Реакция завершается за 15–20 ч при кипячении в среде хлористого метилена.

Сульфонилкарбаматная группа [184] является удобной защитной группой для гидроксильного фрагмента в 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолане (схема 53). Получение соответствующего эфира количественным выходом проводят в тетрагидрофуране.

Присоединением 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана к акрилонитрилу [185] получают 3-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метокси]пропаннитрил (схема 54). Цианогруппу восстанавливали боргидридом натрия, полученный амин обрабатывали трифторуксусным ангидридом в присутствии

Схема 51.

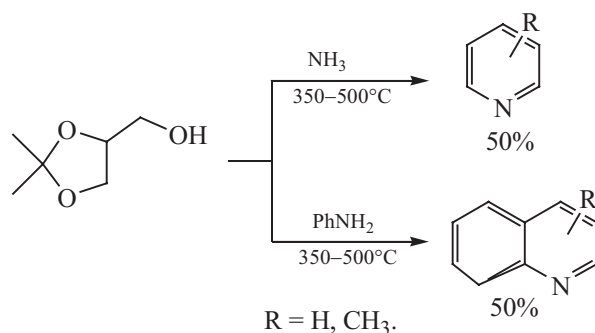


Схема 52.

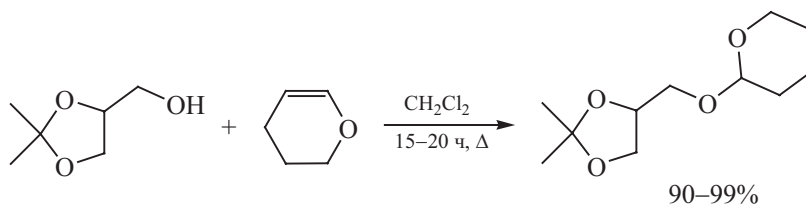
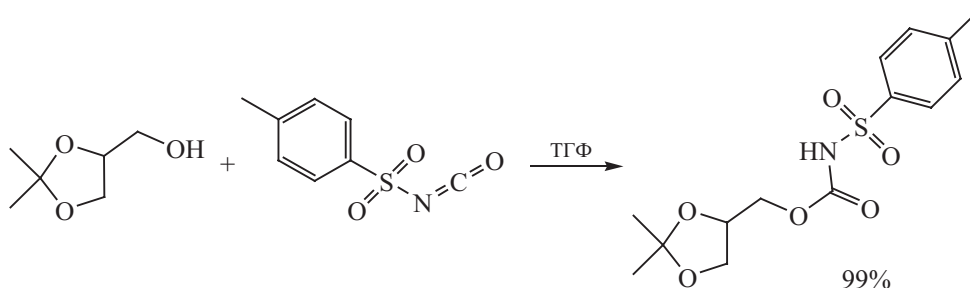


Схема 53.



триэтиламина в среде хлористого метилена. Выход конечного амида составил 89%.

В работе [186] рассматривается двухстадийное превращение 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в амин (схема 55). Первоначально реакцию проводят в присутствии трифенилфосфина и фталимида в тетрагидрофуране при комнатной температуре. На втором этапе промежуточный продукт нагревали с гидразингидратом в метаноле (выход 43%).

2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана реагирует с бензиловым спиртом (схема 56) с образованием соответствующего простого эфира с выходом 60% [187]. В качестве катализатора используется *n*-толуолсульфокислота. Продолжительность реакции составляет 12 ч при 110°C.

В работах [188–191] выполнено каталитическое окисление 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана кислородом воздуха до 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислоты (схема 57). Реакция протекает

Схема 54.

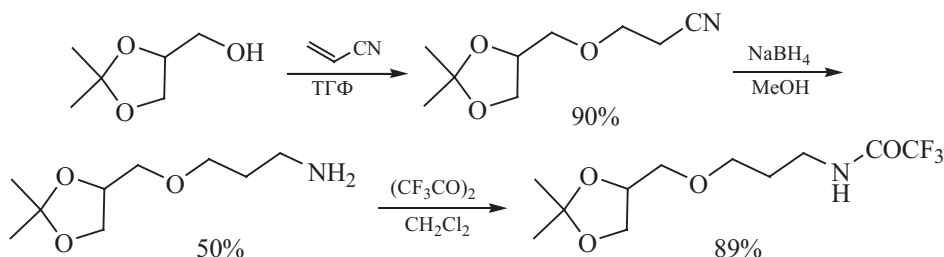


Схема 55.

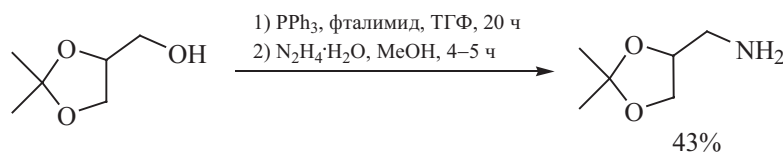


Схема 56.

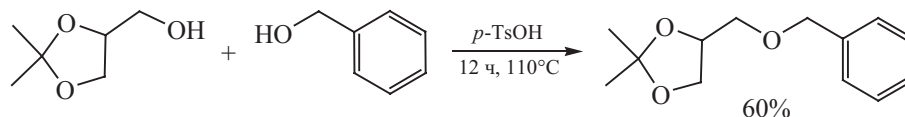


Схема 57.

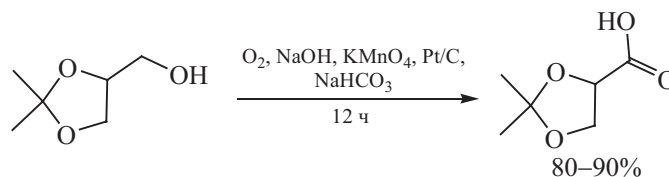


Схема 58.

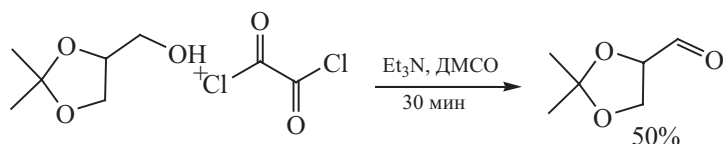


Схема 59.



в водных и слабоосновных средах при комнатной температуре в течение 12 ч, выход целевой кислоты – 80–90%.

Окислением по Сверну (схема 58) осуществляют превращение 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в ацетонид глицеральдегида с выходом 50% [192, 193]. Реакцию проводят 30 мин при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в среде ДМСО.

В работах [194–201] рассмотрена регенерация глицерина из 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (схема 59). Реакции протекают под действием УФ, микроволнового облучения или в присутствии кислотных катализаторов и приводят к образованию глицерина с количественными выходами (90–97%).

4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 2,2-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИМЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАНА В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И КОМПОЗИЦИЙ

2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан – бесцветная жидкость, хорошо смешивается с водой, различными органическими растворителями. В среде сильных кислот 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан гидролизуетсся с образованием ацетона и глицерина. Соединение относительно безвредно, не раздражает кожные покровы и ткани.

2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан применяется в фармацевтической промышленности

в качестве вспомогательного вещества при производстве медицинских и ветеринарных препаратов, косметики, синтезе органических соединений, а также в кожевенной отрасли, в фотохимическом производстве и для создания сорбентов [202]. Например, 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан используется при производстве парентеральных растворов тетрациклина [203]. Служит универсальным физиологически приемлемым растворителем, пластификатором. 2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан используется в составе лекарственных препаратов, таких как растворы и суспензии для инъекций и для наружного применения, пасты, гели, в качестве универсального физиологически приемлемого растворителя, пластификатора, фармацевтического вспомогательного вещества (соразтворитель, суспензионный агент) [204]. Более того, было обнаружено, что 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан полезен в фармацевтике в качестве хирального промежуточного продукта для производства молекул, которые невозможно получить из природных источников. Его также можно использовать при синтезе различных лекарств, в том числе противораковых и противовоспалительных средств [205].

2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан может выступать альтернативой этанолу в композициях, где необходимо использовать солюбилизующие и другие физико-химические свойства этанола [206]. Композиции на основе 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана представляют собой прозрачные

микроэмульсии, уникальным отличием которых от большинства эмульгаторов является успешное прохождение циклов замораживания-оттаивания без возникновения расслоения и/или помутнения эмульсии. 2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан является наилучшим растворителем для веществ группы триазинов (толтразурил, толтразурил-сульфон, клазурил, диклазурил, летразурил и поназурил) и других структур, характерных для мало растворимых в воде соединений (фипронил, бупренорфин, пенетаматагидроиодид, ципротерона ацетат, мегестрола ацетат, хлортетрациклина гидрохлорид, празиквантел) и поназурил) и других мало растворимых в воде соединений [207]. Благодаря своим свойствам 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан применяется и в косметической промышленности. Он является отличным растворителем для многих косметических ингредиентов и может использоваться в качестве носителя в составе различных кремов, лосьонов и других косметических средств. Кроме того, благодаря увлажняющим свойствам 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан можно использовать в качестве увлажнителя, помогающего удерживать воду в косметических рецептурах, сохраняя кожу увлажненной и эластичной [208]. Более того, 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан имеет явный потенциал в качестве биопроизводных расщепляемых поверхностно-активных веществ [209–212] и «зеленых» растворителей [213]. Научные успехи в этой области были подтверждены недавним запуском промышленного производства новой линейки растворителей под торговой маркой Augeo, где одним из ключевых компонентов является 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан. Эти продукты разработаны для замены невозобновляемых, токсичных и относительно дорогих эфиров этилен- и пропиленгликоля [214].

В промышленной химии 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан широко используется в качестве растворителя в таких крупномасштабных процессах, как производство смол, покрытий, клеев и пластификаторов; в составах красок и чернил, чистящих средств и охлаждающих агентов [215]. Кроме того, его можно использовать в качестве мономера для синтеза полимеров, включая полиуретаны, простые и сложные полиэферы [23]. 2,2-Диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан используется в полимерной

химии как функциональная добавка, улучшающая механические свойства полимеров.

Отмечена эффективность использования 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в качестве топливной присадки для улучшения характеристик эксплуатации двигателей за счет снижения выбросов и улучшения топливной экономичности [216]. Для 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана описан потенциал использования в качестве топливных добавок: его использование обеспечивает эффект повышения октанового числа (чистый 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан имеет октановое число 98) при смешивании с бензинами [24, 217]. Использование 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана также снижает выбросы угарного газа из бензина и дизеля, лишь с небольшим увеличением выбросов NO_x . Несмотря на кислородсодержащую природу, 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан не оказывает существенного негативного влияния на термический КПД бензина при использовании в низких концентрациях смесей [218]. Помимо повышения октанового числа 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан может эффективно снижать образование смол в бензинах. Авторы [219] показали, что 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан уменьшает образование смол и улучшает октановое число бензинов как в присутствии этанола, так и в его отсутствие. Следовательно, его можно использовать в качестве топливной присадки для снижения выбросов твердых частиц и улучшения устойчивости к окислению при добавлении в бензин.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся в настоящее время методы позволяют получать 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолан как в виде рацемата, так и в качестве индивидуальных энантимеров с высоким выходом и селективностью. Достигнуты значительные успехи в синтезе на основе 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана разнообразных соединений – простых и сложных эфиров, аминов, амидов, пиридинов, и др. Перспективно применение 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана и его производных в фармацевтической, медицинской, косметической химии. Добавка 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана в бензин повышает октановое число, подавляет образование смол и снижает образование угарного газа,

улучшает устойчивость к окислению. В этой связи исследования, направленные на расширение круга новых производных 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолана и определение областей их использования, весьма важны и актуальны.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуриева Эвелина Рашитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2031-0060>

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

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

Султанова Римма Марсельевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6719-2359>

Злотский Семён Соломонович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6365-5010>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tokgoz S., Zhang W., Msangi S., Bhandary P. // *Agriculture*. 2012. Vol. 2. P. 414. doi 10.3390/agriculture2040414
2. Кузнецов Б.Н., Кузнецова С.А., Тарабанько В.Е. // *Рос. хим. ж.* 2004. Т. 48. № 3. С. 4.
3. Яновская Л.А., Юфим С.С., Кучеров В.Ф. *Химия ацеталей*. М.: Наука, 1975. 275 с.
4. Greene T.W., Wuts P.G.N. *Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley, 1991. Vol. 4. P. 212.
5. Climent M.J., Velly A., Corma A. // *Green Chem.* 2002. Vol. 4. P. 565. doi 10.1039/B207506G
6. Bauer K., Garbe D., Surburg H. *Common Fragrances and Flavour Materials*. New York: VCH, 1990.
7. Arctander S. *Perfumery and Flavour Chemicals*. New York: Allured Publishing, 1969.
8. Burdock G.A. *Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients*. New York: CRC, 1995. Vol. 2.
9. Clode D.M. // *Chem. Rev.* 1979. Vol. 79. N 6. P. 491. doi 10.1021/cr60322a002
10. Ley S.V., Priepke H.W.M. // *Angew. Chem.* 1994. Vol. 106. P. 2412. doi 10.1002/anie.199422901
11. Bruns K., Conard J., Steigel A. // *Tetrahedron*. 1979. Vol. 35. P. 2523. doi 10.1016/0040-4020(79)88015-1
12. Dimmock J.R., Smith L.M. // *J. Pharm. Sci.* 1980. Vol. 69. N 5. P. 575.
13. Blickenstaff R.T., Brandstadter S.M., Foster E., Reddy S., Witt R. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 1993. Vol. 32. N 11. P. 2455.
14. Elliot A.J. In: *Comprehensive Heterocyclic Polymers*. Oxford: Pergamon Press, 1984. Vol. 6.
15. Garcia E., Laca M., Perez E., Garrido A. // *Energy Fuels*. 2008. Vol. 22. N 6. P. 4274. doi 10.1021/ef800477m
16. Silva P.H.R., Gon alves V.L.C., Mota C.J.A. // *Biores. Techn.* 2010. Vol. 101. N 15. P. 6225. doi 10.1016/j.biortech.2010.02.101
17. Monbaliu J.C.M.R., Winter M., Chevalier B., Schmidt F., Jiang Y., Hoogendoorn R., Kousemaker M., Stevens C.V. // *Chem. Today*. 2010. Vol. 28. N 4. P. 8. doi 10.1021/acs.iecr.5b01444
18. De Torres M., Jimenezosüs G., Mayoral J.A., Pires E., de Los Santos M. // *Fuel*. 2012. Vol. 94. P. 614. doi 10.1016/j.fuel.2011.11.062
19. Melero J.A., Vicente G., Morales G., Paniagua M., Bustamante J. // *Fuel*. 2010. Vol. 89. P. 2011. doi 10.1016/j.fuel.2010.03.042
20. Грехов Л.В., Марков В.А. // *Транспорт на альтернативном топливе*. 2010. Т. 3. № 15. С. 62.
21. Arteconi A., Mazzarini A., Di Nicolo G. // *Water, Air, Soil Pollut.* 2011. Vol. 221. N 1–4. P. 405. doi 10.1007/s11270-011-0804-y
22. Bagheri S., Julkapli N.M., Yehye W.A. // *Renew. Sust. Energ. Rev.* 2015. Vol. 41. P.113. doi 10.1016/j.rser.2014.08.031
23. Alptekin E., Canakci M. // *Appl. Therm. Eng.* 2017. Vol. 124. P. 504. doi 10.1016/j.applthermaleng.2017.06.064
24. Mota C.J.A., Da Silva C.X.A., Rosenbach N., Costa J., Da Silva F. // *Energy and Fuels*. 2010. Vol. 24. N. 4. P. 2733. doi 10.1021/ef9015735
25. Rodrigues R., Santos M.S., Nunes R.S., Carvalho W.A., Labuto G. // *Fuel*. 2021. P. 299. doi 10.1016/j.fuel.2021.120923
26. Yang J., Li N., Ma W.J., Zhou J.H., Sun H.Z. // *Adv. Mater. Res.* 2014. Vol. 830. P. 176. doi 10.4028/www.scientific.net/AMR.830.176
27. Konosu T., Oida S. // *Chem. Pharm. Bull.* 1991. Vol. 39. N 9. P. 2212. doi 10.1248/cpb.39.2212
28. Zhou C.H., Beltramini J.N., Lu G.Q. // *Chem. Soc. Rev.* 2008. Vol. 37(3). P. 527. doi10.1039/b707343g
29. Agirre I., Garcia I., Requies J., Barrio V.L., Güemez M.B., Cambra J.F., Arias P.L. // *Biomass and Bioenergy*. 2011. Vol. 35. N 8. P. 3636. doi 10.1016/j.biombioe.2011.05.008

30. Silva V.M.T.M., Rodrigues A.E. // Chem. Eng. Sci. 2001. Vol. 56. N 4. P. 1255. doi10.1016/S0009-2509(00)00347-X
31. Barros A.O., Faisca A.T., Lachter E.R., Nascimento R.S.V., Gil R.A.S.S. // J. Braz. Chem. Soc. 2011. Vol. 22. N 2. P. 359. doi 10.1590/S0103-50532011000200023
32. Chansorn N., Amnuaypanich S., Soontaranon S., Rugmai S., Amnuaypanich S. // J. Ind. Eng. Chem. 2022. Vol. 112. P. 233. doi 10.1016/j.jiec.2022.05.017
33. Dashtipour B., Dehghanpour S., Sharbatdaran M. // Polyhedron. 2024. P. 247. doi 10.1016/j.poly.2023.116733
34. Aguado-Deblas L., Estevez R., Russo M., La Parola V., Bautista F.M., Testa M.L. // J. Environ. Chem. Eng. 2022. Vol. 10. N 6. doi 10.1016/j.jece.2022.108628
35. Pham P.D., Monge S., Lapinte V., Raoul Y., Robin J.J. // Eur. Polym. J. 2017. Vol. 95. P. 491. doi 10.1016/j.eurpolymj.2017.08.014
36. Zhang D., Culver H.R., Bowman C.N. // ACS Appl. Nano Mater. 2019. Vol. 2. N 12. P. 7549. doi 10.1021/acsanm.9b01634
37. Vanlaldinpuia K., Bez G. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 29. P. 3759. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.050
38. Yip L., Kubczyk T.M., Davies T.E., Taylor S.H., Apperley D.C., Graham A.E. // Catal. Sci. Technol. 2012. Vol. 2. N 11. P. 2258. doi 10.1039/c2cy20188g
39. Smith B.M., Kubczyk T.M., Graham A.E. // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. N 38. P. 7775. doi 10.1016/j.tet.2012.07.048
40. Deutsch J., Martin A., Lieske H. // J. Catal. 2007. Vol. 245. N 2. P. 428. doi 10.1016/j.jcat.2006.11.006
41. Kumar I., Rana S., Cho J.W., Rode C.V. // Tetrahedron Asym. 2010. Vol. 21. N 3. P. 352. doi10.1016/j.tetasy.2010.02.002
42. Lorca M., Kuhn D., Kurosu M. // Tetrahedron Lett. 2001. Vol. 42. P. 6243. doi 10.1016/S0040-4039(01)01276-X
43. Ashton W.T., Canning L.F., Reynolds G.F., Tolman R.L., Karkas J.D., Liou R., Davies M.E., DeWitt C.M., Perry H.C., Field A.K. // J. Med. Chem. 1985. Vol. 28. N 7. P. 926. doi 10.1021/jm00145a014
44. Marco J.L., Rodrguez B. // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 29. N 16. P. 1997. doi 10.1016/S0957-4166(97)00236-X
45. Hubschwerlen C. // Synthesis. 1986. Vol. 11. P. 962. doi 10.1055/s-1986-31839
46. De Wilde H., De Clercq P., Vandewalle M., Centre D. // Tetrahedron Lett. 1987. Vol. 28. N 40. P. 4757. doi 10.1016/S0040-4039(00)96618-8
47. MaloneyHuss K.E. // Synth. Commun. 1985. Vol. 15. N 4. P. 273. doi 10.1080/00397918508063799
48. Iranpoor N., Adibi H. // Bull. Chem. Soc. Japan. 2000. Vol. 73. N 3. P. 675. doi 10.1246/bcsj.73.675
49. Procopio A., Dalpozzo R., De Nino A., Maiuolo L., Nardi M., Russo B. // Adv. Synth. Catal. 2005. Vol. 347. N 10. P. 1447. doi 10.1002/adsc.200505096
50. Orita A., Sakamoto K., Hamada Y., Otera J. // Lett. Synlett. 2000. N 1. P. 140. doi 10.1055/s-2000-6474
51. Dieskau A.P., Plietker B. // Org. Lett. 2011. Vol. 13. N 20. P. 5544. doi 10.1021/ol202270g
52. Chen E., Ling X.-H., He Y.-P., Peng X.-H. // Synthesis. 2001. Vol. 12. P. 12. doi 10.1055/s-2001-17515
53. Mallik S., Prasad R., Bhattacharya A., Sen P. // ACS Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 9. N 5. P. 434. doi 10.1021/acsmchemlett.8b00008
54. Bibak N., Hajdu J. // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44. N 31. P. 5875. doi 10.1016/S0040-4039(03)01419-9
55. Kotsovolou S., Verger R., Kokotos G. // Org. Lett. 2002. Vol. 4. N 16. P. 2625. doi 10.1021/ol026039l
56. Sauvageau J., Foster A.J., Khan A.A., Chee S.H., Sims I.M., Timmer M.S.M., Stocker B.L. // Chem-BioChem. 2012. Vol. 13. N 16. P. 2416. doi 10.1002/cbic.201200468
57. Chen A., Zheng Y., Zhou X. // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. N 19. P. 3421. doi 10.1080/00397919908085970
58. Malik S., Kartha K.P.R. // Synlett. 2009. Vol. 11. P. 1809. doi 10.1055/s-0029-1217356
59. Liang K., Li X., Wei D., Jin C., Liu C., Xia C. // Chem. 2023. Vol. 9. N 2. P. 511. doi 10.1016/j.chempr.2022.11.001
60. Barluenga J., Fañanás F.J., Sanz R., Marcos C., Ignacio J.M. // Chem. Commun. 2005. Vol. 7. P. 933. doi 10.1039/b414966a
61. Manabe S., Ueki A., Ito Y. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. N 35. P. 5159. doi 10.1016/j.tetlet.2008.06.081
62. Aragozzini F., Maconi E., Potenza D., Scolastico C. // Synthesis. 1989. Vol. 3. P. 225. doi 10.1055/s-1989-27211
63. Babu K.C., Vysabhattar R., Srinivas K.S.V., Nigam S., Madhusudhan G., Mukkanti K. // Tetrahedron Asym. 2010. Vol. 21. N 21–22. P. 2619. doi 10.1016/j.tetasy.2010.10.012
64. Lebar M.D., Baker B.J. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 45. P. 8009. doi 10.1016/j.tetlet.2007.09.053
65. Ohno M., Fujita K., Nakai H., Kobayashi S., Inoue K., Nojima S. // Chem. Pharm. Bull. 1985. Vol. 33. N 2. P. 572. doi 10.1248/cpb.33.572
66. Al-Hakim A.H., Haines A.H., Morley C. // Synthesis. 1985. Vol. 2. P. 207. doi 10.1055/s-1985-31158
67. Sanderson J.R., Lin J.J., Duranleau R.G., Yeakey E.L., Marquis E.T. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. N 12. P. 2859. doi 10.1021/jo00247a043
68. Chiellini E., Faggioni S., Solaro R. // J. Bioact. Compat. Polym. 1990. Vol. 5. N 1. P. 16. doi 10.1177/088391159000500103
69. Baldwin J.J., Raab A.W., Mensler K., Arison B.H., McClure D.E. // J. Org. Chem. 1978. Vol. 43. N 25. P. 4876. doi 10.1021/jo00419a036
70. Tang R., Yan Z., Luo Y. // J. Cent. South Univ. 2005. Vol. 12. N 6. P. 693. doi 10.1007/s11771-005-0071-4
71. Bradshaw J.S., Huszthy P., Mcdaniel C.W., Zhu C.Y., Dalley N.K., Izatt R.M., Lifson S. // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. P. 105. doi 10.1080/00958979209407947

72. Martins R. de S., Pereira M.P., de Castro P.P., Bombonato F.I. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. N 5. P. 130855. doi 10.1016/j.tet.2019.130855
73. Ramadan E.S., Rasheed H.A., El Ashry E.S.H. // *J. Serb. Chem. Soc.* 2019. Vol. 84. N 1. P. 1. doi 10.2298/JSC171127067R
74. Srikanth V., Prasad R.B.N., Poornachandra Y., Phani Babu V.S., Ganesh Kumar C., Jagadeesh B., Jala R.C.R. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 109. P. 134. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.048
75. Mohammed M.O., Baird M.S., Al Dulayymi J.R. // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. N 23. P. 3268. doi 10.1016/j.tetlet.2015.01.070
76. Ganesan M., Muraleedharan K.M. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2010. Vol. 29. N 2. P. 91. doi 10.1080/15257771003597709
77. Жданкина Г.М., Серебряков Э.П. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1985. Т. 34. № 11. С. 2414; Zhdankina G.M., Serebryakov E.P. // *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* 1985. Vol. 34. N 11. P. 2414. doi 10.1007/bf00956813
78. Amma J.P., Stille J.K. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. N 3. P. 468. doi 10.1021/jo00342a019
79. Pirrung M.C., Dunlap S.E., Trinks U.P. // *Helv. Chim. Acta*. 1989. Vol. 72. P. 1301. doi 10.1002/hlca.19890720618
80. Jurczak J., Pikul S., Bauer T. // *Tetrahedron* 1986. Vol. 42. P. 447. doi 10.1016/S0040-4020(01)87445-7
81. Xia J., Hui Y.Z. // *Tetrahedron Asym.* 1997. Vol. 8. P. 3019. doi 10.1016/S0957-4166(97)00005-0
82. Molinari F., Cavenago K.S., Romano A., Romano D., Gandolfi R. // *Tetrahedron Asym.* 2004. Vol. 15. N 12. P. 1945. doi 10.1016/j.tetasy.2004.05.010
83. Maconi E., Gualandris R., Aragozzini F. // *Biotechnol. Lett.* 1990. Vol. 12. N 6. P. 415. doi 10.1007/bf01024395
84. Reetz M.T., Höbenreich H., Soni P., Fernández L. // *Chem. Commun.* 2008. Vol. 43. P. 5502. doi 10.1039/b814538e
85. Romano D., Falcioni F., Mora D., Molinari F., Buthe A., Ansonge-Schumacher M. // *Tetrahedron Asym.* 2005. Vol. 16. N 4. P. 841. doi 10.1016/j.tetasy.2004.12.021
86. Terao Y., Tsuji K., Murata M., Achiwa K., Nishio Y., Watanabe N., Seto K. // *Chem. Pharm. Bull.* 1989. Vol. 37. N 6. P. 1653. doi 10.1248/cpb.37.1653
87. Vääntinen E., Kanerva L.T. // *Tetrahedron Asym.* 1997. Vol. 8. N 6. P. 923. doi 10.1016/s0957-4166(97)00057-8
88. Geerloff A., Stoorvogel J., Jongejan J.A., Leenen E.J.T.M., Van Dooren T.J.G.M., Van Den Tweel W.J.J., Duine J.A., Van W.J.J. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1994. Vol. 42. P. 8.
89. Godinho L.F., Reis C.R., Tepper P.G., Poelarends G.J., Quax W.J. // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. Vol. 77. N 17. P. 6094. doi 10.1128/AEM.05122-11
90. Fronza G., Fuganti C., Mele A., Pedrocchi-Fantoni G., Servi S. // *J. Org. Chem.* 1992. Vol. 57. N 3. P. 999. doi 10.1021/jo00029a039
91. Fronza G., Fuganti C., Pedrocchi-Fantoni G., Servi S. // *Chem. Lett.* 1989. Vol. 18. N 12. P. 2141. doi 10.1246/cl.1989.2141
92. Vinogradov M.G., Kurilov D.V., Ferapontov V.A., Heise G.L. // *Mendeleev Commun.* 2003. Vol. 13. N 3. P. 125. doi 10.1070/MC2003v013n03ABEH001804
93. Chenault H.K., Chafin L.F., Liehr S. // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63. N 12. P. 4039. doi 10.1021/jo980122y
94. Kodali D.R. // *J. Lipid Res.* 1987. Vol. 28. N 4. P. 464.
95. Perkins M.V., Jacobs M.F., Kitching W., Cassidy P.J., Lewis J.A., Drew R.A.I. // *J. Org. Chem.* 1992. Vol. 57. N 12. P. 3365. doi 10.1021/jo00038a027
96. Barbosa S.L., Ottone M., de Almeida M.T., Lage G.L.C., Almeida M.A.R., Nelson D.L., dos Santos W.T.P., Clososki G.C., Lopes N.P., Klein S.I., Zanatta L.D. // *J. Braz. Chem. Soc.* 2018. Vol. 29. N 8. P. 1663. doi 10.21577/0103-5053.20180039
97. Lozano P., Gomez C., Nicolas A., Polo R., Nieto S., Bernal J.M., García-Verdugo E., Luis S.V. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2016. Vol. 4. N 11. P. 6125. doi 10.1021/acssuschemeng.6b01570
98. Umbarkar S.B., Kotbagi T.V., Biradar A.V., Pasricha R., Chanale J., Dongare M.K., Mamede A.S., Lancelot C., Payen E. // *J. Mol. Catal. Chem.* 2009. Vol. 310. N 1–2. P. 150. Doi 10.1016/j.molcata.2009.06.010
99. Barbosa S.L., Lima P.C., dos Santos W.T.P., Klein S.I., Clososki G.C., Caires F.J. // *Catal. Commun.* 2019. Vol. 120. P. 76. doi 10.1016/j.catcom.2018.12.005
100. Cook P.F.E., Showler A.J. // *J. Chem. Soc.* 1965. Vol. 851. P. 4594. doi 10.1039/JR9650004594
101. Fraser B.H., Perlmutter P., Wijesundera C. // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2007. Vol. 84. N 1. P. 11. doi 10.1007/s11746-006-1001-9
102. Gras J.-L., Bonfanti J.-F. // *Synlett*. 1998. P. 1835. doi 10.1055/s-1999-2936
103. Huy P.H., Mbouhom C. // *Chem. Sci.* 2019. Vol. 10. N 31. P. 7399. doi 10.1039/c9sc02126d
104. Joshi A., Shaikh M., Singh S., Rajendran A., Mhetre A., Kamat S.S. // *J. Bio. Chem.* 2018. Vol. 293. N 44. P. 16953. doi 10.1074/jbc.RA118.005640
105. Mori K. // *Tetrahedron*. 2012. Vol. 68. N 40. P. 8441. doi 10.1016/j.tet.2012.07.086
106. Neamtu C., Stepan E., Plesu V., Bozga G., Tuluc A. // *Rev. Chim.* 2019. Vol. 70. N 4. P. 10.37358/RC.19.4.7086
107. Omar I.C., Saeki H., Nishio N., Nagal S. // *Biotech. Lett.* 1989. Vol. 3. P. 161.
108. Perosa A., Moraschini A., Selva M., Noè M. // *Molecules*. 2016. Vol. 21. N 2. doi 10.3390/molecules21020170
109. Pillai P.K.S., Mohanan A., Bouzidi L., Narine S.S. // *Ind. Crops Prod.* 2016. Vol. 94. P. 431. doi 10.1016/j.indcrop.2016.09.018

110. *Torregrosa R., Balcells M., Torres M., Canela-Garayoa R.* // *Nat. Prod. Commun.* 2014. Vol. 9. P. 1095. doi 10.1177/1934578x1400900809
111. *Wang Y., Aleiwi B.A., Wang Q., Kurosu M.* // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14. N 18. P. 4910. doi 10.1021/ol3022337
112. *Zniszczo A., Walczak K.Z.* // *Lett. Org. Chem.* 2014. Vol. 11. P. 1021. doi 10.2174/157017861101140113155507
113. *Wang M., Pinnamaraju S., Ranganathan R., Hajdu J.* // *Chem. Phys. Lipids.* 2013. Vol. 172. P. 78. doi 10.1016/j.chemphyslip.2013.05.003
114. *García-Domínguez P., Lepore I., Erb C., Gronemeyer H., Altucci L.* // *Org. Biomol. Chem.* 2011. Vol. 9. N 20. P. 6979. doi 10.1039/c1ob05932g
115. *Rodríguez C.M., Martin T., Ramirez M.A., Martin V.S.* // *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. P. 144. doi 10.1021/jo00105a027
116. *Romano D., Ferrario V., Molinari F., Gardossi L., Montero J.M.S., Torre P., Converti A.* // *J. Mol. Catal. (B).* 2006. Vol. 41. N 3–4. P. 71. doi 10.1016/j.molcatb.2006.04.009
117. *Wang Q., Wang Y., Kurosu M.* // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14. N 13. P. 3372. doi 10.1021/ol3013556
118. *Sutharsan J., Dakanali M., Capule C.C., Haidekker M.A., Yang J., Theodorakis E.A.* // *Chem. Med. Chem.* 2010. Vol. 5. N 1. P. 56. doi 10.1002/cmdc.200900440
119. *Lund J., Stensrud C., Rajender Bohov P., Thoresen G.H., Berge R.K., Wright M., Kamal A., Rustan A.C., Miller A.D., Skorve J.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 24. N 6. P. 1191. doi 10.1016/j.bmc.2016.01.045
120. *Bonnefont J.P., Djouadi F., Prip-Buus C., Gobin S., Munnich A., Bastin J.* // *Mol. Aspects Med.* 2004. Vol. 25. N 5–6. P. 495. doi 10.1016/j.mam.2004.06.004
121. *Li Z., Baker D.L., Tigyi G., Bittman R.* // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. N 2. P. 629. doi 10.1021/jo052030w
122. *Ungur N., Gavagnin M., Fontana A., Cimino G.* // *Tetrahedron.* 2000. Vol. 56. P. 2503. doi 10.1016/S0040-4020(00)00097-1
123. *Yin G.-Z., Wang D.-Y.* // *Arxiv Pre-print.* 2021. P. 1. doi 10.48550/arXiv.2201.04941
124. *Ilankumaran P., Verkade J.G.* // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. N 5. P. 9063. doi 10.1021/jo990928d
125. *Bosco J.W.J., Agrahari A., Saikia A.K.* // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. N 24. P. 4065. doi 10.1016/j.tetlet.2006.03.182
126. *Jeyakumar K., Chand D.K.* // *J. Mol. Catal. Chem.* 2006. Vol. 255. N 1–2. P. 275. doi 10.1016/j.molcata.2006.04.026
127. *Bartoli G., Bosco M., Dalpozzo R., Marcantoni E., Massaccesi M., Sambri L.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 23. P. 4611. doi 10.1002/ejoc.200300458
128. *Lee S.H., Wu T.C., Yang C.Y.* // *Synth. Commun.* 1988. Vol. 18. N 4. P. 359. doi 10.1080/00397918808063999
129. *Peng Z., Orita A., An D., Otera J.* // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. N 18. P. 3187. doi 10.1016/j.tetlet.2005.03.055
130. *Qiu R., Zhu Y., Xu X., Li Y., Shao L., Ren X., Cai X., An D., Yin S.* // *Catal. Commun.* 2009. Vol. 10. N 14. P. 1889. doi 10.1016/j.catcom.2009.06.019
131. *Reddy T.S., Narasimhulu M., Suryakiran N., Mahesh K.C., Ashalatha K., Venkateswarlu Y.* // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. N 38. P. 6825. doi 10.1016/j.tetlet.2006.07.059
132. *Zeraatpisheh M.* // *Chin. J. Chem.* 2009. Vol. 27. P. 347. doi 10.1002/cjoc.200990056
133. *Khan A.T., Islam S., Majee A., Chattopadhyay T., Ghosh S.* // *J. Mol. Catal. Chem.* 2005. Vol. 239. N 1–2. P. 158. doi 10.1016/j.molcata.2005.05.042
134. *Mori K.* // *Tetrahedron.* 2014. Vol. 70. N 35. P. 5752. doi 10.1016/j.tet.2014.06.049
135. *Beyaz K., Charton M., Rouilly A., Vedrenne E., Vaca-Garcia C., Benaboura A., Thiebaud-Roux S.* // *Ind. Crops Prod.* 2017. Vol. 97. P. 32. doi 10.1016/j.indcrop.2016.12.001
136. *Beyaz K., Vaca-Garcia C., Vedrenne E., Haddadine N., Benaboura A., Thiebaud-Roux S.* // *Int. J. Polym. Anal. Charact.* 2019. Vol. 24. N 3. P. 245. doi 10.1080/1023666X.2019.1567085
137. *Pham P.D., Monge S., Lapinte V., Raoul Y., Robin J.J.* // *Eur. Polym. J.* 2017. Vol. 95. P. 491. doi 10.1016/j.eurpolymj.2017.08.014
138. *Pham P.D., Monge S., Lapinte V., Raoul Y., Robin J.J.* // *J. Mater. Sci.* 2017. Vol. 52. N 2. P. 968. doi 10.1007/s10853-016-0392-8
139. *Rossi N.A.A., Zou Y., Scott M.D., Kizhakkedathu J.N.* // *Macromolecules.* 2008. Vol. 41. N 14. P. 5272. doi 10.1021/ma800606k
140. *Shrinidhi A.* // *ChemistrySelect.* 2016. Vol. 1. N 12. P. 3016. doi 10.1002/slct.201600421
141. *Sousa S.C.O., Junior C.G.L., Silva F.P.L., Andrade N.G., Barbosa T.P., Vasconcellos M.L.A.A.* // *J. Braz. Chem. Soc.* 2011. Vol. 22. P. 1. doi 10.1590/S0103-50532011001100028
142. *Yu D.M., Smith D.M., Kim H., Rzaev J., Russell T.P.* // *Macromolecules.* 2019. Vol. 52. N 17. P. 6458. doi 10.1021/acs.macromol.9b01323
143. *Zhang D., Zhang H., Nie J., Yang J.* // *Polym. Int.* 2010. Vol. 59. N 7. P. 967. doi 10.1002/pi.2814
144. *Zhang Q., Hou Z., Louage B., Zhou D., Vanparijs N., de Geest B.G., Hoogenboom R.* // *Angew. Chem.* 2015. Vol. 127. N 37. P. 11029. doi 10.1002/ange.201505145
145. *Zhang Q., Vanparijs N., Louage B., de Geest B.G., Hoogenboom R.* // *Polym. Chem.* 2014. Vol. 5. N 4. P. 1140. doi 10.1039/c3py00971h

146. *Prabhakar P., Suryakiran N., Venkateswarlu Y.* // Chem. Lett. 2007. Vol. 36. P. 732. doi 10.1016/j.catcom.2007.01.04
147. *Nakamura H., Lee J.D., Ueno M., Miyajima Y., Ban H.S.* // Nanobiotechnology. 2007. Vol. 3. N 2. P. 135. doi 10.1007/s12030-008-9000-6
148. Губская В.П., Фазлеева Г.М., Гильмутдинова А.А., Латыпов Ш.К., Шарафутдинова Д.Р., Нуретдинов И.А., Синяшин О.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 6. С. 1386; *Gubskaya V.P., Fazleeva G.M., Gil'Mutdinova A.A., Latypov S.K., Sharafutdinova D.R., Nuretdinov I.A., Sinyashin O.G.* // Russ Chem Bull. 2014. Vol. 63. N 6. P. 1386. doi 10.1007/s11172-014-0607-6
149. Яковенко Е.А., Баймурзина Ю.Л., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // ЖПХ. 2020. Т. 93. № 5. С. 705. doi 10.31857/S0044461820050126; *Yakovenko E.A., Baimurзина Y.L., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S.* // Russ. J. Appl. Chem. 2020. Vol. 93. N 5. P. 712. doi 10.1134/S1070427220050122
150. *Bartoli G., Bosco M., Carlone A., Dalpozzo R., Locatelli M., Melchiorre P., Palazzi P., Sambri L.* // Synlett. 2006. Vol. 13. P. 2104. doi 10.1055/s-2006-949609
151. *Suryakiran N., Prabhakar P., Venkateswarlu Y.* // Synth. Commun. 2008. Vol. 38. N 2. P. 177. doi 10.1080/00397910701749617
152. *Gilmutdinova A.A., Gubskaya V.P., Fazleeva G.M., Latypov S.K., Zhelonkina T.A., Sharafutdinova D.R., Nuretdinov I.A., Sinyashin O.G.* // Tetrahedron. 2014. Vol. 70. N 35. P. 5947. doi 10.1016/j.tet.2014.06.009
153. *Kosarev M.A., Gavrilov D.E., Nifant'ev I.E., Shlyakhtin A.V., Tavitorkin A.N., Dyadchenko V.P., Roznyatovsky V.A., Ivchenko P.V.* // Mendeleev Commun. 2019. Vol. 29. N 5. P. 509. doi 10.1016/j.mencom.2019.09.010
154. *Müller L.K., Steinbach T., Wurm F.R.* // RSC Adv. 2015. Vol. 5. N 53. P. 42881. doi 10.1039/c5ra07167d
155. *Song W.J., Du J.Z., Liu N.J., Dou S., Cheng J., Wang J.* // Macromolecules. 2008. Vol. 41. N 19. P. 6935. doi 10.1021/ma801043m
156. *Ramani V.C., Shah N.M., Shah R.D.* // Asian J. Chem. 2018. Vol. 30. N 10. P. 2352. doi 10.14233/ajchem.2018.21576
157. *Pallavicini M., Valoti E., Villa L., Piccolo O.* // Tetrahedron Asym. 2001. Vol. 12. N 17. P. 2489. doi 10.1016/s0957-4166(01)00439-6
158. *Kunieda T.* // Tetrahedron Lett. 1987. Vol. 28. P. 2375. doi 10.1016/S0040-4039(00)96128-8
159. *Kaur A., Poonam Patil M.T., Mehta S.K., Salunke D.B.* // RSC Adv. 2018. Vol. 8. N 18. P. 9587. doi 10.1039/c8ra01387j
160. *Liu Y., Yan B., Wang Z., Zhu H., Yin X., Wang K., Wang M., Zhao W.* // ACS Med. Chem. Lett. 2020. Vol. 11. N 7. P. 1371. doi 10.1021/acsmchemlett.9b00579
161. *Noronha-Blob L., Kachur J.F., Goyal R.K.* // Trends Pharmacol. Sci. 1992. Vol. 35. P. 562.
162. *Tursun A., Canet I., Aboab B., Sinibaldi M.E.* // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46. N 13. P. 2291. doi 10.1016/j.tetlet.2005.02.009
163. *Wu W., Li R., Malladi S.S., Warshakoon H.J., Kimbrell M.R., Amolins M.W., Ukani R., Datta A., David S.A.* // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. N 8. P. 3198. doi 10.1021/jm901839g
164. *Yadav M., Raghupathy R., Saikam V., Dara S., Singh P.P., Sawant S.D., Mayor S., Vishwakarma R.A.* // Org. Biomol. Chem. 2014. Vol. 12. P. 1163. doi 10.1039/c3ob42116c
165. *Zarbin P.H.G., Oliveira A.R.M., Simonelli F., Villar J.A.F.P., Delay O.* // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 40. P. 7399. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.083
166. Колодяжная А.О., Кухарь В.П., Колодяжный О.И. // ЖОХ. 2008. Т. 78. № 12. С. 2061; *Kolodyazhnaya A.O., Kukhar' V.P., Kolodyazhnyi O.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 12. P. 2407. doi 10.1134/S1070363208120207
167. *Taschner M.J.* // eEROS. 2001. doi 10.1002/047084289x.rt404
168. *Kawakami Y., Asai T., Umeyama K., Yamashita Y.* // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 18. P. 3581. doi 10.1021/jo00139a049
169. Байбуртли А.В., Григорьева Н.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С., Кутепов Б.И. // Докл. АН. Химия, науки о материалах. 2020. Т. 490. № 1. С. 29. doi 10.31857/s2686953520010033; *Bayburtli A.V., Raskil'dina G.Z., Zlotsky S.S., Grigorieva N.G., Kutevov B.I.* // Doklady Chem. 2020. Vol. 490. N 2. P. 32. doi 10.1134/S0012500820020019
170. *Bartoli G., Giovannini R., Giuliani A., Marcantoni E., Massaccesi M., Melchiorre P., Paoletti M., Sambri L.* // Eur. J. Org. Chem. 2006. Vol. 6. P. 1476. doi 10.1002/ejoc.200500780
171. *Gogoi D., Baruah N., Bez G.* // Synth. Commun. 2007. Vol. 37. N 4. P. 593. doi 10.1080/00397910601055123
172. *Khan A.T., Choudhury L.H., Ghosh S.* // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 42. P. 7891. doi 10.1016/j.tetlet.2004.08.141
173. *Khan A.T., Ghosh S., Choudhury L.H.* // Eur. J. Org. Chem. 2005. Vol. 22. P. 4891. doi 10.1002/ejoc.200500400
174. *Khan A.T., Mondal E., Borah B.M., Ghosh S.* // Eur. J. Org. Chem. 2003. Vol. 21. P. 4113. doi 10.1002/ejoc.200300429
175. *Khan A.T., Parvin T., Choudhury L.H.* // Synthesis. 2006. Vol. 15. P. 2497. doi 10.1055/s-2006-942465
176. *Kotke M., Schreiner P.R.* // Synthesis. 2007. N 5. P. 779. doi 10.1055/s-2007-965917
177. *Miura T., Masaki Y.* // Synth. Commun. 1995. Vol. 25. N 13. P. 1981. doi 10.1080/00397919508015875
178. *Patel B.K., Samal A.K., Kavala V., Samal A.K.* // Arkivoc. 2005. P. 29.

179. *Prabhavathi Devi B.L.A., Gangadhar K.N., Siva Kumar K.L.N., Shiva Shanker K., Prasad R.B.N., Sai Prasad P.S.* // *J. Mol. Catal. Chem.* 2011. Vol. 345. N 1–2. P. 96. doi 10.1016/j.molcata.2011.05.025
180. *Reddy T.S., Ravinder K., Suryakiran N., Narasimhulu M., Mahesh K.C., Venkateswarlu Y.* // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. N 14. P. 2341. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.011
181. *Rosseto R., Bibak N., Hajdu J.* // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. N 12. P. 2358. doi 10.1039/b603788g
182. *Stephens J.R., Butler P.L., Clow C.H., Oswald M.C., Smith R.C., Mohan R.S.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 19. P. 3827. doi 10.1002/ejoc.200300295
183. *Tanemura K., Suzuki T.* // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54. N 49. P. 6740. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.137
184. *Manabe S., Yamaguchi M., Ito Y.* // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. N 75. P. 8332. doi 10.1039/c3cc43968b
185. *Xu X., Jiang M., Miao D., Liu Y., Tan X., Hu J., Gu C., Peng W., Jiang F.* // *ChemistrySelect.* 2022. Vol. 7. P. 35. doi 10.1002/slct.202202781
186. *Schade B., Singh A.K., Wycisk V., Cuellar-Camacho J.L., von Berlepsch H., Haag R., Böttcher C.* // *Chem. Eur. J.* 2020. Vol. 26. N 30. P. 6919. doi 10.1002/chem.201905745
187. *Suriyaprapadilok N., Kitiyanan B.* // *Energy Procedia.* 2011. Vol. 9. P. 63. doi 10.1016/j.egypro.2011.09.008
188. *Handa S., Hawes J.E., Pryce R.J.* // *Synth. Commun.* 1995. Vol. 25. N 18. P. 2837. doi 10.1080/00397919508011831
189. *Rafiee M., Konz Z.M., Graaf M.D., Koolman H.F., Stahl S.S.* // *ACS Catal.* 2018. Vol. 8. N 7. P. 6738. doi 10.1021/acscatal.8b01640
190. *Yamaoka H., Moriya N., Ikunaka M.* // *Org. Proc. Res. Develop.* 2004. Vol. 8. N 6. P. 931. doi 10.1021/op049940k
191. *Zweifel T., Naubron J.V., Grützmacher H.* // *Angew. Chem.* 2009. Vol. 48. N 3. P. 559. doi 10.1002/anie.200804757
192. *Babu K.C., Vysabhatar R., Srinivas K.S.V., Nigam S., Madhusudhan G., Mukkanti K.* // *Tetrahedron Asym.* 2010. Vol. 21. N 21–22. P. 2619. doi 10.1016/j.tetasy.2010.10.012
193. *Chandra Babu K., Ramadasu G., Gangaiah L., Madhusudhan G., Mukkanti K.* // *Ind. J. Chem.* 2010. Vol. 49. P. 24.
194. *Anil S.M., Vinayaka A.C., Rajeev N., Swaroop T.R., Mallesha N., Rangappa K.S., Sadashiva M.P.* // *ChemistrySelect.* 2018. Vol. 3. N 7. P. 1999. doi 10.1002/slct.201800032
195. *Chaiseeda K., Chantharadet L., Chavasiri W.* // *Res. Chem. Intermed.* 2018. Vol. 44. N 2. P. 1305. doi 10.1007/s11164-017-3168-0
196. *He Y., Johansson M., Sterner O.* // *Synth. Commun.* 2004. Vol. 34. N 22. P. 4153. doi 10.1081/SCC-200036616
197. *Subhas Bose D., Jayalakshmi B., Narsaiah A.V.* // *Synthesis.* 2000. Vol. 1. P. 67. doi 10.1021/jo981839o
198. *Kim K.S., Song Y.H., Lee B.H., Hahn C.S.* // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51. N 3. P. 404. doi 10.1021/jo00353a027
199. *Chen C.Y., Han W.B., Chen H.J., Wu Y., Gao P.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 20. P. 4311. doi 10.1002/ejoc.201300247
200. *Gras J.-L., Bonfanti J.-F.* // *Synlett.* 1999. Vol. 11. P. 1835. doi 10.1055/s-1999-2936
201. *Nakamura H., Ueda N., Ban H.S., Ueno M., Tachikawa S.* // *Org. Biomol. Chem.* 2012. Vol. 10. N 7. P. 1374. doi 10.1039/c1ob06500a
202. *Esteban J., García-Ochoa F., Ladero M.* // *Green Proc. Synth.* 2017. Vol. 6. N 1. P. 79. doi 10.1515/gps-2016-0105
203. Pat. US 3004894 (1961).
204. Pat. US 8771729B2 (2011).
205. Pat. US 2023204413A1 (2023).
206. Pat. US 9957246B2 (2015).
207. Пат. RU 2484825C2 (2007).
208. Pat. US 10501706B2 (2019).
209. *Piasecki A., Mayhew A.* // *J. Surf. Deterg.* 2000. Vol. 3. P. 59. doi 10.1007/s11743-000-0114-3
210. *Piasecki A., Mayhew A.* // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2000. Vol. 3. P. 59. doi 10.1007/s11743-000-0114-3
211. *Burczyk B., Banaszczyk M., Sokolowski A., Piasecki A.* // *JAOCs.* 1988. Vol. 65. P. 1204.
212. *Ono D., Yamamura S., Nakamura M., Takeda T., Masuyama A., Nakatsuji Y.* // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1995. Vol. 72. P. 853. doi 10.1007/bf02541036
213. *Moity L., Benazzouz A., Molinier V., Nardello-Rataj V., Elmkaddem M.K., de Caro P., Thiébaud-Roux S., Gerbaud V., Marion P., Aubry J.-M.* // *Green Chem.* 2015. Vol. 17. P. 1779. doi 10.1039/C4GC02377C
214. Augeo® SL191. <http://www.solvay.com/en/markets-and-products/featured-products/augeo.html>
215. *Раджаббаева Л.У., Хасанова М.М., Юлдашова И.Э., Умиров Н.Н.* // *Техн. науки.* 2024. Т. № 3. С. 120.
216. *García E., Laca M., Pérez E., Garrido A., Peinado J.* // *Energy Fuels.* 2008. Vol. 22. N 6. P. 4274. doi 10.1021/ef800477m
217. *Ilgen O., Yerlikaya S., Akyurek F.O.* // *Period. Polytech. Chem. Eng.* 2016. Vol. 61. P. 144. doi 10.3311/PPch.8895
218. *Oparina L.A., Kolyvanov N.A., Gusarova N.K., Saprygina V.N.* // *Proceed. Univ. Appl. Chem. Biotechnol.* 2018. Vol. 8. N 1. P. 19. doi 10.21285/2227-2925-2018-8-1-19-34
219. *Максимов А.Л., Хехаев А.И., Рамазанов Д.Н.* // *Нефтехимия.* 2015. Т. 55. № 1. С. 3. doi 10.7868/S0028242115010104; *Maximov A.L., Nekhaev A.I., Ramazanov D.N.* // *Petroleum Chem.* 2015. Vol. 55. N 1. P. 1. doi 10.1134/S0965544115010107

Synthesis, Reactions and Application of 2,2-Dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane (A Review)

E. R. Nurieva^{1,*}, Yu. G. Borisova¹, G. Z. Raskildina¹, R. M. Sultanova¹, and S. S. Zlotsky¹

¹ *Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia*

**e-mail: ern_lbrn@bk.ru*

Received July 5, 2024; revised August 14, 2024; accepted September 11, 2024

This review analyzes publications that present the results of studies of modern and traditional approaches to the synthesis of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane, as well as data on methods for its use in organic synthesis. The ways of obtaining enantiomerically pure 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanes, necessary in the production of drugs, are shown. Publications devoted to the use of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane in pharmaceutical, medicinal chemistry and petrochemistry are presented.

Keywords: 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane, solketal, racemate, enantiomer

АДДУКТЫ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ С МАЛЕИНИМИДАМИ. СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2024 г. В. А. Сорокина¹, А. В. Ковальская¹, А. Н. Лобов¹, П. А. Ильина²,
В. В. Зарубаев², И. П. Цыпышева^{1,*}

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Поступило в редакцию 9 сентября 2024 г.

После доработки 22 сентября 2024 г.

Принято к печати 26 сентября 2024 г.

В термических условиях реакции Дильса–Альдера с выходами от 68 до 97% синтезированы аддукты N-замещенных 2-пиридонов [пиридин-2(1H)-онов] и N-замещенных иминов малеиновой кислоты. Цитотоксичность и противовирусная активность полученных соединений изучены на модели аденовирусной инфекции [аденовирус человека 5 типа (AdV5)] в культуре клеток МА-104. Показано, что синтезированные аддукты обладают низкой токсичностью и невысокой противовирусной активностью. Наиболее выраженными вирусингибирующими свойствами обладает соединение 9-гексил-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион с индексом селективности, равным 7.

Ключевые слова: реакция Дильса–Альдера, 2-пиридон, противовирусная активность, аденовирус человека 5 типа (AdV5)

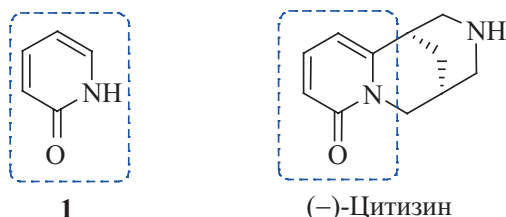
DOI: 10.31857/S0044460X24060024, **EDN:** FAESAH

ВВЕДЕНИЕ

Аденовирусная инфекция представляет собой заболевание с разнообразными клиническими проявлениями, начиная от респираторной патологии и заканчивая кишечными расстройствами, передающееся воздушно-капельным, алиментарным, контактно-бытовым и даже внутриутробным путями передачи вируса [1–3]. С 2003 по 2016 год обнаружено около 2138 разновидностей аденовирусов человека [4], способных вызывать вспышки в замкнутых коллективах (детских садах, школах, рабочих коллективах, воинских подразделениях и т. п.), и, если у иммунокомпетентных пациентов данное заболевание протекает относительно легко, то для людей с иммунодефицитами оно представ-

ляет серьезную угрозу [5, 6], приводя к тяжелым последствиям (гепатитам, кератоконъюнктивитам, пери- и миокардитам, менингоэнцефалитам, вплоть до летального исхода [7, 8]). В частности, именно аденовирусная инфекция обуславливает до 60% смертности у реципиентов костного мозга [9]. Необходимо отметить, что этиотропных лекарственных средств для лечения аденовирусной инфекции до сих пор не существует, оно сводится лишь к симптоматической терапии. Ни один из известных противовирусных препаратов не доказал своей эффективности в отношении аденовирусов, хотя относительные успехи были достигнуты при применении препаратов широкого спектра действия – рибавирина (обладающего серьезными побочными эффектами [10]), цидофовира [11, 12] и его производного – бринцидофовира [13].

Схема 1.



Таким образом, необходимость разработки новых эффективных средств противовирусной терапии аденовирусной инфекции очевидна, и решение этой проблемы является актуальным для медицинской химии и вирусологии.

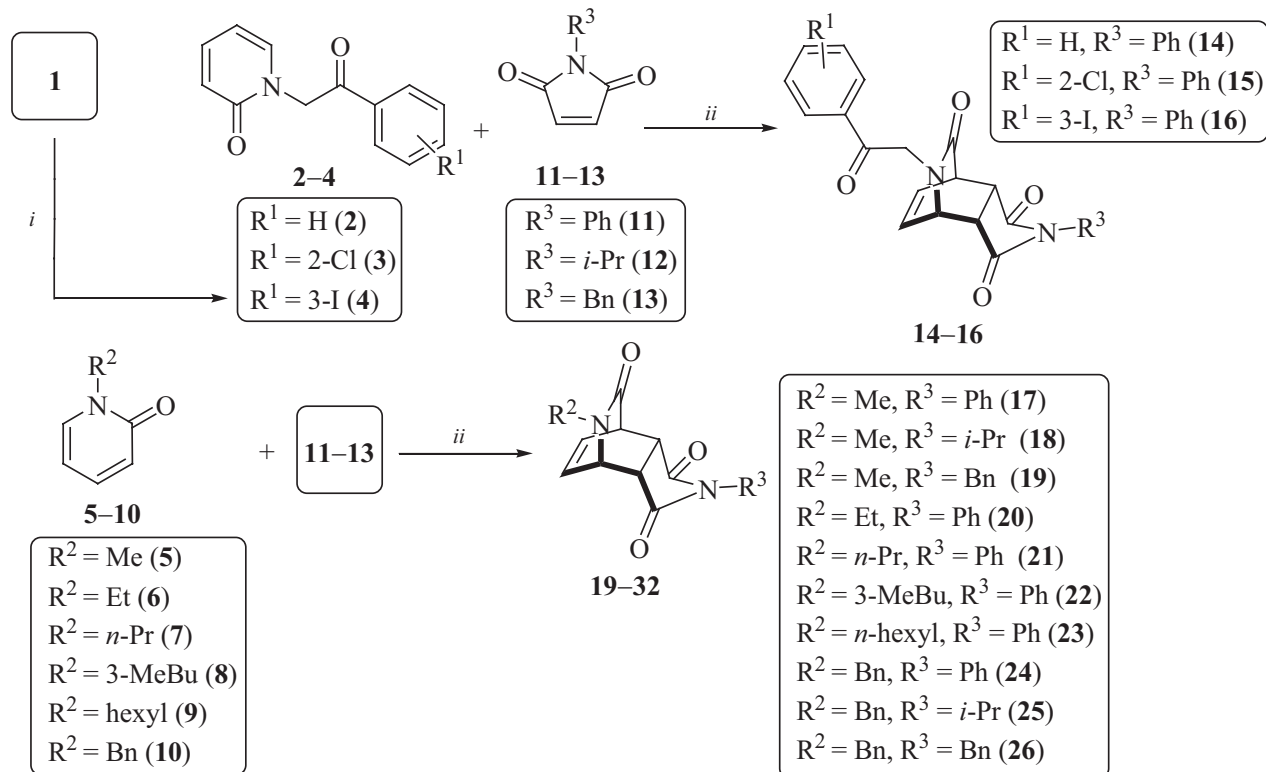
Учитывая данные о потенциальной антиаденовирусной активности ряда азотсодержащих гетероцических соединений [14–18], включая производные хинолизинового алкалоида (–)-цитизина

[19–22], осуществлен синтез упрощенных аналогов последних, исходя из пиридин-2(1*H*)-она **1** (2-пиридо-на) – структурного фрагмента (–)-цитизина (схема 1), и проведена оценка способности синтезированных соединений ингибировать репродукцию аденовируса человека (AdV5) *in vitro*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений использовали коммерчески доступные алкилированные производные 2-пиридо-на **2**, **3**, **5–10** и *N*-фенил-, *N*-изопропил- и *N*-бензилзамещенные имиды малеиновой кислоты **11–13** (схема 2). Синтез иодпроизводного **4** осуществляли путем алкилирования **1** 2-бром-1-(3-иодфенил)этан-1-оном в условиях, указанных на схеме 2. Реакцию Дильса–Альдера диенов **2–10** с диенофилами **11–13** (мольное соотношение 1:5) проводили путем кипячения исходных соединений в толуоле. Контроль за ходом реакции осуществляли

Схема 2.



Условия реакции: *i*, $R^1\text{Br}$, K_2CO_3 , ацетон, 56°C; *ii*, *N*-замещенный малеинимид (5 экв.), толуол, 110°C.

методом ТСХ. Продукты **14–26** реакции выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 . Выходы новых аддуктов **14–16** и **20–23** составили 68–97%. Соединения **17–19** и **24–26** описаны нами ранее [23], строение новых аддуктов **14–16** и **20–23** (во всех случаях также было зафиксировано образование только *эндо*-аддуктов) устанавливали по аналогии с работой [23] на основании данных спектроскопии ЯМР и литературных данных [24].

На следующем этапе исследования проведена оценка цитотоксичности и способности соединений **14–26** подавлять репродукцию аденовируса человека 5 типа (AdV5). В качестве препарата сравнения использовали рибавирин из-за широты его противовирусных свойств [25]; для каждого образца были определены значения 50% цитотоксической концентрации (CC_{50}), 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) и рассчитаны индексы селективности SI (отношение $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$). Данные о цитотоксичности и противовирусной активности соединений **14–26** представлены в табл. 1. Как показано в ходе экспериментов, полученные соединения обладали относительно низкой токсичностью для эмбрио-

Таблица 1. Активность соединений **14–26** в отношении аденовируса человека 5 типа (AdV5) в культуре клеток МА-104.

№	Биологическая активность <i>in vitro</i>		
	CC_{50} , мкМ. ^a	IC_{50} , мкМ. ^b	SI ^b
14	411±26	>259	2
15	598±41	>238	3
16	195±8	>195	1
17	>1064	>1064	1
18	1012±64	>403	3
19	338±27	>338	1
20	848±62	>338	3
21	204±14	>106	2
22	469±32	>296	2
23	>852	124±15	7
24	>838	>838	1
25	489±21	>309	2
26	>806	>806	1
Рибавирин ^г	>2049	11±2	192

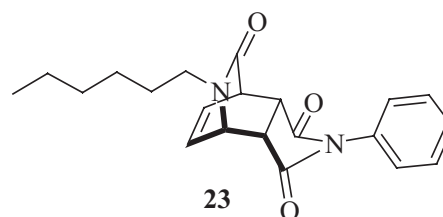
^a CC_{50} – цитотоксическая концентрация, мкМ.

^b IC_{50} – 50% ингибирующая концентрация, мкМ.

^b SI – индекс селективности, отношение $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$.

^г Препарат сравнения.

Схема 3.



$\text{CC}_{50} > 852$ мкМ.
 $\text{IC}_{50} = 124$ мкМ.
 SI = 7

нальных клеток макаки резус (МА-104). Так, 4 из 14 веществ (28.6%) не проявляли признаков цитотоксичности даже в максимальной использованной концентрации (300 мкг/мл). Наиболее токсичными в этом ряду оказались соединения **16** и **21** ($\text{CC}_{50} = 195$ и 204 мкМ соответственно); отметим, что оба этих соединения получены путем [4+2]-циклоприсоединения N-фенилмалеинида к 1-[2-(3-иодфенил)-2-оксоэтил]пиридин-2(1H)-ону **4** и 1-пропилпиридин-2(1H)-ону **7**. Подавляющее большинство протестированных соединений вирусингибирующей активности не проявили. Как оказалось, единственным образцом, способным в некоторой степени снижать вирусный цитопатогенный эффект (CPE), является 9-гексил-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-эпиминометаноизоиндол-1,3,8(2H)-трион **23** с индексом селективности 7, содержащий насыщенный гексильный заместитель атома азота 2-пиридоновой части молекулы (схема 3).

ВЫВОДЫ

Кипячением в толуоле синтезированы аддукты Дильса–Альдера N-замещенных 2-пиридонов с N-изо-пропил-, -фенил- и -бензилзамещенными имидами малеиновой кислоты; изучены их цитотоксичность и активность в отношении аденовируса человека 5 типа (AdV5). Показано, что синтезированные аддукты обладают низкой токсичностью в отношении клеток МА-104. В то же время, активность соединений в отношении аденовируса человека невелика: способностью ингибировать репродукцию AdV5 обладает лишь 9-гексил-2-фенил-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-

(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион, его индекс селективности равен 7.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных соединений использовали коммерчески доступные пиридин-2(1*H*)-он **1** (CAS 142-08-5), 2-бром-1-(3-иодофенил)этан-1-он (CAS 61858-38-6), 1-(2-оксо-2-фенилэтил)пиридин-2(1*H*)-он **2** (CAS 952-75-0), 1-[2-(хлорфенил)-2-оксоэтил]пиридин-2(1*H*)-он **3** (CAS 282730-01-2), 1-метилпиридин-2(1*H*)-он **5** (CAS 694-85-9), 1-этилпиридин-2(1*H*)-он **6** (CAS 13337-79-6), 1-пропилпиридин-2(1*H*)-он **7** (CAS 19006-63-4), 1-изопентилпиридин-2(1*H*)-он **8** (CAS 55475-84-8), 1-гексилпиридин-2(1*H*)-он **9** (CAS 38591-66-1), 1-бензилпиридин-2(1*H*)-он **10** (CAS 1753-62-4), *N*-фенилмалеинимид **11** (CAS 941-69-5), *N*-изопропилмалеинимид **12** (CAS 1073-93-4), *N*-бензилмалеинимид **13** (CAS 1631-26-1). Физико-химические константы аддуктов **17–18** и **24–26** соответствовали литературным [23].

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM®. Колоночная хроматография (КХ) выполнена на силикагеле (0.05–0.1 мм) (Macherey-Nagel, Германия). Температуры плавления определены на аппарате Boetius (PHMK 05 VEB Wagetech Rapido, Германия). Элементный анализ выполнен на CHNS анализаторе Euro 3000 (Hekatech). Спектры ЯМР ¹H, ¹⁵N и ¹³C записаны в дейтерированном ДМСО или CDCl₃ на импульсном спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 МГц (¹³C).

1-[2-(3-Иодфенил)-2-оксоэтил]пиридин-2(1*H*)-он (4). К раствору 0.2 г (2.11 ммоль) пиридона **1** в 10 мл ацетона, добавляли 0.73 г (5.26 ммоль) K₂CO₃ и 0.68 г (2.11 ммоль) *m*-иод- α -бромацетофенона, смесь кипятили с обратным холодильником до полного исчезновения исходного пиридона. По окончании реакции (контроль по ТСХ), реакцию массу фильтровали, упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃). Выход 87% (0.62 г), белые кристаллы, т. пл. 119–120°C (CHCl₃), *R*_f 0.4 (CHCl₃:MeOH = 95:5). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1705, 1656, 1652, 1587, 1541, 1464, 1410, 1377, 1353, 1215, 1171, 1146, 1063, 1015, 917, 843, 786, 764, 682, 563, 527, 502, 460, 369. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 5.31 с (2H, H¹), 6.21 д. т (1H, H⁵, ³*J*₅₋₆ = ³*J*₅₋₄ = 6.7, ⁴*J*₅₋₃ 1.5), 6.57 д. д (1H, H³, ³*J*₃₋₄

9.2, ⁴*J*₃₋₅ 1.5), 7.22 т (1H, H^{5''}, ³*J*_{5''-4''} = ³*J*_{5''-6''} = 7.8), 7.23 д. д (1H, H⁶, ³*J*₆₋₅ 6.7, ⁴*J*₆₋₄ 2.1), 7.38 д. д. д (1H, H⁴, ³*J*₄₋₃ 9.2, ³*J*₄₋₅ 6.7, ⁴*J*₄₋₆ 2.1), 7.91 д. т (1H, H^{4''}, ³*J*_{4''-5''} 7.8, ⁴*J*_{4''-2''} 1.5), 7.94 д. т (1H, H^{6''}, ³*J*_{6''-5''} 7.8, ⁴*J*_{6''-2''} 1.5), 8.28 т (1H, H^{2''}, ⁴*J*_{2''-4''} = ⁴*J*_{2''-6''} = 1.5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 54.46 (C^{1'}), 94.58 (C^{3''}), 106.29 (C⁵), 120.54 (C³), 127.20 (C^{6''}), 130.52 (C^{5''}), 136.26 (C^{1''}), 136.91 (C^{2''}), 138.35 (C⁶), 140.35 (C⁴), 142.63 (C^{4''}), 162.29 (C²), 191.10 (C^{2'}). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ , м. д.: 165.27 (N¹). Найдено, %: С 46.05; Н 2.94; I 36.42; N 4.14. C₁₃H₁₀INO₂. Вычислено, %: С 46.04; Н 2.97; I 37.42; N 4.13.

9-(2-Оксо-2-фенилэтил)-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1*H*-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (14). К раствору 0.2 г (0.94 ммоль) 2-*N*-замещенного производного пиридона **2** в 10 мл толуола добавляли 0.81 г (4.69 ммоль) *N*-фенилмалеинимида. Смесь кипятили. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂ (CHCl₃). Выход 89% (0.32 г), аморфное вещество, *R*_f 0.4 (EtOAc). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1774, 1711, 1704, 1681, 1596, 1498, 1456, 1448, 1407, 1384, 1356, 1263, 1224, 1179, 1099, 1056, 997, 968, 924, 805, 753, 721, 691, 643, 611, 557, 492. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.55 д. д (1H, H^{7a}, ³*J*_{7a-3a} 8.0, ³*J*_{7a-7} 3.4), 3.78 д. д. д (1H, H⁷, ³*J*₇₋₆ 5.8, ³*J*_{7-7a} 3.4, ⁴*J*₇₋₅ 1.7), 4.05 д. д (1H, H^{3a}, ³*J*_{3a-7a} 8.0, ³*J*_{3a-4} 4.2), 4.86 д (1H, H^{1'}, ²*J* 18.3), 4.88 д. д. д (1H, H⁴, ³*J*₄₋₅ 5.4, ³*J*_{4-3a} 4.2, ⁴*J*₄₋₆ 1.8), 5.07 д (1H, H^{1'}, ²*J* 18.3), 6.57 д. д. д (1H, H⁶, ³*J*₆₋₅ 7.6, ³*J*₆₋₇ 5.8, ⁴*J*₆₋₄ 1.8), 6.70 д. д. д (1H, H⁵, ³*J*₅₋₆ 7.6, ³*J*₅₋₄ 5.4, ⁴*J*₅₋₇ 1.7), 7.16 д (2H, H_{орто}, ³*J* 7.5), 7.43 т (1H, H_{пара}, ³*J* 7.5), 7.49 т (2H, H_{мета}, ³*J* 7.5), 7.57 т (2H, H^{3''(5'')}, ³*J* 7.4), 7.70 т (1H, H^{4''}, ³*J* 7.4), 8.00 д (2H, H^{2''(6'')}, ³*J* 7.4). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 40.96 (C^{7a}), 45.13 (C⁷), 46.62 (C^{3a}), 51.73 (C^{1'}), 55.27 (C⁴), 126.72 (C_{орто}), 127.81 (C^{2''(6'')}), 128.50 (C_{пара}), 128.77 (C^{3''(5'')}), 128.88 (C_{мета}), 130.32 (C⁶), 131.84 (C_{инсо}), 133.21 (C⁵), 133.72 (C^{4''}), 134.49 (C^{1''}), 170.89 (C⁸), 174.66 (C³), 175.29 (C¹), 194.73 (C²). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 116.92 (N⁹), 193.42 (N²). Найдено, %: С 71.51; Н 4.68; N 7.26. C₂₃H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 71.49; Н 4.70; N 7.25.

9-[2-(2-Хлорфенил)-2-оксоэтил]-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1*H*-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (15) получали аналогично из 0.2 г (0.81 ммоль) производного **3** и 0.81 г

(4.06 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **15** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (CHCl_3). Выход 84% (0.28 г), аморфное вещество, R_f 0.5 (EtOAc). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1769, 1688, 1599, 1496, 1457, 1383, 1352, 1294, 1254, 1219, 1183, 1139, 1098, 1060, 991, 966, 927, 814, 753, 721, 694, 678, 643, 608, 598, 515, 491, 458, 424, 383. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.55 м (1H, H^{7a}), 4.09 м (1H, H^{7}), 4.16 м (1H, H^{3a}), 4.52 д (1H, $\text{H}_A^{\text{1'}}$, 2J 18.2), 4.74 м (1H, H^{4}), 5.01 д (1H, $\text{H}_B^{\text{1'}}$, 2J 18.2), 6.51 м (1H, H^{6}), 6.64 м (1H, H^{5}), 7.16 уш. д (2H, $\text{H}_{\text{орто}}$, 3J 7.5), 7.37 м (1H, $\text{H}^{\text{5''}}$), 7.41 м (1H, $\text{H}_{\text{пара}}$), 7.45 м (2H, $\text{H}_{\text{мета}}$), 7.45 м (1H, $\text{H}^{\text{3''}}$), 7.46 м (1H, H^{4}), 7.62 уш. д (1H, $\text{H}^{\text{6''}}$, 3J 7.7). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 40.99 (C^{7a}), 45.50 (C^{7}), 46.87 (C^{3a}), 55.11 ($\text{C}^{\text{1'}}$), 56.42 (C^{4}), 126.27 ($\text{C}_{\text{орто}}$), 127.26 ($\text{C}^{\text{5''}}$), 128.96 ($\text{C}_{\text{пара}}$), 129.22 ($\text{C}_{\text{мета}}$), 129.81 ($\text{C}^{\text{6''}}$), 130.80 ($\text{C}^{\text{3''}}$), 130.95 (C^{6}), 131.42 (C_{unco}), 131.49 ($\text{C}^{\text{2''}}$), 132.65 (C^{5}), 132.96 ($\text{C}^{\text{4''}}$), 136.08 ($\text{C}^{\text{1''}}$), 171.26 (C^{8}), 174.33 (C^{3}), 174.74 (C^{1}), 196.91 ($\text{C}^{\text{2'}}$). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ_{N} , м. д.: 117.55 (N^{9}), 194.15 (N^{2}). Найдено, %: C 65.66; H 4.06; Cl 8.43; N 6.68. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.64; H 4.07; Cl 8.42; N 6.66.

9-[2-(3-Иодфенил)-2-оксоэтил]-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (16) получали аналогично из 0.2 г (0.59 ммоль) производного **4** и 0.51 г (2.95 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **16** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (CHCl_3). Выход 97% (0.29 г), аморфное вещество, R_f 0.5 (EtOAc). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1781, 1712, 1679, 1608, 1597, 1560, 1500, 1455, 1384, 1352, 1265, 1222, 1194, 1110, 1051, 993, 971, 811, 745, 723, 687, 639, 618, 547, 491, 479, 437, 392. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.54 д. д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a-3a}$ 8.0, $^3J_{7a-7}$ 3.4), 3.78 д. д. д (1H, H^{7} , $^3J_{7-6}$ 5.8, $^3J_{7-7a}$ 3.4, $^4J_{7-5}$ 1.7), 4.01 д. д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a-7a}$ 8.0, $^3J_{3a-4}$ 4.2), 4.84 д (1H, $\text{H}_A^{\text{1'}}$, 2J 18.3), 4.87 д. д. д (1H, H^{4} , $^3J_{4-5}$ 5.4, $^3J_{4-3a}$ 4.2, $^4J_{4-6}$ 1.8), 5.05 д (1H, $\text{H}_B^{\text{1'}}$, 2J 18.3), 6.57 д. д. д (1H, H^{6} , $^3J_{6-5}$ 7.6, $^3J_{6-7}$ 5.8, $^4J_{6-4}$ 1.8), 6.69 д. д. д (1H, H^{5} , $^3J_{5-6}$ 7.6, $^3J_{5-4}$ 5.4, $^4J_{5-7}$ 1.7), 7.16 д (2H, $\text{H}_{\text{орто}}$, 3J 7.5), 7.37 т (1H, $\text{H}^{\text{5''}}$, $^3J_{5''-4''} = ^3J_{5''-6''} = 7.8$), 7.43 т (1H, $\text{H}_{\text{пара}}$, 3J 7.5), 7.49 т (2H, $\text{H}_{\text{мета}}$, 3J 7.5), 8.00 д. т (1H, $\text{H}^{\text{4''}}$, $^3J_{4''-5''} = 7.8$, $^4J_{4''-6''} = ^4J_{4''-2''} = 1.6$), 8.05 д. т (1H, $\text{H}^{\text{6''}}$, $^3J_{6''-5''} = 7.8$, $^4J_{6''-2''} = ^4J_{6''-4''} = 1.6$), 8.29 т (1H, $\text{H}^{\text{2''}}$, $^4J_{2''-4''} = ^4J_{2''-6''} = 1.6$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 40.92 (C^{7a}), 45.10 (C^{7}), 46.59 (C^{3a}), 51.73 ($\text{C}^{\text{1'}}$), 55.20 (C^{4}), 95.15 ($\text{C}^{\text{3''}}$), 126.71 ($\text{C}_{\text{орто}}$), 127.12

($\text{C}^{\text{4''}}$), 128.52 ($\text{C}_{\text{пара}}$), 128.88 ($\text{C}_{\text{мета}}$), 130.33 (C^{6}), 130.88 ($\text{C}^{\text{5''}}$), 131.81 (C_{unco}), 133.14 (C^{5}), 136.11 ($\text{C}^{\text{2''}}$), 136.41 ($\text{C}^{\text{1''}}$), 142.01 ($\text{C}^{\text{6''}}$), 170.90 (C^{8}), 174.63 (C^{3}), 175.26 (C^{1}), 193.86 ($\text{C}^{\text{2'}}$). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ_{N} , м. д.: 116.87 (N^{9}), 193.49 (N^{2}). Найдено, %: C 53.93; H 3.31; I 24.76; N 5.46. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{IN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.92; H 3.34; I 24.77; N 5.47.

9-Этил-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (20) получали аналогично из 0.2 г (1.62 ммоль) производного **6** и 1.40 г (8.1 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **20** выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (C_6H_6 :MeOH = 99:1). Выход 72% (0.34 г), белые кристаллы, т. пл. 159–160°C (EtOAc), R_f 0.5 (EtOAc). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 2977, 1778, 1709, 1674, 1598, 1497, 1456, 1432, 1385, 1316, 1261, 1243, 1188, 1046, 885, 830, 757, 718, 693, 672, 604. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 т (3H, $\text{H}^{\text{2'}}$, 3J 7.1), 3.25 д. т (1H, $\text{H}_A^{\text{1'}}$, 2J 14.1, 3J 7.1), 3.37 д. д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a-3a}$ 8.1, $^3J_{7a-7}$ 3.4), 3.52 д. т (1H, $\text{H}_B^{\text{1'}}$, 2J 14.1, 3J 7.1), 3.53 д. д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a-7a}$ 8.1, $^3J_{3a-4}$ 3.9), 4.01 д. д. д (1H, H^{7} , $^3J_{7-6}$ 5.8, $^3J_{7-7a}$ 3.4, $^4J_{7-5}$ 1.7), 4.69 д. д. д (1H, H^{4} , $^3J_{4-5}$ 5.5, $^3J_{4-3a}$ 3.9, $^4J_{4-6}$ 1.8), 6.48 д. д. д (1H, H^{6} , $^3J_{6-5}$ 7.6, $^3J_{6-7}$ 5.8, $^4J_{6-4}$ 1.8), 6.55 д. д. д (1H, H^{5} , $^3J_{5-6}$ 7.6, $^3J_{5-4}$ 5.5, $^4J_{5-7}$ 1.7), 7.14 д (2H, $\text{H}_{\text{орто}}$, 3J 7.5), 7.38 т (1H, $\text{H}_{\text{пара}}$, 3J 7.5), 7.44 т (2H, $\text{H}_{\text{мета}}$, 3J 7.5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.08 ($\text{C}^{\text{2'}}$), 39.68 (C^{1}), 40.77 (C^{7a}), 46.03 (C^{7}), 47.09 (C^{3a}), 54.18 (C^{4}), 126.21 ($\text{C}_{\text{орто}}$), 128.94 ($\text{C}_{\text{пара}}$), 129.16 ($\text{C}_{\text{мета}}$), 131.36 (C_{unco}), 131.67 (C^{6}), 132.14 (C^{5}), 170.50 (C^{8}), 174.10 (C^{3}), 174.69 (C^{1}). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ_{N} , м. д.: 128.29 (N^{9}), 193.65 (N^{2}). Найдено, %: C 68.92; H 5.46; N 9.46. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 68.91; H 5.44; N 9.45.

2-Фенил-9-пропил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (21) получали аналогично из 0.2 г (1.5 ммоль) производного **7** и 1.29 г (7.50 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **21** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (гексан:этилацетат = 7:3). Выход 71% (0.32 г), аморфное вещество, R_f 0.5 (EtOAc). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1779, 1708, 1650, 1606, 1499, 1465, 1434, 1398, 1300, 1263, 1247, 1205, 1167, 1069, 1053, 901, 829, 811, 751, 720, 693, 674, 642, 608, 481. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.85 т (3H, $\text{H}^{\text{3'}}$, 3J 6.9), 1.49 м (1H, $\text{H}^{\text{2'}}$, 3J 6.9), 3.10 д. т (1H, $\text{H}_A^{\text{1'}}$, 2J 14.0, 3J 6.9), 3.33 д. д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a-3a}$ 8.1, $^3J_{7a-7}$ 3.4), 3.44 д. т (1H, $\text{H}_B^{\text{1'}}$, 2J 14.0, 3J 6.9), 3.50 д. д (1H,

H^{3a} , $^3J_{3a-7a}$ 8.1, $^3J_{3a-4}$ 4.0), 3.98 д. д. д (1H, H^7 , $^3J_{7-6}$ 5.8, $^3J_{7-7a}$ 3.4, $^4J_{7-5}$ 1.7), 4.63 д. д. д (1H, H^4 , $^3J_{4-5}$ 5.5, $^3J_{4-3a}$ 4.0, $^4J_{4-6}$ 1.8), 6.46 д. д. д (1H, H^6 , $^3J_{6-5}$ 7.6, $^3J_{6-7}$ 5.8, $^4J_{6-4}$ 1.8), 6.52 д. д. д (1H, H^5 , $^3J_{5-6}$ 7.6, $^3J_{5-4}$ 5.5, $^4J_{5-7}$ 1.7), 7.14 д (2H, $H_{орто}$, 3J 7.5), 7.37 т (1H, $H_{пара}$, 3J 7.5), 7.43 т (2H, $H_{мета}$, 3J 7.5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 11.11 ($C^{3'}$), 21.34 ($C^{2'}$), 40.79 (C^{7a}), 46.03 (C^7), 46.46 ($C^{1'}$), 46.95 (C^{3a}), 54.59 (C^4), 126.21 ($C_{орто}$), 128.88 ($C_{пара}$), 129.11 ($C_{мета}$), 131.42 (C_{unco}), 131.67 (C^6), 132.07 (C^5), 170.73 (C^8), 174.10 (C^3), 174.69 (C^1). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N , м. д.: 126.19 (N^9), 193.66 (N^2). Найдено, %: C 69.67; H 5.84; N 9.01. $C_{18}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03.

9-(3-Метилбутил)-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (22) получали аналогично из 0.2 г (1.21 ммоль) производного **8** и 1.0 г (6.0 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **22** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (C_6H_6 :MeOH = 99:1). Выход 78% (0.32 г), белые кристаллы, т. пл. 173–175°C (EtOAc), R_f 0.5 (EtOAc). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 2956, 1712, 1673, 1611, 1497, 1457, 1431, 1388, 1237, 1190, 759, 742, 718, 692, 671, 598, 515. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.91 д (3H, $H^{5'}$, 3J 6.6), 0.93 д (3H, $H^{4'}$, 3J 6.6), 3.50 т. д (2H, $H^{2'}$, $^3J_{2'-1'A(1'B)}$ 7.2, $^3J_{2'-3'}$ 6.6), 1.51 м (1H, $H^{3'}$, 3J 6.6), 3.20 д. т (1H, $H_A^{1'}$, 2J 14.2, 3J 7.2), 3.37 д. д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a-3a}$ 8.1, $^3J_{7a-7}$ 3.3), 3.50 д. т (1H, $H_B^{1'}$, 2J 14.2, 3J 7.2), 3.53 д. д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a-7a}$ 8.1, $^3J_{3a-4}$ 4.0), 4.02 д. д. д (1H, H^7 , $^3J_{7-6}$ 5.8, $^3J_{7-7a}$ 3.3, $^4J_{7-5}$ 1.7), 4.66 д. д. д (1H, H^4 , $^3J_{4-5}$ 5.5, $^3J_{4-3a}$ 4.0, $^4J_{4-6}$ 1.8), 6.48 д. д. д (1H, H^6 , $^3J_{6-5}$ 7.6, $^3J_{6-7}$ 5.8, $^4J_{6-4}$ 1.8), 6.54 д. д. д (1H, H^5 , $^3J_{5-6}$ 7.6, $^3J_{5-4}$ 5.5, $^4J_{5-7}$ 1.7), 7.14 д (2H, $H_{орто}$, 3J 7.5), 7.38 т (1H, $H_{пара}$, 3J 7.5), 7.44 т (2H, $H_{мета}$, 3J 7.5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.36 ($C^{5'}$), 22.54 ($C^{4'}$), 25.76 ($C^{3'}$), 36.73 ($C^{2'}$), 40.83 (C^{7a}), 43.26 ($C^{1'}$), 46.05 (C^7), 47.00 (C^{3a}), 54.43 (C^4), 126.21 ($C_{орто}$), 128.95 ($C_{пара}$), 129.18 ($C_{мета}$), 131.35 (C_{unco}), 131.75 (C^6), 132.04 (C^5), 170.58 (C^8), 174.14 (C^3), 174.66 (C^1). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N , м. д.: 126.29 (N^9), 193.69 (N^2). Найдено, %: C 70.97; H 6.56; N 8.26. $C_{20}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 70.99; H 6.55; N 8.28.

9-Гексил-2-фенил-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-(эпиминометано)изоиндол-1,3,8-трион (23) получали аналогично из 0.2 г (1.12 ммоль) производного **9** и 0.97 г (5.59 ммоль) N-фенилмалеинимида **11**. Продукт **23** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO_2 (бензол). Выход 68% (0.27 г), белые кристаллы,

т. пл. 131–133°C ($CHCl_3$), R_f 0.3 ($CHCl_3$). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 2955, 2930, 2871, 1779, 1713, 1668, 1608, 1598, 1497, 1457, 1433, 1383, 1318, 1291, 1263, 1192, 1133, 1059, 1003, 830, 810, 792, 749, 719, 690, 672, 639, 607, 515, 485. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 т (3H, $H^{6'}$, 3J 7.2), 1.22–1.31 м (1H, $H^{5'}$), 1.47 м (1H, $H^{2'}$, 3J 6.9), 3.16 д. т (1H, $H_A^{1'}$, 2J 14.0, 3J 6.9), 3.37 д. д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a-3a}$ 8.1, $^3J_{7a-7}$ 3.4), 3.48 д. т (1H, $H_B^{1'}$, 2J 14.0, 3J 6.9), 3.53 д. д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a-7a}$ 8.1, $^3J_{3a-4}$ 4.0), 4.02 д. д. д (1H, H^7 , $^3J_{7-6}$ 5.8, $^3J_{7-7a}$ 3.4, $^4J_{7-5}$ 1.7), 4.66 д. д. д (1H, H^4 , $^3J_{4-5}$ 5.5, $^3J_{4-3a}$ 4.0, $^4J_{4-6}$ 1.8), 6.48 д. д. д (1H, H^6 , $^3J_{6-5}$ 7.6, $^3J_{6-7}$ 5.8, $^4J_{6-4}$ 1.8), 6.54 д. д. д (1H, H^5 , $^3J_{5-6}$ 7.6, $^3J_{5-4}$ 5.5, $^4J_{5-7}$ 1.7), 7.14 д (2H, $H_{орто}$, 3J 7.5), 7.38 т (1H, $H_{пара}$, 3J 7.5), 7.43 т (2H, $H_{мета}$, 3J 7.5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.98 ($C^{6'}$), 22.46 ($C^{5'}$), 26.28 ($C^{3'}$), 28.03 ($C^{2'}$), 31.40 ($C^{4'}$), 40.84 (C^{7a}), 44.95 ($C^{1'}$), 46.06 (C^7), 47.00 (C^{3a}), 54.60 (C^4), 126.22 ($C_{орто}$), 128.94 ($C_{пара}$), 129.17 ($C_{мета}$), 131.38 (C_{unco}), 131.75 (C^6), 132.06 (C^5), 170.68 (C^8), 174.13 (C^3), 174.68 (C^1). Спектр ЯМР ^{15}N ($CDCl_3$), δ_N , м. д.: 126.44 (N^9), 193.69 (N^2). Найдено, %: C 71.55; H 6.87; N 7.96. $C_{21}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: C 71.57; H 6.86; N 7.95.

Вирусы и клетки. В работе использовали аденовирус человека 5 типа (AdV5) из коллекции вирусов Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Вирус культивировали в эмбриональных клетках почки макаки резус МА-104 (ATCC CRL-2378.1) при 36°C в атмосфере 5% CO_2 . Клетки МА-104 в среде альфа-MEM (Биолот, Санкт-Петербург) рассевали на 96-луночные планшеты для клеточных культур и инкубировали при 36°C в 5% CO_2 до образования однородного монослоя.

Анализ цитотоксичности *in vitro*. Цитотоксичность соединений изучали в микротетразолиевом тесте (МТТ). Для этого из каждого соединения готовили серию трехкратных разведений (3.7–300 мкг/мл) в среде альфа-MEM. Вещества в соответствующих разведениях вносили в лунки планшета и инкубировали с клетками инкубировали в течение 96 ч 36°C в 5% CO_2 . По окончании инкубации клетки дважды промывали физиологическим фосфатным буфером (PBS) и добавляли раствор 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (0.5 мг/мл) в альфа-MEM. После 1 ч инкубации лунки промывали PBS, остаток формазана растворяли в 0.1 мл ДМСО на лунку. Оптическую плотность в лунках измеряли с помощью планшетного анализатора Multiskan FC

(Thermo Scientific) при длине волны 540 нм. Каждую концентрацию производных **14–26** тестировали в трех параллелях. На основании полученных результатов для каждого анализируемого соединения рассчитывали 50%-ную цитотоксическую концентрацию (CC_{50} , концентрацию соединения, которая снижала оптическую плотность в два раза по сравнению с контрольными лунками). Расчет проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 6.01 (4-параметрическое уравнение доза–эффект). Полученные данные в мкг/мл переводили в молярные концентрации.

Противовирусная активность *in vitro*. Ингибирующую активность тестируемых соединений **14–26** определяли по эффекту цитопротекции, оценивая снижение вирус-индуцированного цитопатогенного эффекта (CPE) под их действием. После добавления соединений в диапазоне концентраций и 1 ч инкубации клетки заражали AdV5 (m.o.i. 0.01). После 96 ч инкубации проводили МТТ-тест, как описано выше. На основании полученных результатов рассчитывали 50%-ную ингибирующую концентрацию (IC_{50}), т. е. концентрацию соединения, которая защищала 50% клеток по сравнению с плацебо-контролем. Полученные данные из весовых концентраций (мкг/мл) переводили в молярные. Каждую концентрацию соединений тестировали в трех параллелях. Для каждого соединения рассчитывали индекс селективности (SI, отношение CC_{50} к IC_{50}).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковальская Алёна Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7772-2894>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Цыпышева Инна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5025-8742>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6837-5242>

Сорокина Валерия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-9580>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Все эксперименты выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального

исследовательского центра РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00363 «Синтез и исследование противовирусной активности производных тритерпеновых кислот солодки и хинолизиновых алкалоидов термопсиса как ингибиторов аденовирусов»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российский терапевтический справочник / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 860 с.
2. Arnold A., MacMahon E. // *Medicine*. 2021. Vol. 49. N 12. P. 790. doi 10.1016/j.mpmed.2021.09.013
3. Rowe W.P., Huebner R.J., Gilmore L.K., Parrott R.H., Ward T.G. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953. Vol. 84. N 3. P. 570. doi 10.3181/00379727-84-20714
4. Binder A.M., Bigg H.M., Hayne A.K., Chommanard C., Lu X., Erdma D.D., Watson J., Gerber S.I. // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017. Vol. 66. P. 1039. doi 10.15585/mmwr.mm6639a2
5. Munoz F.M., Piedra P.A., Demmler G.J. // *Clin. Infect. Dis.* 1998. Vol. 27. N 5. P. 1194. doi 10.1086/514978
6. Abzug M.J., Levin M.J. // *Pediatrics*. 1991. Vol. 87. N 6. P. 890.
7. Rosario R.F., Kimbrough R.C., Van Buren D.H., Las-ki M.E. // *Transpl. Infect. Dis.* 2006. Vol. 8. N 1. P. 54. doi 10.1111/j.1399-3062.2006.00137.x
8. Abarca V.K., Le Corre P.N., Perret P.C., Wietstruck P.A., Oddó B.D., Barriga C.F. // *Rev. Chilena Infectol.* 2008. Vol. 25. N 2. P. 127.
9. Hierholzer J.C. // *Clin. Microbiol. Rev.* 1992. Vol. 5. N 3. P. 262. doi 10.1128/CMR.5.3.262
10. Cox M.M. // *Yale J. Biol. Med.* 2005. Vol. 78. N 5. P. 321.
11. Cesaro S., Porta F. // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11. N 16. P. 4827. doi 10.3390/jcm11164827
12. Mazzotta S., Berastegui-Cabrera J., Vega-Holm M., García-Lozano M.D.R., Carretero-Ledesma M., Aiello F., Vega-Pérez J.M., Pachón J., Iglesias-Guerra F., Sánchez-Céspedes J. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 114. P. 105095. doi 10.1016/j.bioorg.2021.105095

13. Ehlert K., Schulte J.H., Kühl J.S., Lang P., Eggert A., Voigt S. // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2021. Vol. 10. N 11. P. 987. doi 10.1093/jpids/piab072
14. Dahal S., Cheng R., Cheung P.K., Been T., Maly R., Geng M., Manianis S., Shkreta L., Jahanshahi S., Toutant J., Chan R., Park S., Brockman M.A., Babu M., Mubareka S., Mossman K., Banerjee A., Gray-Owen S., Brown M., Houry W.A., Chabot B., Grierson D., Cochrane A. // *Viruses*. 2022. Vol. 14. P. 60. doi 10.3390/v14010060
15. Nikitenko N.A., Gureeva E.S., Ozerov A.A., Tukhvatulin A.I., Izhaeva F.M., Prassolov V.S., Deryabin P.G., Novikov M.S., Logunov D.Y. // *Acta Naturae*. 2018. Vol. 10. N 2. P. 58.
16. Kang D., Zhang H., Zhou Z., Huang B., Naesens L., Zhan P., Liu X. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26. N 21. P. 5182. doi 10.1016/j.bmcl.2016.09.071
17. Sánchez-Céspedes J., Martínez-Aguado P., Vega-Holm M., Serna-Gallego A., Candela J.I., Marrugal-Lorenzo J.A., Pachón J., Iglesias-Guerra F., Vega-Pérez J.M. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. N 11. P. 5432. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00300
18. Mazzotta S., Marrugal-Lorenzo J.A., Vega-Holm M., Serna-Gallego A., Álvarez-Vidal J., Berastegui-Cabrera J., Pérez Del Palacio J., Díaz C., Aiello F., Pachón J., Iglesias-Guerra F., Vega-Pérez J.M., Sánchez-Céspedes J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 185. P. 111840. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111840
19. Fedorova V.A., Kadyrova R.A., Slita A.V., Muryleva A.A., Petrova P.R., Koval'skaya A.V., Lobov A.N., Tsypyshev D.O., Borisevich S.S., Tsypysheva I.P., Zileeva Z.R., Vakhitova J.V., Zarubaev V.V. // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35. P. 4256. doi 10.1080/14786419.2019.1696791
20. Tsypysheva I.P., Lai Hs.-Ch., Kiu Y.-T., Koval'skaya A.V., Tsypyshev D.O., Huang S.-H., Lin Ch.-W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 54. P. 128437. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128437
21. Lin C.S., Lu C.H., Lin T.H., Kiu Y.T., Kan J.Y., Chang Y.J., Hung P.Y., Koval'skaya A.V., Tsypyshev D.O., Tsypysheva I.P., Lin C.W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2024. Vol. 99. P. 129623. doi 10.1016/j.bmcl.2024.129623
22. Tsypysheva I., Koval'skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S., Tsypyshev D., Fedorova V., Gorbunova E., Galochkina A., Zarubaev V. // *Tetrahedron*. 2019. Vol. 75. P. 2933. doi 10.1016/j.tet.2019.04.021
23. Фарафонтова-Антипина Е.И., Ковальская А.В., Петрова П.Р., Сайфутдинова Р.Р., Цыпышев Д.О., Федорова В.А., Лобов А.Н., Борисевич С.С. // *Вестн. Башкирск. унив.* 2018. № 1. С. 27.
24. Afarinkia K., Vinader V., Nelson T.D., Posner G.H. // *Tetrahedron*. 1992. Vol. 48. N 42. P. 9111. doi 10.1021/jo00041a010
25. Leyssen P., de Clercq E., Neyts J. // *Mol. Pharmacol.* 2006. Vol. 69. P. 1461. doi 10.1124/mol.105.020057

Diels–Alder Adducts of *N*-Substituted 2-Pyridones with Maleinimides. Synthesis and Antiviral Activity

V. A. Sorokina¹, A. V. Koval'skaya¹, A. N. Lobov¹, P. A. Ilyina²,
V. V. Zarubaev², and I. P. Tsypysheva^{1,*}

¹ Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Received September 9, 2024; revised September 22, 2024; accepted September 26, 2024

Adducts of *N*-substituted 2-pyridones [pyridine-2(1*H*)-ones] and *N*-substituted maleic acid imides were synthesized under thermal conditions of the Diels–Alder reaction with yields from 68 to 97%. Cytotoxicity and antiviral activity of the obtained compounds were studied using a model of adenovirus infection [human adenovirus type 5 (AdV5)] in MA-104 cell culture. It was shown that the synthesized adducts have low toxicity and medium antiviral activity. Only 9-hexyl-2-phenyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-(epiminomethano)isoindole-1,3,8-trione has the most pronounced viral inhibitory properties with a selectivity index of 7.

Keywords: Diels–Alder reaction, 2-pyridone, antiviral activity, human adenovirus type 5 (AdV5)

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭТИЛ-4-АРИЛ-2-ОКСО-2,3,4,10-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[1,2-*a*]-ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. К. В. Подчерзцева¹, Т. М. Замараева^{1,*}, Н. В. Слепова¹, М. В. Дмитриев²

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: tanyargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 31 июля 2024 г.

После доработки 16 сентября 2024 г.

Принято к печати 20 сентября 2024 г.

Этил-4-арил-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилаты получены трехкомпонентной конденсацией диэтилмалоната, ароматического альдегида, 2-аминобензимидазола в этаноле в присутствии пиперидина. Структура полученных соединений установлена методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: диэтиловый эфир малоновой кислоты, арилальдегиды, 2-аминобензимидазол, пиперидин, трехкомпонентная реакция

DOI: 10.31857/S00444460X24060034, **EDN:** EZRMQF

ВВЕДЕНИЕ

Экспериментальный фармакологический скрининг соединений, структурной основой которых является бензимидазолпиримидиновая система, позволил выявить перспективные вещества, проявляющие противомикробную [1–5], противогрибковую [6], антипролиферативную [7], антиоксидантную [8], противотуберкулезную и противомаларийную [9] активность. Принимая во внимание высокий фармакологический потенциал данного класса соединений, актуальными являются исследования в области поиска способов их синтеза.

Известны примеры синтеза замещенных тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2(1*H*)-онов в результате циклизации 2-аминобензимидазола с метиловым эфиром замещенной акриловой кислоты [10], метилциннаматом [11], диэтил-2-бензилиденмалонатом [12], а также рециклизации 1-арил-1*H*-пиррол-2,5-диона [13], 5-*R*-3-арил-метилен-3*H*-пиррол-2-она [14] под действи-

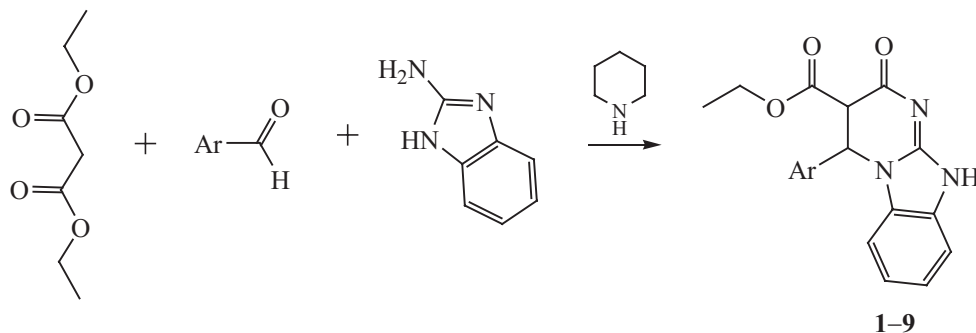
ем 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин. Применение поликомпонентных реакций для формирования аналогичной конденсированной гетероциклической системы изучено недостаточно, хотя представляется перспективным для расширения круга возможных производных бензимидазолпиримидинов и поиска новых биологически активных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучена трехкомпонентная реакция диэтилмалоната, ароматического альдегида, 2-аминобензимидазола при кипячении в этаноле в течение 4 ч в присутствии пиперидина в качестве основания. Проведенные исследования позволили установить, что единственными продуктами в данных условиях являются этил-4-арил-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилаты **1–9** (схема 1).

Соединения **1–9** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА,

Схема 1.



Ar = 4-BrC₆H₄ (**1**), 4-ClC₆H₄ (**2**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**3**), 4-CH₃OC₆H₄ (**4**), 4-HOC₆H₄ (**5**), 2,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**6**), 4-(C₂H₅)₂NC₆H₄ (**7**), 3-O₂NC₆H₄ (**8**), 4-O₂NC₆H₄ (**9**).

ДМСО, уксусной кислоте, практически нерастворимые в воде.

Характерным для спектров ЯМР ¹H соединений **1–9** является наличие, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, триплетов (0.96–1.10 м. д., *J* 8.0 Гц) и квартетов (4.07–4.13 м. д., *J* 8.0 Гц) этоксикарбонильной группы, дублетов атомов H³ (4.19–4.35 м. д., *J* 4.0 Гц), H⁴ (5.88–6.29 м. д., *J* 4.0 Гц), синглетов группы NH (11.37–12.03 м. д.). В спектрах ЯМР ¹³C полученных соединений количество и характер сигналов соответствует предложенной структуре.

Пространственная структура соединения **1** установлена методом РСА. Монокристаллы соединения **1** получены медленной кристаллизацией из ацетонитрила. Полученные результаты РСА свидетельствуют о соответствии предложенной структуре (рис. 1).

Соединение **1** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии в виде рацемата (рис. 1). Кристаллы состоят из молекул одного диастереомера с *транс*-расположением этоксикарбонильного и арильного заместителей. Бензимидазольный фрагмент плоский.

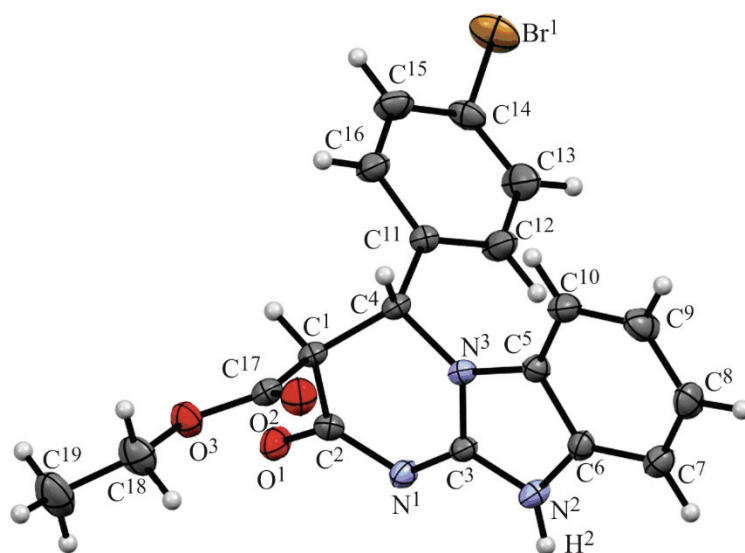


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1** по данным РСА в представлении тепловыми эллипсоидами 30%-ной вероятности.

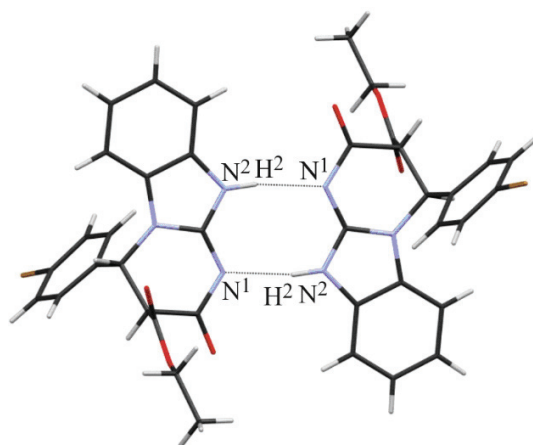


Рис. 2. Образование центросимметричных димеров в кристалле соединения 1.

Пиримидиновый цикл находится в конформации *искаженная ванна* с выходом атомов C^1 и C^2 из плоскости $N^1C^3N^3C^4$ на 0.70 и 0.27 Å. Атом водорода H^2 уточнен в качестве связанного с атомом N^2 , так как возле атома N^2 больше остаточной электронной плотности и при таком расположении H^2 получены меньшие факторы расходимости. Распределение длин связей N^2-C^3 [1.321(5) Å] и $N^1=C^3$ [1.341(4) Å], напротив, свидетельствуют о расположении атома водорода у атома азота N^1 . Такая неоднозначность, вероятно, возникает вследствие существования в кристалле обоих таутомеров или наличия водородных связей $N^2-H^2\cdots N^1$, за счет которых молекулы в кристалле связаны в центросимметричные димеры (рис. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, трехкомпонентной реакцией диэтилмалоната с ароматическими альдегидами и 2-аминобензимидазолом в присутствии пиперидина в этаноле получены новые этил-4-арил-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилаты с выходом 54–78%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений зарегистрированы на спектрофотометре ИнфраЛЮМ ФТ-08 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 и 100 МГц в

ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ. Рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [MoK_α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [16] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и NH_2 , уточненных независимо в изотропном приближении).

Соединение 1, моноклинная сингония, пространственная группа $P2_1/n$, $C_{19}H_{16}BrN_3O_3$, $M = 414.26$, $a = 10.911(3)$ Å, $b = 8.515(2)$ Å, $c = 19.089(6)$ Å, $\beta = 100.37(3)^\circ$, $V = 1744.6(8)$ Å 3 , $Z = 4$, $d_{\text{выч}} = 1.577$ г/см 3 , $\mu = 2.381$ мм $^{-1}$. Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.0618$ [для 2219 отражений с $I > 2\sigma(I)$], $wR_2 = 0.1707$ (для всех 4102 независимых отражений, $R_{\text{int}} = 0.0502$), $S = 1.035$. Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2373066).

Этил-4-(4-бромфенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (1). Смесь 1.5 мл (0.01 моль) диэтилмалоната, 1.84 г (0.01 моль) 4-бромбензальдегида, 1.33 г (0.01 моль) 2-аминобензимидазола в 10 мл этанола в присутствии 1 мл (0.01 моль) пиперидина кипятили 4 ч. Осадок отфильтровывали, промывали горячим этанолом и сушили. Выход 3.22 г (78%), т. пл. 245–247°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.32 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.15 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.90 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 7.02 т (1H, C^7H , J 8.0 Гц), 7.13 т (1H, C^8H , J 8.0 Гц), 7.18 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 7.48 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 7.62 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 12.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 55.2, 55.3, 62.2, 110.1, 117.9, 121.8, 122.5, 122.6, 129.2, 129.8, 132.5, 132.6, 132.7, 136.6, 141.6, 148.0, 164.2, 166.9. Найдено, %: C 54.85; H 3.96; N 9.92. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.09; H 3.89; N 10.14.

Соединения 2–9 получали аналогично.

Этил-4-(4-хлорфенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (2). В реакции использовали 4-хлорбензальдегид. Выход 2.73 г (74%), т. пл. 240–242°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.34 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.17 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.91 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 7.02 т (1H, C^7H , J 8.0 Гц), 7.13 т (1H, C^8H , J 8.0 Гц), 7.25 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 7.47 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 7.49 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 12.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 55.2, 55.3, 62.2, 110.1, 117.8, 121.8, 122.5, 128.9, 129.6, 132.7, 134.0, 136.1, 141.6, 147.9, 164.2, 166.9. Найдено, %: C 61.99; H 4.29; N 11.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 61.71; H 4.36; N 11.36.

Этил-4-(4-диметиламинофенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3). В реакции использовали 4-диметиламинобензальдегид. Выход 2.31 г (61%), т. пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 2.85 с [3H, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$], 2.89 с [3H, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}_6\text{H}_4$], 4.10 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.26 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 5.91 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.71 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 6.78 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 6.95–7.10 м (4H, ArH, $\text{C}^{7,8}\text{H}$), 7.44 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 11.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 40.3, 55.8, 56.0, 61.9, 110.4, 113.0, 118.0,

121.5, 122.1, 123.6, 127.0, 127.9, 133.0, 144.2, 151.0, 164.9, 167.2. Найдено, %: C 66.41; H 5.93; N 15.04. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.65; H 5.85; N 14.81.

Этил-4-(4-метоксифенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (4). В реакции использовали 4-метоксибензальдегид. Выход 2.30 г (63%), т. пл. 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 3.75 с (3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.31 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.02 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.79 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 6.90–7.12 м (2H, $\text{C}^{7,8}\text{H}$), 6.97 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.19 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.43 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 11.83 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.2, 55.6, 55.7, 55.8, 62.0, 110.2, 114.9, 114.9, 121.6, 122.2, 127.5, 128.5, 128.8, 132.9, 151.0, 160.0, 167.1, 167.8. Найдено, %: C 65.53; H 5.33; N 11.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.74; H 5.24; N 11.50.

Этил-4-(4-гидроксифенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (5). В реакции использовали 4-гидроксибензальдегид. Выход 2.53 г (72%), т. пл. 248–250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.07 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.19 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 5.88 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.72–7.42 м (4H, C^{6-9}H), 7.15 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 7.61 д (2H, ArH, J 8.7 Гц), 9.28 с (1H, OH), 11.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 55.4, 55.9, 61.9, 110.0, 116.2, 117.9, 121.2, 122.0, 127.6, 128.5, 129.8, 132.9, 142.5, 148.4, 157.8, 167.9. Найдено, %: C 65.22; H 4.96; N 11.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.95; H 4.88; N 11.96.

Этил-4-(2,4-диметоксифенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (6). В реакции использовали 2,4-диметоксибензальдегид. Выход 2.69 г (68%), т. пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 3.73 с [6H, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$], 4.13 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.31 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.11 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.42 т (1H, C^7H , J 8.0 Гц), 6.49 т (1H, C^8H , J 8.0 Гц), 6.55 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 7.01 д (2H, ArH, J 8.0 Гц), 6.48 с (1H, ArH), 6.63 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 11.69 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 48.8, 55.8, 56.2, 55.9, 60.7, 104.2, 110.6, 119.4, 121.2, 117.3, 118.9, 119.2, 120.0, 131.2, 133.0, 139.7, 148.3, 149.5, 159.3, 168.2. Найдено, %: C 64.08; H 5.42; N 10.81. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 63.79; H 5.35; N 10.63.

Этил-4-(4-диэтиламинофенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (7). В реакции использовали 4-диэтиламинобензальдегид. Выход 2.19 г (54%), т. пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.96 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 1.04 м [6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4$], 3.88 м [4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_4$], 4.11 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.22 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 5.90 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.45 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 6.61 т (1H, C^7H , J 8.0 Гц), 6.98 т (1H, C^8H , J 8.0 Гц), 7.01 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.30 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 7.42 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 11.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.9, 14.2, 44.2, 44.4, 54.4, 60.3, 88.3, 111.7, 114.3, 115.8, 118.8, 122.4, 129.4, 130.6, 132.6, 145.9, 148.2, 168.9, 169.6. Найдено, %: C 67.77; H 6.52; N 13.97. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.96; H 6.45; N 13.78.

Этил-4-(3-нитрофенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (8). В реакции использовали 3-нитробензальдегид. Выход 2.85 г (75%), т. пл. 229–231°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.09 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.12 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.29 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.29 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 6.94 м (1H, C^6H), 7.10 т (1H, C^8H , J 8.0 Гц), 7.44 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 7.61 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 7.70 т (1H, ArH, J 7.8 Гц), 8.14 с (1H, ArH), 8.23 д (1H, ArH, J 7.8 Гц), 12.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 55.0, 55.1, 62.1, 109.7, 117.5, 121.4, 122.1, 122.3, 124.1, 131.3, 131.3, 132.7, 133.4, 140.0, 142.0, 164.6, 167.2. Найдено, %: C 60.24; H 4.33; N 14.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.24; N 14.73.

Этил-4-(4-нитрофенил)-2-оксо-2,3,4,10-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (9). В реакции использовали 4-нитробензальдегид. Выход 2.24 г (59%), т. пл. 221–223°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.13 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$, J 8.0 Гц), 4.35 д (1H, C^3H , J 4.0 Гц), 6.16 д (1H, C^4H , J 4.0 Гц), 7.04 д (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 7.13 м (2H, $\text{C}^{7,8}\text{H}$), 7.36 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 7.50 д (1H, C^9H , J 8.0 Гц), 8.24 д (2H, ArH, J 8.4 Гц), 11.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3, 52.0, 56.5, 61.3, 109.8, 118.1, 121.6, 122.4, 124.7, 127.6, 130.1, 132.6, 142.4, 147.0, 147.9, 148.4, 167.2. Найдено, %: C 60.22; H 4.31; N 14.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.00; H 4.24; N 14.73.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Подчезерцева Карина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7473-5505>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Слепова Надежда Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федотов В.В., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Мухин Е.М., Горбунов Е.Б., Чупахин О.Н. // ХГС. 2021. Т. 57. № 4. С. 383; Fedotov V.V., Rusinov V.L., Ulomsky E.N., Mukhin E.M., Gorbunov E.B., Chupakhin O.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. N 4. P. 383. doi 10.1007/6034
2. El-Hashash M.A.E.-A., Gomha S.M., El-Arab E.E. // Chem. Pharm. Bull. 2017. Vol. 65. P. 90. doi 10.1248/cpb.c16-00759
3. Farag A.M., Fahim A.M. // J. Mol. Struct. 2018. Vol. 1179. P. 304. doi 10.1016/j.molstruct.2018.11.008
4. Palaniraja J., Kumar S.S., Ramki S., Arunachalam P., Roopan S.M. // J. Mol. Liq. 2017. Vol. 230. P. 634. doi 10.1016/j.molliq.2017.01.010
5. Puttaraju K.B., Shivashankar K., Mahendra M., Rasal V.P., Venkata V.P.N., Rai K., Chanu M.B. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 69. P. 316. doi 10.1016/j.ejmech.2013.07.015
6. Bondock S. // Res. Chem. Intermed. 2014. Vol. 41. P. 5451. doi 10.1007/s11164-014-1672-z
7. Jorda R., Reznickova E., Kielczewska U., Maj J., Morzycki J.W., Siergiejczyk L., Bazgier V., Berka K., Barova L., Wojtkielewicz A. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 179. P. 483. doi 10.1016/j.ejmech.2019.06.040
8. Neochoritis C.G., Zarganes-Tzitzikas T., Tsoleridis C.A., Stephanidou-Stephanatou J., Kontogiorgis C.A., Hadji-pavlou-Litina D.J., Choli-Papadopoulou T. // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. P. 297. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.018
9. Prasad P., Kalola A.G., Patel M.P. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. P. 12666. doi 10.1039/c8nj00670a
10. Ren C.L., Wang Y., Wang D., Chen Y.J., Liu L. // Sci. China Chem. 2010. Vol. 53. N 7. P. 1492. doi 10.1007/s11426-010-4033-9

11. Deng X.-Q., Quan L.-N., Song M.-X., Wei C.-X., Quan Z.-S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 2955. doi 10.1016/j.ejmech.2011.04.020
12. Ковыгин Ю.А., Шихалиев Х.С., Потапов А.Ю., Крыльский Д.В. // *Химия и химическая технология.* 2005. Т. 48. Вып. 1. С. 59.
13. Ковыгин Ю.А., Крыльский Д.В., Зорина А.В., Шихалиев Х.С. // *ХГС.* 2004. № 9. С. 1404. Kovygin Yu.A., Krylski D.V., Zorina A.V., Shikhaliev Kh.S. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004. Vol. 40. N 9. P. 1222. doi 10.1023/B:COHC.0000048301.26073.e1
14. Бурухина О.В., Аниськова Т.В., Егорова А.Ю. // *Современные наукоемкие технологии.* 2012. Article 10.
15. CrysAlisPro, Rigaku Oxford Diffraction, 2022, Version 1.171.42.74a.
16. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
17. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. N 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
18. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis and Structure of Ethyl 4-Aryl-2-oxo-2,3,4,10-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates

K. V. Podchezertseva¹, T. M. Zamaraeva^{1,*}, N. V. Slepova¹, and M. V. Dmitriev²

¹ Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

² Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

*e-mail: tanyapgfa@yandex.ru

Received July 31, 2024; revised September 16, 2024; accepted September 20, 2024

Ethyl 4-aryl-2-oxo-2,3,4,10-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidine-3-carboxylates were prepared by three-component one-pot condensation of diethylmalonate, aromatic aldehyde, 2-aminobenzimidazole in ethanol in the presence of piperidine. The structure of the obtained compounds was determined by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis.

Keywords: malonic acid diethyl ether, arylaldehydes, 2-aminobenzimidazole, piperidine, three-component reaction

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ *орто*-КАРБОРАНИЛЛИТИЯ С 3,6-БИС(3,5-ДИМЕТИЛ- 1*H*-ПИРАЗОЛ-1-ИЛ)-1,2,4,5-ТЕТРАЗИНОМ

© 2024 г. Т. Д. Мосеев^{1,*}, Л. А. Смышляева¹, Д. С. Копчук^{1,2}, Р. И. Ишметова²,
П. А. Слепухин^{1,2}, А. В. Рыбакова³, Г. Л. Русинов², Г. В. Зырянов^{1,2},
М. В. Вараксин^{1,2}, В. Н. Чарушин^{1,2}, О. Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет, Екатеринбург, 620062 Россия

² Институт органического синтеза, Уральское отделение Российской академии наук,
Екатеринбург, 620990 Россия

³ Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет),
Челябинск, 454080 Россия

*e-mail: timofey.moseev@urfu.ru

Поступило в редакцию 7 августа 2024 г.

После доработки 22 сентября 2024 г.

Принято к печати 26 сентября 2024 г.

Действие генерированного *in situ* *орто*-карбораниллития на 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин приводит к образованию бис(*орто*-карборанил)диформилгидразида как продукта раскрытия 1,2,4,5-тетразинового цикла с выделением молекулы азота, при этом ожидаемые продукты *инсо*-замещения пиразольного фрагмента не обнаружены. Структура полученного симметричного бис(*орто*-карборанил)диформилгидразида установлена на основании данных спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: *орто*-карборан, карбораниллитий, 1,2,4,5-тетразин, трансформация цикла, бис(*орто*-карборанил)диформилгидразид, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S00444460X24060048, **EDN:** EZOTGB

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к производным карборана обусловлен уникальными физико-химическими свойствами полиэдрических соединений бора, что открывает широкие возможности их практического применения в качестве перспективных объектов для медицинской химии, материалов катализа и фотолюминесценции [1–5]. Одним из эффективных подходов в синтезе карборансодержащих соединений являются реакции сочетания *орто*-карбораниллития, генерированного *in situ* из *орто*-карборана, с различными субстратами [6, 7]. В данном случае вышеупомянутое литиевое производное карборана может выступать в качестве нуклеофильной частицы при проведении прямой

или металл-катализируемой функционализации. Данный тип модификации органических структур может быть отнесен к активно развивающемуся за последние десятилетия направлению C–N или C–X (X = Hlg, OTf или другие уходящие группы) функционализации [8–10].

Известно, что 1,2,4,5-тетразины благодаря их исключительной хелатирующей способности находят широкое применение в целевом синтезе *аза*-лигандов и природных гетероциклических систем [11, 12]. 1,2,4,5-Тетразины чаще всего участвуют в реакциях *аза*-Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями [13], кроме того, тетразиновый цикл восприимчив к нуклеофильной атаке по углеродным

атомам C^3 и C^6 [14–16]. Известно множество случаев нуклеофильной функционализации азагетероциклов при участии *орто*-карбораниллития, однако до настоящего времени сведения об использовании 1,2,4,5-тетразинов в данном процессе не были представлены [17]. Кроме этого, ранее было описано лишь очень немногочисленное количество примеров получения молекул, одновременно включающих карборановый и 1,2,4,5-тетразиновый фрагменты. В частности, для синтеза таких структур были использованы реакции нуклеофильного *ипсо*-замещения 4-метил-1*H*-имидазол-1-ильного фрагмента под действием 9-меркаптокарборана как S-нуклеофила [18] или N-ацилирование 3-(4-аминометилфенил)-1,2,4,5-тетразина хлорангидридом карборан-1-карбоновой кислоты [19]. В аспекте получения карборанил-функционализированных гетероциклов с использованием 1,2,4,5-тетразинов можно упомянуть также использование 1- или 9-аллилкарборана [20] и карборанонорборнадиенов [21] в качестве диенофилов в реакциях с 1,2,4,5-тетразинами.

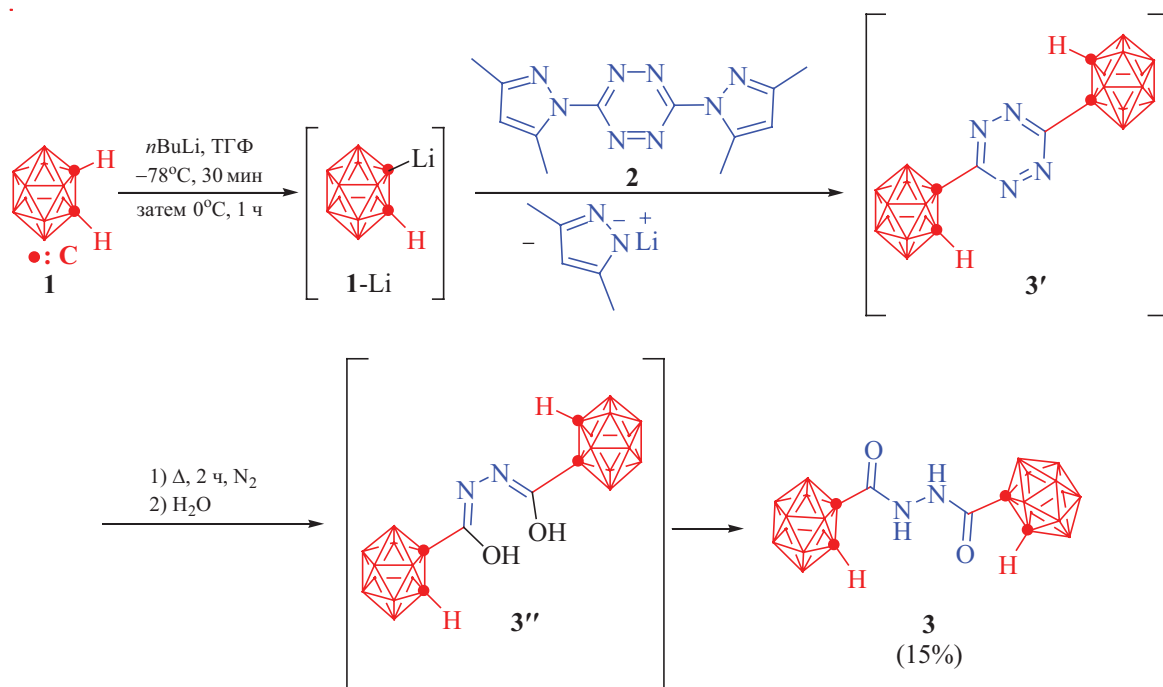
Настоящая работа посвящена исследованию реакционной способности *орто*-карбораниллития с 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-

тетразином. Известно, что 3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил (DMP) наряду с галогенами является хорошо уходящей группой в реакциях нуклеофильного *ипсо*-замещения [22, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

орто-Карбораниллитий **1-Li** генерировали из *орто*-карборана **1** путем прибавления *n*-BuLi в течение получаса в абсолютном ТГФ при -78°C в атмосфере аргона, затем полученный раствор добавляли к раствору тетразина **2** при 0°C , реакционную смесь выдерживали еще 1 ч при данной температуре. Стоит отметить, что в этих условиях, согласно данным ТСХ, протекания реакции не наблюдалось, тогда как при нагревании реакционной массы до кипения с последующим выдерживанием в течение 2 ч происходило снижение содержания вышеупомянутого азагетероцикла и фиксировалось образование нового продукта. Превращение сопровождалось существенным осмолением реакционной массы, тем не менее, с помощью колоночной хроматографии полученный продукт был выделен в индивидуальном виде с выходом 15% (схема 1).

Схема 1.



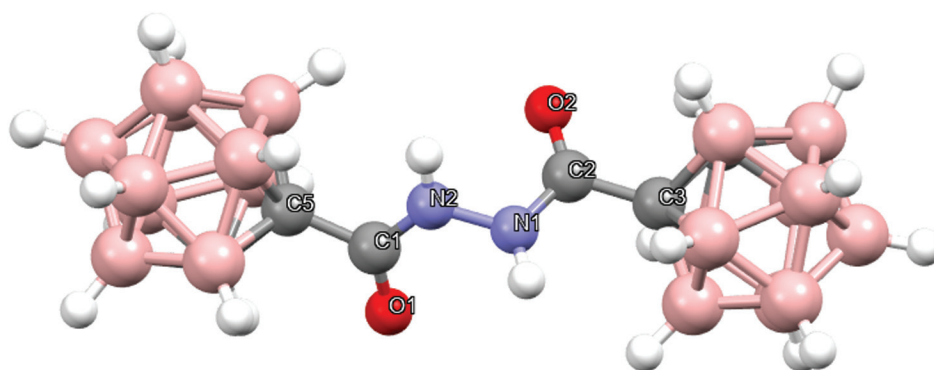


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле по данным PCA (CCDC 2385134). Длины связей, Å: C⁵–C¹ 1.515, C¹–O¹ 1.212, C¹–N² 1.339, N²–N¹ 1.393, N¹–C² 1.335, C²–O² 1.214, C²–C³ 1.511.

С целью установления структуры продукта реакции нами использованы методы спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии, а также элементный анализ. Так, в спектре ЯМР ¹H отсутствовали сигналы протонов фрагментов 3,5-диметил-1*H*-пиразола (DMP). Предположение, что выделенное соединение является продуктом дизаменения остатков DMP на фрагменты карборана, не подтверждалось, так как помимо ожидаемых в этом случае сигналов протонов карборана [синглет в области 3.55 м. д. (CH-протон, а также уширенный синглет в диапазоне 2.62–1.78 м. д. (BH-протоны)] присутствовал синглет в области 5.89 м. д. при соотношении интегральных интенсивностей данных сигналов 1:10:1 соответственно. Также на основании данных масс-спектрометрии фиксировался пик молекулярного иона со значением *m/z* 373 вместо 376, который должен иметь место в случае продукта дизаменения. Таким образом, очевидным стал факт модификации/трансформации 1,2,4,5-тетразинового кольца в ходе реакции. Обнаруженное химическое превращение может быть отнесено к синтетической стратегии «от сложного к простому» (деструктивная химия), которая позволяет получать структуры, которые чрезвычайно трудно или практически невозможно получить классическими химическими методами [24, 25]. При использовании рентгеноструктурного анализа удалось установить структуру продукта реакции как бис(*орто*-карборанил)диформилгидразида **3** (рис. 1).

Согласно полученным данным, соединение **3** кристаллизуется в пространственной группе *C2/c* моноклинной сингонии в виде сольвата с этанолом

состава 1:1 (табл. 1). Оба атома углерода сольватной молекулы растворителя разупорядочены по двум позициям с кратностями 0.5:0.5.

Структурная организация кристалла обусловлена образованием ассоциатов из двух молекул соединения за счет межмолекулярных коротких контактов N¹H¹...O¹, характеризующихся расстоянием 1.99 Å, что на 0.66 Å меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов соответствующих атомов [26] и углом N–H...O 155°. Молекулы сольватного растворителя

Таблица 1. Кристаллографические параметры соединения **3**.

Параметр	Значение
Формула	C ₆ H ₂₄ B ₂₀ N ₂ O ₂
<i>M</i>	376
<i>T</i> , К	295(2)
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C2/c</i>
<i>a</i> , Å	21.221(4)
<i>b</i> , Å	12.2490(10)
<i>c</i> , Å	21.220(3)
β, град	117.373(16)
<i>V</i> , Å ³	4898.2(11)
<i>Z</i>	8
<i>d</i> _{выч} , мг/мм ³	1.135
Размер кристалла, мм	0.16×0.27×0.39
Всего отражений	18054
Независимых отражений	6901 (<i>R</i> _{int} = 0.0539)

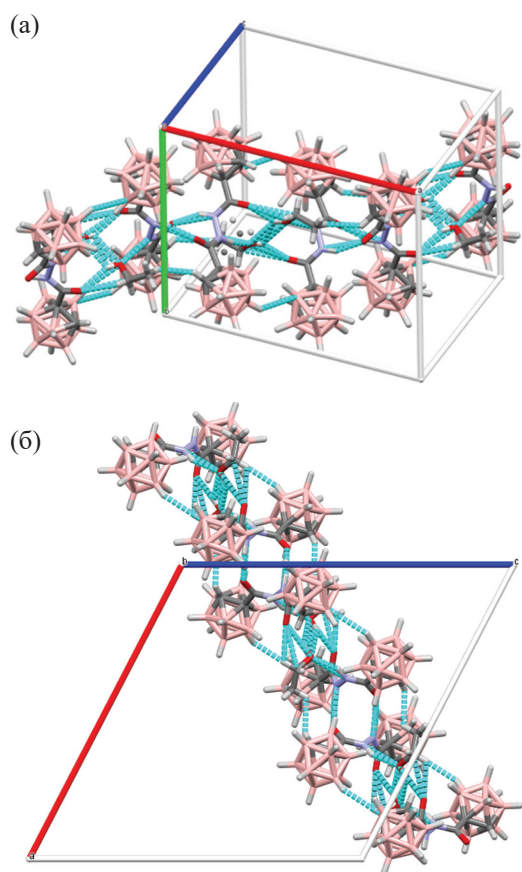


Рис. 2. Кристаллическая упаковка соединения **3** по результатам РСА (а), проекция вдоль оси *b* (б) (пунктирными линиями обозначены короткие контакты).

также связаны в димерные ассоциаты посредством межмолекулярных водородных связей $\text{O}^{\text{IS}}\text{H}^{\text{IS}}\cdots\text{O}^{\text{IS}}$ (2.48 Å), $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 115°. В упаковке молекул наблюдается формирование цепочечной структуры вдоль телесной диагонали элементарной ячейки с чередованием звеньев, состоящих из пары молекул соединения и пары молекул этанола (рис. 2).

При этом формирование цепочечной структуры обусловлено короткими контактами $\text{N}^2-\text{H}^2\cdots\text{O}^{\text{IS}}$ (1.96 Å, 156°) между молекулами соединения и молекулами этанола с доминированием контактов, в которых акцепторным атомом выступает атом кислорода формилгидразида, не участвующий в образовании димеров соединения: $\text{O}^{\text{IS}}-\text{H}^{\text{IS}}\cdots\text{O}^2$ (2.23 Å, 150°) и $\text{C}^{\text{IS}}-\text{H}^{\text{ISB}}\cdots\text{O}^2$ (2.56 Å, 116°) (рис. 3).

Кроме того, взаимное расположение молекул в кристалле относительно друг друга определяется расстояниями $\text{B}-\text{H}\cdots\text{B}$ в пределах 3.12–3.20 Å, немного превышающих сумму ван-дер-ваальсовых радиусов данных атомов.

Структура соединения **3** не противоречит данным спектроскопии ЯМР ^1H . Так, сигнал при 5.89 м. д. в спектре может быть отнесен к резонансу протонов фрагмента гидразида. В соответствии с предполагаемым механизмом образования соединения **3** (схема 1), после замещения остатков DMP двумя фрагментами карборана в условиях повышенной

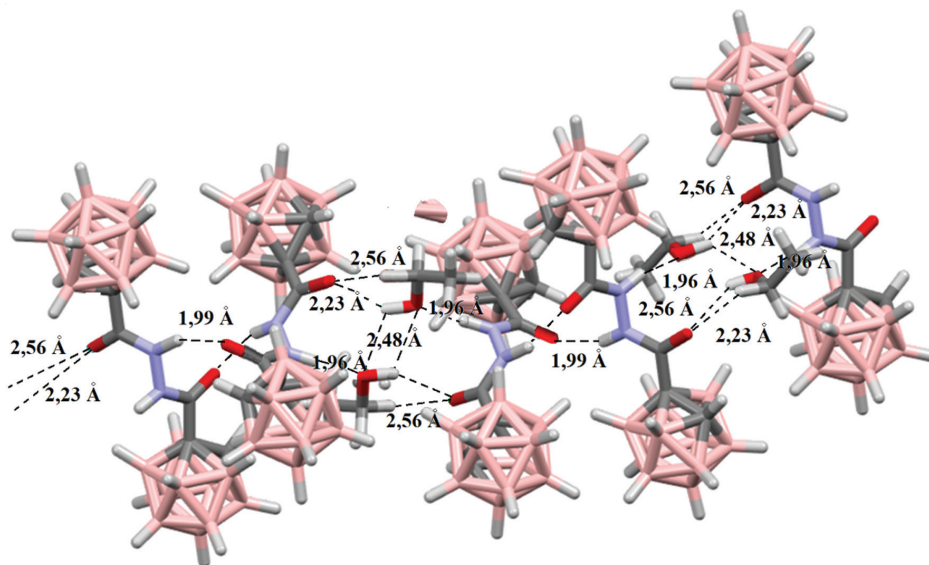


Рис. 3. Межмолекулярные взаимодействия, определяющие упаковку соединения **3**.

температуры имеет место раскрытие 1,2,4,5-тетразинового цикла с выделением молекулы азота, а дальнейший гидролиз влагой из воздуха образовавшегося продукта приводит к бис(*орто*-карборанил)-диформилгидразиду **3**.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведено исследование реакционной способности *орто*-карбораниллития в реакции с 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразином. Обнаружено, что взаимодействие приводит с очень низким (не более 15% вследствие осмоления реакционной массы) выходом к образованию бис(*орто*-карборанил)диформилгидразида вместо ожидаемого продукта моно- или дизамещения остатков DMP на фрагмент(ы) карборана. Структура полученного продукта была подтверждена методами ^1H ЯМР и масс-спектрометрии, а также данными элементного и рентгеноструктурного анализа. Полученные сведения расширяют представления о синтетических возможностях *орто*-карбораниллития в реакциях с азаетероциклами. В свою очередь вышеупомянутое взаимодействие как один из примеров стратегии «от сложного к простому» в химии карборанов, которую можно использовать в направленном конструировании перспективных бор-обогащенных функциональных производных, а также агентов для бор-нейтронозахватной терапии онкологических заболеваний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все используемые реагенты коммерчески доступны. Безводный ТГФ получали посредством многократной дистилляции в атмосфере аргона в присутствии натрия и гидрида натрия непосредственно перед проведением реакции.

Спектр ЯМР ^1H записан на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe_4 . Масс-спектр (тип ионизации – электронный удар) записан на приборе MicrOTOF-Q II Bruker Daltonics (Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II PerkinElmer. Рентгеноструктурный анализ проводили на автоматическом дифрактометре Xcalibur 3, оснащенном CCD-детектором, по стандартной методике [излучение CuK_α или MoK_α , графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при 295(2) К]. Структуры расшифрованы прямым статистическим методом и уточнены полно-

матричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода были уточнены в изотропном приближении. Расчеты выполнены с помощью программы SHELXTL.

3,6-Бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин **2** получали по методике [27].

Бис(*орто*-карборанил)диформилгидразид (3). *орто*-Карборан (100 мг, 0.69 ммоль) растворяли в 5 мл безводного ТГФ и помещали в колбу Шленка в атмосфере аргона. Раствор охлаждали до -78°C , затем добавляли *n*-BuLi (1.6 М. раствор в гексане, 0.43 мл, 0.69 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 мин при данной температуре, затем помещали в ледяную баню и выдерживали 1 ч, после чего полученный раствор снова охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина **2** (187 мг, 0.69 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл). После окончания добавления полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, выдерживали 1 ч, после чего постепенно повышали температуру и кипятили в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (элюент – бензол–этилацетат, 9:1) по исчезновению исходного тетразина **2**. Полученную реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом, затем очищали колоночной хроматографией (элюент – бензол–этилацетат, 9:1). Выход 40 мг (15%), белый кристаллический порошок, т. пл. $87\text{--}89^\circ\text{C}$. Подходящий кристалл для проведения РСА анализа соединения получен посредством медленного упаривания раствора этанола. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 5.89 с (2H, NH), 3.55 с (2H, $\text{C}_{\text{carb}}\text{H}$), 2.62–1.78 м (20H, BH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 373 (100) [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{24}\text{B}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 373). Найдено, %: C 19.44; H 6.56; N 7.67. $\text{C}_6\text{H}_{24}\text{B}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 19.35; H 6.50; N 7.52; B 58.04; O 8.59.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проводили при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-20023, <https://rscf.ru/project/24-13-20023>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marfavi A., Poya K., Rendina L.M. // *Nat. Rev. Chem.* 2022. Vol. 6. N 7. P. 486. doi 10.1038/s41570-022-00400-x
2. Valliant J.F., Guenther K.J., King A.S., Morel P., Schaffer P., Sogbein O.O., Stephenson K.A. // *Coord. Chem. Rev.* 2002. Vol. 232. N 1–2. P. 173. doi 10.1016/S0010-8545(02)00087-5
3. Planas J., Teixidor F., Viñas C. // *Crystals*. 2016. Vol. 6. N 5. P. 50. doi 10.3390/cryst6050050
4. Yao Z.-J., Jin G.-X. // *Coord. Chem. Rev.* 2013. Vol. 257. N 17–18. P. 2522. doi 10.1016/j.ccr.2013.02.004
5. Mukherjee S., Thilagar P. // *Chem. Comm.* 2016. Vol. 52. N 6. P. 1070. doi 10.1039/C5CC08213G
6. Galliamova L.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. // *Organometallics*. 2015. Vol. 34. N 21. P. 5285. doi 10.1021/acs.organomet.5b00736
7. Li Y., Zhao P., Jia C., Sun N., Ma Y.-N., Zhan D. // *Organometallics*. 2024. Vol. 43. N 10. P. 1077. doi 10.1021/acs.organomet.3c00516
8. Davies H.M.L., Morton D. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 2. P. 343. doi 10.1021/acs.joc.5b02818
9. Guillemand L., Kaplaneris N., Ackermann L., Johansson M.J. // *Nat. Rev. Chem.* 2021. Vol. 5. N 8. P. 522. doi 10.1038/s41570-021-00300-6
10. Чарушин В.Н., Вербицкий Е.В., Чупахин О.Н., Воробьева Д.В., Грибанов П.С., Осипов С.Н., Иванов А.В., Мартыновская С.В., Сагитова Е.Ф., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Кривоколыско С.Г., Доценко В.В., Аксенов А.В., Аксенов Д.А., Аксенов Н.А., Ларин А.А., Ферштат Л.Л., Музалевский В.М., Ненайденко В.Г., Гулевская А.В., Пожарский А.Ф., Филатова Е.А., Беляева К.В., Трофимов Б.А., Балова И.А., Данилкина Н.А., Говди А.И., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Новиков М.С., Ростовский Н.В., Хлебников А.Ф., Климочкин Ю.Н., Леонова М.В., Ткаченко И.М., Мамедов В.А.О., Мамедова В.Л., Жукова Н.А., Семенов В.Э., Синяшин О.Г., Борщев О.В., Лупоносов Ю.Н., Пономаренко С.А., Фисюк А.С., Костюченко А.С., Илькин В.Г., Березкина Т.В., Бакулев В.А., Газизов А.С., Загидуллин А.А., Карасик А.А., Кукушкин М.Е., Белоглазкина Е.К., Голанцов Н.Е., Феста А.А., Воскресенский Л.Г., Мошкин В.С., Був Е.М., Сосновских В.Я., Миронова И.А., Постников П.С., Жданкин В.В., Юсубов М.С.О., Яременко И.А., Виль В.А., Крылов И.Б., Терентьев А.О., Горбунова Ю.Г., Мартынов А.Г., Цивадзе А.Ю., Стужин П.А., Иванова С.С., Коифман О.И., Буров О.Н., Клецкий М.Е., Курбатов С.В., Яровая О.И., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Панова М.А., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Ситдикова А.Р., Щегравина Е.С., Федоров А.Ю. // *Усп. хим.* 2024. Т. 93. № 7. С. RCR5125; Charushin V.N., Verbitskiy E.V., Chupakhin O.N., Vorobyeva D.V., Griбанov P.S., Osipov S.N., Ivanov A.V., Martynovskaya S.V., Sagitova E.F., Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Krivokolytsko S.G., Dotsenko V.V., Aksenov A.V., Aksenov D.A., Aksenov N.A., Larin A.A., Fershtat L.L., Muzalevskiy V.M., Nenajdenko V.G., Gulevskaya A.V., Pozharskii A.F., Filatova E.A., Belyaeva K.V., Trofimov B.A., Balova I.A., Danilkina N.A., Govdi A.I., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Novikov M.S., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Klimochkin Yu.N., Leonova M.V., Tkachenko I.M., Mamedov V.A.O., Mamedova V.L., Zhukova N.A., Semenov V.E., Sinyashin O.G., Borshchev O.V., Luponosov Yu.N., Ponomarenko S.A., Fisyuk A.S., Kostyuchenko A.S., Ilkin V.G., Beryozkina T.V., Bakulev V.A., Gazizov A.S., Zagidullin A.A., Karasik A.A., Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K., Golantsov N.E., Festa A.A., Voskresenskii L.G., Moshkin V.S., Buev E.M., Sosnovskikh V.Ya., Mironova I.A., Postnikov P.S., Zhdankin V.V., Yusubov M.S.O., Yaremenko I.A., Vil' V.A., Krylov I.B., Terent'ev A.O., Gorbunova Yu.G., Martynov A.G., Tsivadze A.Yu., Stuzhin P.A., Ivanova S.S., Koifman O.I., Burov O.N., Kletsii M.E., Kurbatov S.V., Yarovaya O.I., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Panova M.A., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Sitdikova A.R., Shchegravina E.S., Fedorov A.Yu. // *Russ. Chem. Rev.* 2024. Vol. 93. N 7. P. RCR5125. doi 10.59761/RCR5125
11. Sun H., Xue Q., Zhang C., Wu H., Feng P. // *Org. Chem. Front.* 2022. Vol. 9. N 2. P. 481. doi 10.1039/D1QO01324F
12. Saracoglu N. // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. N 20. P. 4199. doi 10.1016/j.tet.2007.02.051
13. Oliveira B.L., Guo Z., Bernardes G.J.L. // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. N 16. P. 4895. doi 10.1039/C7CS00184C
14. Santos T., Rivero D.S., Pérez-Pérez Y., Martín-Encinas E., Pasán J., Daranas A.H., Carrillo R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021. Vol. 60. N 34. P. 18783. doi 10.1002/anie.202106230
15. Толицина С.Г., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н. // *ХГС*. 2013. Т. 49. № 1. С. 66; Tolshchina S.G., Rusinov G.L., Charushin V.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 1. P. 66. doi 10.1007/s10593-013-1232-2
16. Choi S.-K., Kim J., Kim E. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 7. P. 1868. doi 10.3390/molecules26071868
17. Smyshliaeva L.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Synthesis*. 2020. Vol. 52. N 3. P. 337. doi 10.1055/s-0039-1690733
18. Толицина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Коротина А.В., Ганебных И.Н., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Русинов Г.Л. // *Изв. АН*. 2011. Т. 60. № 5. С. 985; Tolshchina S.G., Ishmetova R.I., Ignatenko N.K., Korotina A.V., Ganebnykh I.N., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Rusinov G.L. // *Russ. Chem. Bull.* 2011. Vol. 60. N 5. P. 985. doi 10.1007/s11172-011-0155-2

19. Genady A.R., Tan J., El-Zaria M.E., Zlitni A., Janzen N., Valliant J.F. // J. Organomet. Chem. 2015. Vol. 791. P. 204. doi 10.1016/j.jorganchem.2015.05.033
20. Русинов Г.Л., Ишметова Р.И., Толицина С.Г., Игнатенко Н.К., Ганебных И.Н., Слепухин П.А., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Чарушин В.Н. // Изв. АН. 2010. Т. 59. № 1. С. 116; Rusinov G.L., Ishmetova R.I., Tolshchina S.G., Ignatenko N.K., Ganebnykh I.N., Slepukhin P.A., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Charushin V.N. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 1. P. 116. doi 10.1007/s11172-010-0053-z
21. Zhang J., Qiu Z., Xu P.-F., Xie Z. // ChemPlusChem. 2014. Vol. 79. N 7. P. 1044. doi 10.1002/cplu.201402129
22. Bystrov D.M., Pivkina A.N., Fershtat L.L. // Molecules. 2022. Vol. 27. N 18. P. 5891. doi 10.3390/molecules27185891
23. Galeta J., Šála M., Dračinský M., Vrábel M., Havlas Z., Nencka R. // Org. Lett. 2016. Vol. 18. N 15. P. 3594. doi 10.1021/acs.orglett.6b01601
24. Neymash A.O., Ulomsky E.N., Fedotov V.V., Aminov S.V., Lyapustin D.N., Gorbunov E.B., Ishimnikov V.A., Slepukhin P.A., Rusinov V.L. // Molecules. 2023. Vol. 29. N 1. P. 134. doi 10.3390/molecules29010134
25. Savateev K.V., Gazizov D.A., Slepukhin P.A., Ulomsky E.N., Rusinov V.L. // Eur. J. Org. Chem. 2024. P. e202400426. doi 10.1002/ejoc.202400426
26. Mantina M., Chamberlin A.C., Valero R., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Ph. Chem. (A). 2009. Vol. 113. N 19. P. 5806. doi 10.1021/jp8111556
27. Coburn M.D., Buntain G.A., Harris B.W., Hiskey M.A., Lee K.Y., Ott D.G. // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28. P. 2049. doi 10.1002/jhet.5570280844

Features of the Reaction of *ortho*-Carboranyl Lithium with 3,6-Bis(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine

T. D. Moseev^{1,*}, L. A. Smyshlyaeva¹, D. S. Kopchuk^{1,2}, R. I. Ishmetova², P. A. Slepukhin^{1,2},
A. V. Rybakova³, G. L. Rusinov², G. V. Zyryanov^{1,2}, M. V. Varaksin^{1,2},
V. N. Charushin^{1,2}, and O. N. Chupakhin^{1,2}

¹ Ural Federal University, Yekaterinburg, 620062 Russia

² Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, 620990 Russia

³ South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, 454080 Russia

*e-mail: timofey.moseev@urfu.ru

Received August 7, 2024; revised September 22, 2024; accepted September 26, 2024

The action of *in situ* generated *ortho*-carboranyl lithium on 3,6-bis(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine leads to the formation of bis(*ortho*-carboranyl)diformylhydrazide as a product of the opening of the 1,2,4,5-tetrazine ring with the release of a nitrogen molecule, while the expected products of *ipso*-substitution of the pyrazole fragment were not detected. The structure of the obtained symmetrical bis(*ortho*-carboranyl)-diformylhydrazide was established based on NMR spectroscopy, mass spectrometry and single crystal X-ray structural analysis.

Keywords: *ortho*-carborane, carboranyl lithium, 1,2,4,5-tetrazine, ring transformation, bis(*ortho*-carboranyl)-diformylhydrazide, single crystal X-ray structural analysis

ПРОИЗВОДНЫЕ (–)-ЦИТИЗИНА С ТИОМОЧЕВИННЫМ ФРАГМЕНТОМ. СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2024 г. А. В. Ковальская¹, А. Н. Лобов¹, В. В. Зарубаев², И. П. Цыпышева^{1,*}

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, 197101 Россия
*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Поступило в редакцию 28 августа 2024 г.
После доработки 2 сентября 2024 г.
Принято к печати 4 сентября 2024 г.

Синтезированы новые производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина с замещенным 2-пиримидиновым ядром и тиомочевинным фрагментом в биспидиновой части молекулы. Проведена оценка способности синтезированных соединений (цитизинсодержащих тиомочевин) ингибировать репродукцию вируса парагриппа человека 3 типа. Установлено, что производные, полученные взаимодействием бензоил- или фенилизотиоцианата с (–)-цитизином, а также его 9-бром- или 9,11-производным, эффективно подавляют размножение вируса парагриппа человека 3 типа (их показатели селективности составляют 56, 58 и 95 соответственно), что подтверждает перспективность выбранного подхода к синтетическим модификациям алкалоида (–)-цитизина с целью получения на его основе эффективных противовирусных агентов.

Ключевые слова: (–)-цитизин, тиомочевина, цитотоксичность, противовирусная активность, вирус парагриппа человека 3 типа (HPIV3)

DOI: 10.31857/S0044460X24060054, **EDN:** EZGYGT

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистике, вирусные инфекции дыхательных путей, вызываемые более чем 200 известными респираторными вирусами, относящимися к семействам *Adenoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae* и *Coronaviridae* [1], являются наиболее распространенными сезонными заболеваниями. Одно из этих семейств – *Paramyxoviridae*, включает опасные вирусы парагриппа человека (HPIVs), вызывающие у пациентов заболевания, осложняющиеся ларинготрахеобронхитом и пневмонией [2, 3], наиболее тяжело протекающие у детей дошкольного возраста [2, 4]. Поскольку прямая химиотерапия инфекций, вызванных HPIVs, отсутствует, попытки применения для этой цели из-

вестных противовирусных средств предпринимаются регулярно, однако, и рибавирин (противовирусный препарат широкого спектра действия), и занамивир (противогриппозный препарат) оказались активными только *in vitro* [1, 5]. В свете этих обстоятельств поиск новых противовирусных агентов, активных в отношении HPIVs, остается одной из актуальных задач глобального здравоохранения.

С другой стороны, известно, что спектр биологической активности производных тиомочевины более, чем широк (в первую очередь, за счет их способности участвовать в регуляции наиболее важных функций человеческого организма), что является причиной непрекращающегося интенсивного поиска новых противовирусных средств на

основе этого класса органических соединений. Так, среди органических производных тиомочевин в течение последних нескольких десятилетий были обнаружены нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (HIVs, *Retroviridae*) [6–9], ингибиторы репродукции вируса гепатита С (HCV, *Hepandoviridae*) [10], герпеса (HSV, *Herpesviridae*) [11, 12], вируса Коксаки, энтеровируса ЕСНО, риновируса HRV (*Picornaviridae*) [13, 14], вируса лихорадки Западного Нила (*Flaviviridae*) [15], арбовируса Чикунгунья (*Togaviridae*) [16], вируса осповакцины (*Poxviridae*) [17], вируса энцефалита Ла-Кросс (*Bunyaviridae*) [18], а также гриппа А(H1N1) (*Orthomyxoviridae*) [19, 20]. Кроме того, результаты наших собственных исследований показали, что производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина также обладают выраженной противовирусной активностью [21–24].

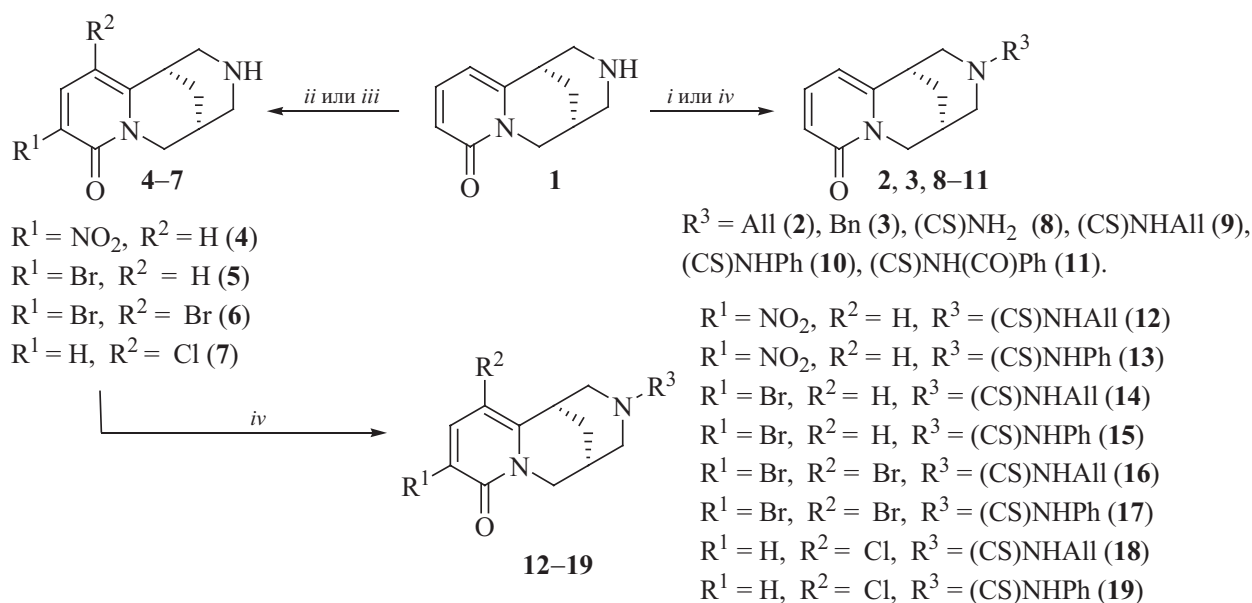
Поэтому целью настоящей работы является синтез новых производных (–)-цитизина, содержащих фрагменты замещенных тиомочевин, с параллельной оценкой их способности ингибировать репродукцию вируса парагриппа 3 типа (HPIV3) *in vitro*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хинолизидиноновый алкалоид – (–)-цитизин **1** (вторичный метаболит растений семейства *Fabaceae* [25]) – использован в качестве исходного соединения, 3-N-замещенные производные алкалоида **1** (аллилцитизин **2**, бензилцитизин **3** и 9-нитро-, 9-бром-, 9,11-дибром- и 11-хлорпроизводные **4–7**) синтезированы согласно методикам, описанным в работах [26–28]. Тиомочевинны **8–11** получены в соответствии с работами [29–31]. Взаимодействие производных **4–7** с аллил- и фенилизотиоцианатом в кипящем бензоле позволило получить новые цитизинзамещенные мочевины **12–19** с выходами от 75 до 96% (схема 1). Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), соединения выделены методом колоночной хроматографии на SiO₂. Строение новых тиомочевин **12–19** установлено на основании данных элементного анализа, ЯМР и ИК спектроскопии.

Далее была проведена оценка цитотоксичности (микротетразолиевый тест, МТТ) и способности тиомочевин **8–19** подавлять репродукцию вируса парагриппа человека HPIV3. В качестве препарата сравнения использовали рибавирин (из-за широты

Схема 1.



Реагенты и условия: *i*, R³Br, K₂CO₃, ацетон, 56°C; *ii*, NaNO₃, H₂SO₄; *iii*, KHIg, H₂O₂, 50% H₂SO₄; *iv*, R³NCS, бензол, 80°C.

его противовирусных свойств [32]); для каждого образца определены значения CC_{50} , IC_{50} и рассчитаны индексы селективности SI (отношение CC_{50}/IC_{50}). Данные о цитотоксичности и противовирусной активности соединений **8–19** представлены в табл. 1.

Согласно полученным результатам, почти все соединения проявили низкую или умеренную цитотоксичность (их значения CC_{50} находятся в интервале от 304 до 2008 мкМ). Лишь тиокарбоксамиды **14**, **18** и **19** (**18** и **19** содержат в положении 11 атом хлора)

Таблица 1. Активность соединений **8–19** в отношении вируса HPIV3.

№	R ¹	R ²	R ³	HPIV3 ^a		
				CC_{50} , мкМ ^b	IC_{50} , мкМ ^b	SI ^c
8	H	H	(CS)NH ₂	>2008	2008±168	1
9	H	H	(CS)NHAll	1076±93	80±10	14
10	H	H	(CS)NHPh	1046±98	523±61	2
11	H	H	(CS)NH(CO)Ph	1144±79	20±3	58
12	NO ₂	H	(CS)NHAll	512±48	509±42	1
13	NO ₂	H	(CS)NHPh	377±21	135±20	3
14	Br	H	(CS)NHAll	121±9	25±4	5
15	Br	H	(CS)NHPh	304±17	5±1	56
16	Br	Br	(CS)NHAll	355±27	314±24	1
17	Br	Br	(CS)NHPh	500	2.5	94
18	H	Cl	(CS)NHAll	192.4	170	1.1
19	H	Cl	(CS)NHPh	227	170	1.3
Рибавирин ^d				>2049	11±2	192

^a Вирус парагриппа человека (HPIV) тип 3 (штамм HA1).

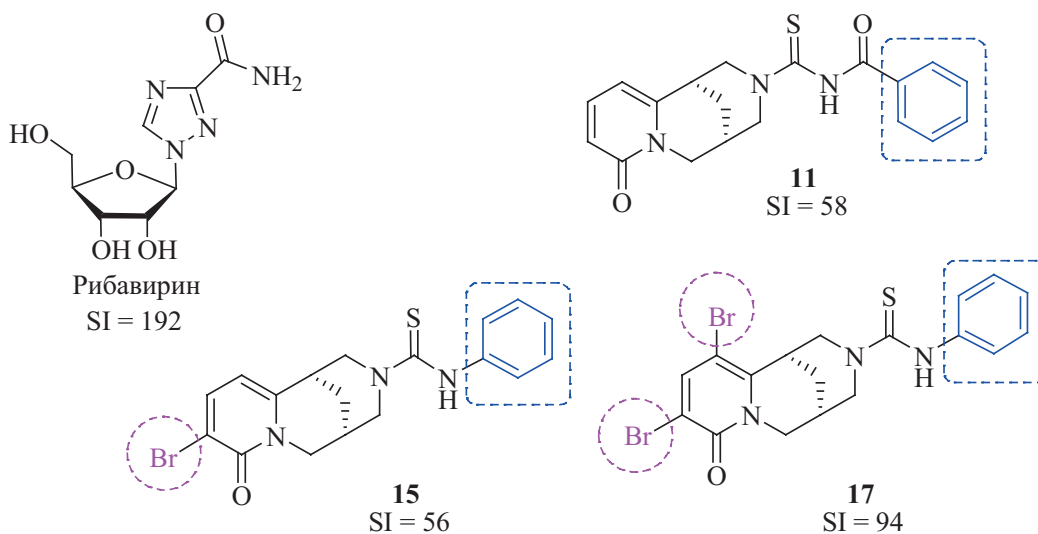
^b CC_{50} – цитотоксическая концентрация, мкМ.

^c IC_{50} – 50%-ная ингибирующая концентрация, мкМ.

^d SI – индекс селективности, отношение CC_{50}/IC_{50} .

^e Препарат сравнения.

Схема 2.



продemonстрировали значения CC_{50} , равные 121, 192 и 227 мкМ соответственно.

Установлено, что тиомочевины **9**, **10** и **12**, **13** (с нитрогруппами в положении 9 2-пиридинового ядра), а также 11-хлорпроизводные **18** и **19** не проявляют противовирусной активности (табл. 1). Выраженная способность ингибировать репродукцию вируса НРIV3 обнаружена у бензоилтиомочевины **11**, 9-бромфенилтиомочевины **15** и 9,11-дибромфенилтиомочевины **17**: их ингибирующие концентрации IC_{50} составляют 20, 5 и 2.5 мкМ; индексы селективности (SI) равны 58, 56 и 94 соответственно. В то же время, индекс селективности соединений **11**, **15** и **17** несколько ниже, чем у препарата сравнения рибавирина (SI рибавирина составляет 192, табл. 1, схема 2).

Таким образом, среди протестированных соединений противовирусной активностью обладают производные с атомами брома в 2-пиридиновом ядре исходного (–)-цитизина и/или с бензоил- или фенилтиомочевинным фрагментом в биспидиновой части молекулы. Значение индекса селективности наиболее активного соединения **17**, (1*S*,5*R*)-9,11-дибром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4*H*)-карботиоамида, близко к 100.

ВЫВОДЫ

Синтезированы новые производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина с тиомочевинными фрагментами. Проведена оценка их способности ингибировать репродукцию вируса парагриппа человека типа 3. Найдены три соединения – продукты взаимодействия (–)-цитизина с бензоилизотиоцианатом и 9-бром- и 9,11-дибромцитизина с фенилизотиоцианатом, которые проявили заметную противовирусную активность с индексами селективности 56, 58 и 94 соответственно. Показано, что комбинация электрофильного бромирования 2-пиридинового ядра (–)-цитизина с введением в биспидиновую часть молекулы фенил- (или бензоил-) тиомочевинного фрагмента приводит к проявлению противовирусных свойств, что может стать основой для дальнейшего поиска новых противовирусных агентов на основе производных хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходного материала использованы коммерчески доступные (–)-цитизин (CAS 485-35-8), аллилизотиоцианат (CAS 57-06-7) и фенилизотиоцианат (CAS 103-72-0). Физико-химические характеристики соединений **2–4**, **6–9** и **10–13** соответствовали литературным данным [26–31].

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM®. Колоночная хроматография выполнена на силикагеле (0.05–0.1 мм) (MACHEREY-NAGEL, Germany). Температуры плавления определены на аппарате Boetius PHMK 05 VEB Wagetechchnik Rapido (Radebeul). Оптическое вращение измерено на цифровом поляриметре PerkinElmer 341 LC с натриевой лампой (длина волны D-линии – 589 нм). Элементный анализ выполнен на CHNS анализаторе Euro 3000 (Hekatech). Спектры ЯМР 1H , ^{15}N и ^{13}C записаны в дейтерированном ДМСО на импульсном спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 (1H) и 125.47 МГц (^{13}C).

(1*R*,5*R*)-N-Аллил-9-нитро-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2*H*-1,5-метано-пиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4*H*)-карботиоамид (12**).** Смесь 9-нитроцитизина **4** (0.2 г, 0.85 ммоль) и аллилизотиоцианата (0.08 г, 0.85 ммоль) кипятили в бензоле (20 мл). После завершения реакции (контроль по ТСХ) реакционную смесь концентрировали, остаток хроматографировали на SiO_2 ($CHCl_3:MeOH = 97:3$). Выход 71% (0.20 г), $[\alpha]_D^{20} -330.0$ (ДМСО, $c = 0.9$), желтые кристаллы, т. пл. 207°C (MeOH), R_f 0.57 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3337, 3070, 2929, 1668, 1552, 1471, 1426, 1407, 1343, 1318, 1294, 1260, 1221, 1174, 1156, 1124, 1091, 1064, 1038, 1002, 918, 852, 778, 683, 626. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.95 д. т. т (1*H*, $H_{син}^{12}$, 2J 12.7, $^3J_{12син-1}$ 3.4, $^3J_{12син-5}$ 3.4, $^4J_{12син-4эндо}$ 1.7, $^4J_{12син-2эндо}$ 1.7), 2.03 д. т. д (1*H*, $H_{анти}^{12}$, 2J 12.7, $^3J_{12анти-1}$ 3.3, $^3J_{12анти-5}$ 3.3, $^4J_{12анти-6эндо}$ 1.3), 2.58 м (1*H*, H^5), 3.17 д. д. д (1*H*, $H_{экзо}^4$, 2J 13.3, $^3J_{4экзо-5}$ 2.1, $^4J_{4экзо-6экзо}$ 1.2), 3.30 д. д (1*H*, $H_{экзо}^2$, 2J 13.3, $^3J_{2экзо-1}$ 2.5), 3.38 м (1*H*, H^1), 3.80 д. д. д (1*H*, $H_{экзо}^6$, 2J 15.8, $^3J_{6экзо-5}$ 6.5, $^4J_{6экзо-4экзо}$ 1.2), 3.90 д. д. т (1*H*, $H_A^{1'}$, 2J 15.8, $^3J_{1'A-2'}$ 5.1, $^4J_{1'A-3'цис}$ 1.6, $^4J_{1'A-3'транс}$ 1.6), 4.10 д. д. т (1*H*, $H_B^{1'}$, 2J 15.8, $^3J_{1'B-2'}$ 5.1, $^4J_{1'B-3'цис}$ 1.6, $^4J_{1'B-3'транс}$ 1.6), 4.17 д. т (1*H*, $H_{эндо}^6$, 2J 15.8, $^3J_{6эндо-5}$ 1.0, $^4J_{6эндо-12анти}$ 1.0), 4.82 д. к (1*H*, $H_{транс}^{3'}$, 2J 1.6, $^3J_{3транс-2'}$ 17.1, $^4J_{3'транс-1'A}$ 1.6, $^4J_{3'транс-1'B}$ 1.6), 4.88 д. д. т (1*H*, $H_{эндо}^2$, 2J 13.3, $^3J_{2эндо-1}$ 3.1, $^4J_{2эндо-4эндо}$ 1.7, $^4J_{2эндо-12син}$ 1.7),

4.89 д. к (1H, H^{3'}_{цис}, ²J 1.6, ³J_{3'цис-2'} 10.6, ⁴J_{3'транс-1'А} 1.6, ⁴J_{3'цис-1'В} 1.6), 4.93 д. д. т (1H, H⁴_{эндо}, ²J 13.3, ³J_{4эндо-5} 3.3, ⁴J_{4эндо-2эндо} 1.7, ⁴J_{4эндо-12син} 1.7), 5.64 д. д. т (1H, H^{2'}, ³J_{2'-3'транс} 17.1, ³J_{2'-3'цис} 10.6, ³J_{2'-1'А} 5.1, ³J_{2'-1'В} 5.1), 6.44 д (1H, ³J₁₁₋₁₀ 8.2, H¹¹), 8.36 д (1H, H¹⁰, ³J₁₀₋₁₁ 8.2). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 24.9 (C¹²), 27.6 (C⁵), 35.7 (C¹), 47.6 (C^{1'}), 50.0 (C⁶), 52.8 (C⁴), 53.3 (C²), 104.5 (C¹¹), 115.2 (C^{3'}), 134.6 (C⁹), 135.3 (C^{2'}), 138.1 (C¹⁰), 154.7 (C⁸), 159.2 (C^{11a}), 182.4 (C=S). Спектр ЯМР ¹⁵N (ДМСО-*d*₆), δ_N, м. д.: 111.1 (NH), 190.4 (N⁷), 368.3 (NO₂). Найдено, %: C 53.87; H 5.44; N 16.75; S 9.58. C₁₅H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: C 53.88; H 5.43; N 16.76; S 9.59.

(1R,5S)-9-Нитро-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (13) получали аналогично из 9-нитроцитизина **4** (0.2 г, 0.85 ммоль) и фенилизотиоцианата (0.11 г, 0.85 ммоль). Продукт **13** выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (EtOAc). Выход 85% (0.27 г), [α]_D²⁰ –99.0 (ДМСО, *c* = 0.51), желтые кристаллы, т. пл. 184°C (EtOAc), *R*_f 0.6 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν, см^{–1}: 3268, 1668, 1553, 1524, 1501, 1464, 1456, 1446, 1426, 1407, 1386, 1377, 1361, 1346, 1339, 1332, 1315, 1298, 1259, 1229, 1222, 1157, 1104, 1038, 1002, 946, 920, 806, 792, 702, 611. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.97 д. т. т (1H, H¹²_{син}, ²J 12.7, ³J_{12син-1} 3.4, ³J_{12син-5} 3.4, ⁴J_{12син-4эндо} 1.7, ⁴J_{12син-2эндо} 1.7), 2.07 д. т. д (1H, H¹²_{анти}, ²J 12.7, ³J_{12анти-1} 3.3, ³J_{12анти-5} 3.3, ⁴J_{12анти-бэндо} 1.3), 2.59 м (1H, H⁵), 3.29 д. д. д (1H, H⁴_{экзо}, ²J 13.3, ³J_{4экзо-5} 2.1, ⁴J_{4экзо-бэкзо} 1.2), 3.39 м (1H, H¹), 3.43 д. д (1H, H²_{экзо}, ²J 13.1, ³J_{2экзо-1} 2.5), 3.77 д. д. д (1H, H⁶_{экзо}, ²J 15.3, ³J_{бэкзо-5} 6.5, ⁴J_{бэкзо-4экзо} 1.2), 4.36 д. т (1H, H⁶_{эндо}, ²J 15.3, ³J_{бэндо-5} 1.0, ⁴J_{бэндо-12анти} 1.0), 4.87 д. д. т (1H, ²J 13.1, ³J_{2эндо-1} 3.1, ⁴J_{2эндо-4эндо} 1.7, ⁴J_{2эндо-12син} 1.7, H_{эндо-2}), 5.03 д. д. т (1H, H⁴_{эндо}, ²J 13.3, ³J_{4эндо-5} 3.3, ⁴J_{4эндо-2эндо} 1.7, ⁴J_{4эндо-12син} 1.7), 6.44 д (1H, H¹¹, ³J₁₁₋₁₀ 8.2), 6.91 д. д (2H, H^{2'(6')}, ³J_{2'(6')-3'(5')} 8.5, ⁴J_{2'(6')-4'} 1.3), 7.05 т. т (1H, H^{4'}, ³J_{4'-3'(5')} 7.4, ⁴J_{4'-2'(6')} 1.3), 7.18 д. д (2H, H^{3'(5')}, ³J_{3'(5')-2'(6')} 8.5, ³J_{3'(5')-4'} 7.4), 8.32 д (1H, H¹⁰, ³J₁₀₋₁₁ 8.2). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆) δ_C, м. д.: 25.0 (C¹²), 28.1 (C⁵), 36.0 (C¹), 49.9 (C⁶), 53.5 (C⁴), 54.3 (C²), 104.7 (C¹¹), 124.9 (C^{4'}), 125.5 (C^{2'(6')}), 128.4 (C^{3'(5')}), 134.9 (C⁹), 137.9 (C¹⁰), 141.0 (C^{1'}), 154.8 (C⁸), 158.9 (C^{11a}), 182.7 (C=S). Найдено, %: C 58.38; H 4.91; N 15.11; S 8.66. C₁₈H₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: C 58.36; H 4.90; N 15.13; S 8.65.

(1S,5R)-N-Аллил-9-бром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (14) получали аналогично из 9-бромцитизина **5** (0.2 г, 0.74 ммоль) и аллилизотиоцианата (0.07 г, 0.74 ммоль). Продукт **14** выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (EtOAc). Выход 92% (0.25 г), [α]_D²⁰ –95.0 (CH₃OH, *c* = 0.57), белые кристаллы, т. пл. 189–190°C (EtOAc), *R*_f 0.43 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν, см^{–1}: 3276, 1640, 1577, 1539, 1464, 1456, 1436, 1377, 1339, 1328, 1303, 1264, 1245, 1212, 1152, 1110, 1088, 959, 901, 879, 721, 609. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.89 м (1H, H¹²_{син}), 1.96 м (1H, H¹²_{анти}), 2.52 м (1H, H⁵), 3.10 д. д. д (1H, H⁴_{экзо}, ²J 13.2, ³J_{4экзо-5} 2.1, ⁴J_{4экзо-бэкзо} 1.4), 3.19 д. д (1H, H²_{экзо}, ²J 13.4, ³J_{2экзо-1} 2.3), 3.21 м (1H, H¹), 3.74 д. д. д (1H, H⁶_{экзо}, ²J 15.6, ³J_{бэкзо-5} 6.6, ⁴J_{бэкзо-4экзо} 1.4), 3.91 д. т. т (1H, H^{1'}_А, ²J 15.9, ³J_{1'А-NH} 5.3, ³J_{1'А-2'} 5.3, ⁴J_{1'А-3'цис} 1.6, ⁴J_{1'А-3'транс} 1.6), 4.08 д. т (1H, H⁶_{эндо}, ²J 15.6, ³J_{бэндо-5} 1.1, ⁴J_{бэндо-12анти} 1.1), 4.15 д. т. т (1H, H^{1'}_В, ²J 15.9, ³J_{1'В-NH} 5.3, ³J_{1'В-2'} 5.3, ⁴J_{1'В-3'цис} 1.6, ⁴J_{1'В-3'транс} 1.6), 4.79 д. д. т (1H, H²_{эндо}, ²J 13.4, ³J_{2эндо-1} 3.1, ⁴J_{2эндо-4эндо} 1.7, ⁴J_{2эндо-12син} 1.7), 4.82 д. к (1H, H^{3'}_{транс}, ²J 1.6, ³J_{3'транс-2'} 17.1, ⁴J_{3'транс-1'А} 1.6, ⁴J_{3'транс-1'В} 1.6), 4.92 д. к (1H, H^{3'}_{цис}, ²J 1.6, ³J_{3'цис-2'} 10.4, ⁴J_{3'транс-1'А} 1.6, ⁴J_{3'цис-1'В} 1.6), 4.96 д. д. т (1H, H⁴_{эндо}, ²J 13.2, ³J_{4эндо-5} 3.2, ⁴J_{4эндо-2эндо} 1.7, ⁴J_{4эндо-12син} 1.7), 5.66 д. д. т (1H, H^{2'}, ³J_{2'-3'транс} 17.1, ³J_{2'-3'цис} 10.4, ³J_{2'-1'А} 5.1, ³J_{2'-1'В} 5.1), 6.15 д (1H, H¹¹, ³J₁₁₋₁₀ 7.6), 7.77 т (1H, NH, ³J_{NH-1'А} 5.3, ³J_{NH-1'В} 5.3), 7.80 д (1H, H¹⁰, ³J₁₀₋₁₁ 7.6). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 24.9 (C¹²), 27.3 (C⁵), 34.0 (C¹), 47.3 (C^{1'}), 49.5 (C⁶), 52.5 (C⁴), 53.4 (C²), 105.1 (C¹¹), 110.8 (C⁹), 114.5 (C^{3'}), 135.1 (C^{2'}), 140.7 (C¹⁰), 149.5 (C^{11a}), 158.1 (C⁸), 182.2 (C=S). Спектр ¹⁵N ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ_N, м. д.: 104.4 (N³), 111.7 (NH), 175.6 (N⁷). Найдено, %: C 48.90; H 4.94; Br 21.73; N 11.40; S 8.69. C₁₅H₁₈BrN₃OS. Вычислено, %: C 48.92; H 4.93; Br 21.70; N 11.41; S 8.71.

(1S,5R)-9-Бром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (15) получали аналогично из 9-бромцитизина **5** (0.2 г, 0.74 ммоль) и фенилизотиоцианата (0.1 г, 0.74 ммоль). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали бензолом (3×10 мл) и сушили. Выход 84% (0.25 г), [α]_D²⁰ –5.0 (ДМСО, *c* = 0.93), белые кристаллы, т. пл. 229°C (MeOH), *R*_f 0.5 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν, см^{–1}: 3209, 3032, 1639, 1597, 1575, 1534, 1497, 1462, 1410, 1377, 1352, 1326, 1302, 1261, 1150, 1102, 1087, 960,

942, 724, 610. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.94 м (1H, $\text{H}_{\text{син}}^{12}$), 2.05 м (1H, $\text{H}_{\text{анти}}^{12}$), 2.55 м (1H, H^5), 3.22 м (1H, H^1), 3.25 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^4$), 2J 13.2, $^3J_{4\text{экзо}-5}$ 2.1, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}}$ 1.4), 3.35 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^2$), 2J 13.4, $^3J_{2\text{экзо}-1}$ 2.3), 3.74 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^6$), 2J 15.6, $^3J_{6\text{экзо}-5}$ 6.6, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}}$ 1.4), 4.32 д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^6$), 2J 15.6, $^3J_{6\text{экзо}-5}$ 1.1, $^4J_{6\text{экзо}-12\text{анти}}$ 1.1), 4.81 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^2$), 2J 13.4, $^3J_{2\text{эндо}-1}$ 3.1, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 5.11 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^4$), 2J 13.2, $^3J_{4\text{эндо}-5}$ 3.2, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 6.13 д (1H, H^{11}), $^3J_{11-10}$ 7.6), 6.97 д (1H, $\text{H}^{2'(6')}$), 3J 7.7), 7.04 т (1H, $\text{H}^{4'}$), 3J 7.3), 7.20 д. д (1H, $\text{H}^{3'(5')}$), 3J 7.7, 3J 7.3), 7.75 д (1H, H^{10}), $^3J_{10-11}$ 7.6), 9.01 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 25.3 (C^{12}), 27.7 (C^5), 34.7 (C^1), 49.5 (C^6), 53.3 (C^2), 54.6 (C^4), 105.2 (C^{11}), 111.0 (C^9), 124.2 ($\text{C}^{4'}$), 125.1 ($\text{C}^{2'(6')}$), 127.8 ($\text{C}^{3'(5')}$), 140.6 (C^{10}), 141.0 ($\text{C}^{1'}$), 149.3 (C^{11a}), 158.3 (C^8), 182.9 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: 127.2 (NH), 175.2 (N^7). Найдено, %: C 53.45; H 4.50; Br 19.79; N 10.340; S 7.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 53.47; H 4.49; Br 19.76; N 10.39; S 7.93.

(1R,5R)-N-Аллил-9,11-дибром-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (16) получали аналогично из 9,11-дибромцитизина **6** (0.2 г, 0.57 ммоль) и аллилизотиоцианата (0.056 г, 0.57 ммоль). Продукт **16** выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (EtOAc). Выход 91% (0.23 г), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –78.0 (ДМСО, $c = 1.04$), аморфное вещество, R_f 0.56 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3250, 1635, 1568, 1540, 1518, 1457, 1411, 1400, 1377, 1357, 1334, 1327, 1303, 1263, 1241, 1213, 1144, 1097, 957, 856, 759, 738, 705, 658, 600. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.93 д. т. т (1H, $\text{H}_{\text{син}}^{12}$), 2J 12.7, $^3J_{12\text{син}-1}$ 3.4, $^3J_{12\text{син}-5}$ 3.4, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}}$ 1.7), 2.06 д. т. д (1H, $\text{H}_{\text{анти}}^{12}$), 2J 12.7, $^3J_{12\text{анти}-1}$ 3.3, $^3J_{12\text{анти}-5}$ 3.3, $^4J_{12\text{анти}-эндо}$ 1.3), 2.51 м (1H, H^5), 3.17 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^4$), 2J 13.3, $^3J_{4\text{экзо}-5}$ 2.1, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}}$ 1.2), 3.18 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^2$), 2J 13.2, $^3J_{2\text{экзо}-1}$ 2.5), 3.43 м (1H, H^1), 3.77 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^6$), 2J 15.4, $^3J_{6\text{экзо}-5}$ 6.5, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}}$ 1.2), 3.95 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{А}}^{1'}$), 2J 15.8, $^3J_{1'\text{А}-2'}$ 5.1, $^4J_{1'\text{А}-3'\text{цис}}$ 1.6, $^4J_{1'\text{А}-3'\text{транс}}$ 1.6), 4.08 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{В}}^{1'}$), 2J 15.8, $^3J_{1'\text{В}-2'}$ 5.1, $^4J_{1'\text{В}-3'\text{цис}}$ 1.6, $^4J_{1'\text{В}-3'\text{транс}}$ 1.6), 4.11 д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^6$), 2J 15.4, $^3J_{6\text{эндо}-5}$ 1.0, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}}$ 1.0), 4.75 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^4$), 2J 13.3, $^3J_{4\text{эндо}-5}$ 3.3, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 4.84 д. к (1H, $\text{H}^{3'}$), 2J 1.6, $^3J_{3'\text{транс}-2'}$ 17.1, $^4J_{3'\text{транс}-1'\text{А}}$ 1.6, $^4J_{3'\text{транс}-1'\text{В}}$ 1.6), 4.94 д. к (1H, $\text{H}^{3'}$), 2J 1.6, $^3J_{3'\text{цис}-2'}$ 10.6, $^4J_{3'\text{цис}-1'\text{А}}$ 1.6, $^4J_{3'\text{цис}-1'\text{В}}$ 1.6), 5.09 д. д. т (1H,

$\text{H}_{\text{эндо}}^2$), 2J 13.2, $^3J_{2\text{эндо}-1}$ 3.1, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 5.66 д. д. т (1H, $\text{H}^{2'}$), $^3J_{2'-3'\text{транс}}$ 17.1, $^3J_{2'-3'\text{цис}}$ 10.6, $^3J_{2'-1'\text{А}}$ 5.1, $^3J_{2'-1'\text{В}}$ 5.1), 8.07 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 25.1 (C^{12}), 27.2 (C^5), 34.3 (C^1), 47.1 ($\text{C}^{1'}$), 50.8 (C^6), 50.8 (C^2), 51.6 (C^4), 97.5 (C^{11}), 111.7 (C^9), 114.7 ($\text{C}^{3'}$), 134.9 ($\text{C}^{2'}$), 143.2 (C^{10}), 146.3 (C^{11a}), 157.6 (C^8), 182.1 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: 110.6 (NH), 177.5 (N^7). Найдено, %: C 40.31; H 3.82; Br 35.75; N 9.420; S 7.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 40.29; H 3.83; Br 35.74; N 9.40; S 7.17.

(1S,5R)-9,11-Дибром-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (17) получали аналогично из 9,11-дибромцитизина **6** (0.2 г, 0.57 ммоль) и фенилизотиоцианата (0.076 г, 0.57 ммоль). Продукт **17** выделен методом колоночной хроматографии на SiO_2 (EtOAc). Выход 98% (0.27 г), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –87.0 (ДМСО, $c = 1.12$), аморфное вещество, R_f 0.55 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3292, 2940, 1643, 1596, 1546, 1518, 1406, 1320, 1260, 1225, 1181, 1143, 1112, 1069, 1032, 913, 848, 800, 734, 701, 665, 536. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.98 д. т. т (1H, $\text{H}_{\text{син}}^{12}$), 2J 12.9, $^3J_{12\text{син}-1}$ 3.4, $^3J_{12\text{син}-5}$ 3.4, $^4J_{12\text{син}-4\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{12\text{син}-2\text{эндо}}$ 1.7), 2.13 д. т. д (1H, $\text{H}_{\text{анти}}^{12}$), 2J 12.9, $^3J_{12\text{анти}-1}$ 3.1, $^3J_{12\text{анти}-5}$ 3.1, $^4J_{12\text{анти}-6\text{эндо}}$ 1.0), 2.55 м (1H, H^5), 3.33 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^4$), 2J 13.0, $^3J_{4\text{экзо}-5}$ 2.3, $^4J_{4\text{экзо}-6\text{экзо}}$ 1.0), 3.35 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^2$), 2J 13.2, $^3J_{2\text{экзо}-1}$ 2.3), 3.48 м (1H, H^1), 3.76 д. д. (1H, $\text{H}_{\text{экзо}}^6$), 2J 15.5, $^3J_{6\text{экзо}-5}$ 6.6, $^4J_{6\text{экзо}-4\text{экзо}}$ 1.0), 4.33 д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^6$), 2J 15.5, $^3J_{6\text{эндо}-5}$ 1.1, $^4J_{6\text{эндо}-12\text{анти}}$ 1.1), 4.94 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^4$), 2J 13.0, $^3J_{4\text{эндо}-5}$ 3.2, $^4J_{4\text{эндо}-2\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{4\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 5.06 д. д. т (1H, $\text{H}_{\text{эндо}}^2$), 2J 13.2, $^3J_{2\text{эндо}-1}$ 3.1, $^4J_{2\text{эндо}-4\text{эндо}}$ 1.7, $^4J_{2\text{эндо}-12\text{син}}$ 1.7), 6.92 д. д. (2H, $\text{H}^{2'(6')}$), $^3J_{2'(6')-3'(5')}$ 8.7, $^4J_{2'(6')-4'}$ 1.3), 7.08 т. т (1H, $\text{H}^{4'}$), $^3J_{4'-3'(5')}$ 7.1, $^4J_{4'-2'(6')}$ 1.3), 7.23 д. д. (2H, $\text{H}^{3'(5')}$), $^3J_{3'(5')-2'(6')}$ 8.7, $^3J_{3'(5')-4'}$ 7.1), 8.07 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 25.2 (C^{12}), 27.6 (C^5), 34.7 (C^1), 50.7 (C^6), 51.4 (C^2), 52.6 (C^4), 97.9 (C^{11}), 111.9 (C^9), 124.3 ($\text{C}^{4'}$), 124.8 ($\text{C}^{2'(6')}$), 128.0 ($\text{C}^{3'(5')}$), 140.7 ($\text{C}^{1'}$), 143.2 (C^{10}), 145.9 (C^{11a}), 157.8 (C^8), 182.3 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ^{15}N ЯМР (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: 126.7 (NH). Найдено, %: C 44.73; H 3.57; Br 33.09; N 8.72; S 6.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 44.74; H 3.55; Br 33.07; N 8.70; S 6.63.

(1S,5R)-N-Аллил-11-хлор-8-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]дiazоцин-3(4H)-карботиоамид (18) получали аналогично из

11-хлороцитизина **7** (0.2 г, 0.78 ммоль) и аллилизотиоцианата (0.05 г, 0.78 ммоль). Продукт **18** выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (EtOAc). Выход 75% (0.21 г), $[\alpha]_D^{20}$ –142.0 (ДМСО, $c = 0.29$), аморфное вещество, R_f 0.57 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν , см^{–1}: 3316, 1650, 1569, 1544, 1524, 1461, 1401, 1377, 1340, 1325, 1308, 1262, 1244, 1186, 1167, 1149, 1114, 1085, 1030, 990, 968, 922, 827, 722, 692, 640, 557. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 1.92 д. т. т (1H, H¹²_{син}, ² J 13.2, ³ J _{12син-1} 3.4, ³ J _{12син-5} 3.4, ⁴ J _{12син-4эндо} 1.7, ⁴ J _{12син-4эндо} 1.7), 2.07 д. т. д (1H, H¹²_{анти}, ² J 13.2, ³ J _{12анти-1} 3.1, ³ J _{12анти-5} 3.1, ⁴ J _{12анти-бэндо} 1.0), 2.55 м (1H, H⁵), 3.18 д. д. д (1H, H⁴_{экзо}, ² J 13.2, ³ J _{4экзо-5} 2.1, ⁴ J _{4экзо-бэкзо} 1.2), 3.20 д. д (1H, H²_{экзо}, ² J 13.0, ³ J _{2экзо-1} 2.5), 3.49 м (1H, H¹), 3.77 д. д. д (1H, H⁶_{экзо}, ² J 15.7, ³ J _{бэкзо-5} 6.5, ⁴ J _{бэкзо-4экзо} 1.2), 3.95 д. т. т (1H, H¹_A, ² J 16.0, ³ J _{1'A-2'} 5.5, ⁴ J _{1'A-3'цис} 1.6, ⁴ J _{1'A-3'транс} 1.6), 4.08 д. д. т (1H, H¹_B, ² J 16.0, ³ J _{1'B-2'} 5.5, ⁴ J _{1'B-3'цис} 1.6, ⁴ J _{1'B-3'транс} 1.6), 4.13 д. т (1H, H⁶_{эндо}, ² J 15.7, ³ J _{бэндо-5} 1.0, ⁴ J _{бэндо-12анти} 1.0), 4.78 д. д. т (1H, H⁴_{эндо}, ² J 13.2, ³ J _{4эндо-5} 2.7, ⁴ J _{4эндо-2эндо} 1.7, ⁴ J _{4эндо-12син} 1.7), 4.83 д. к (1H, H^{3'}_{транс}, ² J 1.6, ³ J _{3'транс-2'} 17.1, ⁴ J _{3'транс-1'A} 1.6, ⁴ J _{3'транс-1'B} 1.6), 4.94 д. к (1H, H^{3'}_{цис}, ² J 1.6, ³ J _{3'цис-2'} 10.6, ⁴ J _{3'цис-1'A} 1.6, ⁴ J _{3'цис-1'B} 1.6), 5.05 д. д. т (1H, H²_{эндо}, ² J 13.0, ³ J _{2эндо-1} 2.7, ⁴ J _{2эндо-4эндо} 1.7, ⁴ J _{2эндо-12син} 1.7), 5.66 д. д. т (1H, H^{2'}, ³ J _{2'-3'транс} 17.1, ³ J _{2'-3'цис} 10.6, ³ J _{2'-1'A} 5.5, ³ J _{2'-1'B} 5.5), 7.89 с (1H, H¹⁰). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 24.9 (C¹²), 27.0 (C⁵), 31.9 (C¹), 47.1 (C¹), 50.4 (C⁶), 50.8 (C²), 51.6 (C⁴), 108.7 (C¹¹), 114.6 (C³), 121.1 (C⁹), 134.9 (C^{2'}), 137.6 (C¹⁰), 144.6 (C^{11a}), 157.3 (C⁸), 182.0 (C=S). Найдено, %: C 55.64; H 5.59; Cl 10.98; N 12.97; S 9.92. C₁₅H₁₈ClN₃OS. Вычислено, %: C 55.63; H 5.60; Cl 10.95; N 12.98; S 9.90.

(1R)-11-Хлор-8-оксо-N-фенил-1,5,6,8-тетрагидро-2H-1,5-метанопиридо[1,2-*a*][1,5]диазоцин-3(4H)-карботиоамид (19) получали аналогично из 11-хлорцитизина **7** (0.2 г, 0.78 ммоль) и фенилизотиоцианата (0.1 г, 0.78 ммоль). Продукт **19** выделен методом колоночной хроматографии на SiO₂ (EtOAc). Выход 82% (0.26 г), $[\alpha]_D^{20}$ –178.0 (ДМСО, $c = 0.92$), аморфное вещество, R_f 0.6 (ацетон). ИК спектр (пленка), ν , см^{–1}: 3209, 3029, 1636, 1596, 1573, 1524, 1496, 1456, 1412, 1363, 1326, 1243, 1229, 1201, 1171, 1150, 1111, 1096, 1066, 1028, 1004, 947, 892, 863, 795, 770, 721, 605, 543, 440, 419. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 1.97 д. т. т (1H, H¹²_{син}, ² J 12.7, ³ J _{12син-1} 3.4, ³ J _{12син-5} 3.4, ⁴ J _{12син-4эндо} 1.7, ⁴ J _{12син-2эндо} 1.7), 2.14 д. т. д (1H, H¹²_{анти}, ² J 12.7, ³ J _{12анти-1}

3.3, ³ J _{12анти-5} 3.3, ⁴ J _{12анти-бэндо} 1.3), 2.57 м (1H, H⁵), 3.34 д. д. д (1H, H⁴_{экзо}, ² J 13.3, ³ J _{4экзо-5} 2.1, ⁴ J _{4экзо-бэкзо} 1.2), 3.36 д. д (1H, H²_{экзо}, ² J 13.5, ³ J _{2экзо-1} 2.5), 2.57 м (1H, H⁵), 3.76 д. д. д (1H, H⁶_{экзо}, ² J 15.7, ³ J _{бэкзо-5} 6.5, ⁴ J _{бэкзо-4экзо} 1.2), 4.34 д. т (1H, H⁶_{эндо}, ² J 15.7, ³ J _{бэндо-5} 1.0, ⁴ J _{бэндо-12анти} 1.0), 4.95 д. д. т (1H, H⁴_{эндо}, ² J 13.3, ³ J _{4эндо-5} 3.3, ⁴ J _{4эндо-2эндо} 1.7, ⁴ J _{4эндо-12син} 1.7), 5.04 д. д. т (1H, H²_{эндо}, ² J 13.5, ³ J _{2эндо-1} 3.1, ⁴ J _{2эндо-4эндо} 1.7, ⁴ J _{2эндо-12син} 1.7), 6.93 д (2H, H^{2'}, ³ J _{2'-3'} 8.2), 7.08 т (1H, H^{4'}, ³ J _{4'-3'} 7.3), 7.23 д. д (2H, H^{3'}, ³ J _{3'-2'} 8.2, ³ J _{3'-4'} 7.5). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 25.0 (C¹²), 27.5 (C⁵), 32.2 (C¹), 50.3 (C⁶), 51.4 (C²), 52.6 (C⁴), 108.9 (C¹¹), 121.3 (C⁹), 124.3 (C^{4'}), 124.9 (C^{2'6'}), 128.0 (C^{3'5'}), 137.5 (C¹⁰), 140.7 (C¹), 144.3 (C^{11a}), 157.4 (C⁸), 182.3 (C=S). Спектр ¹⁵N ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ_N , м. д.: 126.3 (NH). Найдено, %: C 60.10; H 5.05; Cl 9.84; N 11.71; S 8.90. C₁₈H₁₈ClN₃OS. Вычислено, %: C 60.08; H 5.04; Cl 9.85; N 11.68; S 8.91.

Вирусы и клетки. Использовали вирус парагриппа человека 3-го типа (HPIV3, штамм HA1) из коллекции вирусов НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия. Вирус культивировали в эмбриональных клетках почки макаки резус МА-104 при 36°C в 5% CO₂. Клетки МА-104 в среде MEM для тестирования *in vitro* высевали на 96-луночные планшеты и инкубировали при 36°C в 5% CO₂ до образования однородного монослоя.

Анализ цитотоксичности *in vitro*. Цитотоксичность соединений изучали в микротетразолиевом тесте (МТТ). Была приготовлена серия трехкратных разведений каждого соединения в среде MEM. Клетки МА-104 инкубировали в течение 96 ч при соответствующих условиях, затем дважды промывали физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS) и добавляли раствор 3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенилтетразолия бромид (0.5 мг/мл) в MEM. После 1 ч инкубации лунки промывали PBS, остаток формазана растворяли в 0.1 мл ДМСО на каждую лунку. Оптическую плотность клеток измеряли с помощью планшетного анализатора Multiskan FC (Thermo Scientific) при длине волны 540 нм и строили график зависимости концентрации соединений. Каждую концентрацию производных **8–19** тестировали в трех параллелях. На основании полученных результатов рассчитывали 50%-ную цитотоксическую концентрацию (CC₅₀) (т. е. кон-

центрацию соединения, которая вызывает гибель 50% клеток в культуре, уменьшала оптическую плотность в два раза по сравнению с контрольными лунками) для каждого анализируемого соединения с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.01.

Противовирусная активность *in vitro*. Чувствительность НРІV3 к тестируемым соединениям определяли по эффекту цитопротекции, измеряя снижение вирус-индуцированного СРЕ под их действием. После добавления соединений и 1 ч инкубации клетки заражали НРІV3 (m.o.i. 0.01). После 96 ч инкубации наблюдали за клеточными монослоями в каждой лунке и проводили МТТ-тест. Оптическую плотность среды в каждой лунке определяли при длине волны 540 нм на анализаторе пластин Multiscan FC (Thermo Scientific). На основании полученных результатов рассчитывали 50%-ную ингибирующую концентрацию (IC₅₀), т. е. концентрацию соединения, которая защищала 50% клеток по сравнению с плацебо-контролем. Каждая концентрация соединений тестировалась в трех параллелях. После этого для каждого соединения рассчитывали индекс селективности (SI, отношение CC₅₀ к IC₅₀).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ковальская Алёна Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7772-2894>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9223-508X>

Цыпышева Инна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5025-8742>

Зарубаев Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6837-5242>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Все аналитические эксперименты проведены с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Химия» и «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (№ 122031400260-7).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abed Y., Boivin G.* // Antivir. Res. 2006. Vol. 70. P. 1. doi 10.1016/j.antiviral.2006.01.006
2. *Henrickson K.J.* // Clin. Microbiol. Rev. 2003. Vol. 16. P. 242. doi 10.1128/CMR.16.2.242-264.2003
3. *Weinberg G.A., Hall C.B., Iwane M.K., Poehling K.A., Edwards K.M., Griffin M.R., Staat M.A., Curns A.T., Erdman D.D., Szilagyi P.G.* // J. Pediatr. 2009. Vol. 154. P. 694. doi 10.1016/j.jpeds.2008.11.034
4. *Denny F.W., Clyde W.A., Jr.* // J. Pediatr. 1986. Vol. 108. P. 635. doi 10.1016/s0022-3476(86)81034-4
5. *Greengard O., Poltoratskaia N., Leikina E., Zimmerberg J., Moscona A.* // J. Virol. 2000. Vol. 74. P. 1108. doi 10.1128/jvi.74.23.11108-11114.2000
6. *Ahgren C., Backro K., Bell F.W., Cantrell A.S., Clemens M., Colacino J.M., Deeter J.B., Engelhardt J.A., Hogberg M., Jaskunas S.R.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39. P. 1329. doi 10.1128/AAC.39.6.1329
7. *Ren J., Diprose J., Warren J., Esnouf R.M., Bird L.E., Ikemizu S., Slater M., Milton J., Balzarini J., Stuart D.I., Stammers D.K.* // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 5633. doi 10.1074/jbc.275.8.5633
8. *Weitman M., Lerman K., Nudelman A., Major D.T., Hizi A., Herschhorn A.* // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46. P. 447. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.003
9. *Bielenica A., Sanna G., Madeddu S., Struga M., Jóźwiak M., Koziol A.E., Sawczenko A., Materek I.B., Serra A., Giliberti G.* // Chem. Biol. Drug. Des. 2017. Vol. 90. P. 883. doi 10.1111/cbdd.13009
10. *Kang I.J., Wang L.W., Lee C.C., Lee Y.C., Chao Y.S., Hsu T.A., Chern J.H.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 1950. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.048
11. *Bloom J.D., Di Grandi M.J., Dushin R.G., Curran K.J., Ross A.A., Norton E.B., Terefenko E., Jones T.R., Feld B., Lang S.A.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. Vol. 13. P. 2929. doi 10.1016/s0960-894x(03)00586-9
12. *Bloom J.D., Dushin R.G., Curran K.J., Donahue F., Norton E.B., Terefenko E., Jones T.R., Ross A.A., Feld B., Lang S.A., Di Grandi M.J.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. P. 340. doi 10.1016/j.bmcl.2004.04.093
13. *Galabov A., Shindarov L., Vassilev G., Vassileva R.* // Arch. Gesamte. Virusforsch. 1972. Vol. 38. P. 159. doi 10.1007/BF01249666
14. *Galabov A.S., Galabov B.S., Neykova N.A.* // J. Med. Chem. 1980. Vol. 23. P. 1048. doi 10.1021/jm00183a016
15. *Feeny R.M., Le D.N., Parks J.W., Epstein M.G., Pagano J.V., Abbene A.C., Graham E.B., Farrell J.R.,*

- McGuire J.R., Zoellner R.W., Valente E.J., Barklis E., Wood W.J.L. // *Synlett*. 2012. P. 301. doi 10.1055/s-0031-1290124
16. Mishra P., Kumar A., Mamidi P., Kumar S., Basantray I., Saswat T., Das I., Nayak T.K., Chattopadhyay S., Subudhi B.B., Chattopadhyay S. // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20122. doi 10.1038/srep20122
17. Sorodoc Y., Danieleescu G., Burducea O., Cajal N., Niculescu-Duvăz I., Baracu I. // *Virologie*. 1977. Vol. 28. P. 55.
18. Burgeson J.R., Moore A.L., Boutilier J.K., Cerruti N.R., Gharaibeh D.N., Lovejoy C.E., Amberg S.M., Hruby D.E., Tyavanagimatt S.R., Allen R.D. 3rd, Dai D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 4263. doi 10.1016/j.bmcl.2012.05.035
19. Kreutzberger A., Schröders H.H. // *Tetrahedron Lett.* 1970. Vol. 56. P. 4921. doi 10.1016/s0040-4039(00)99744-2
20. Sun J., Cai S., Mei H., Li J., Yan N., Wang Q., Lin Z., Huo D. // *Chem. Biol. Drug. Des.* 2010. Vol. 76. P. 245. doi 10.1111/j.1747-0285.2010.01006.x
21. Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Лобов А.Н., Зарубаев В.В., Карпинская Л.А., Петренко И.А., Николаева Е.А., Юнусов М.С. // *ХПС*. 2012. № 6. С. 920; Tsypysheva I.P., Koval'skaya A.V., Lobov A.N., Zarubaev V.V., Karpinskaya L.A., Petrenko I.A., Nikolaeva E.A., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2013. Vol. 48. P. 1042. doi 10.1007/s10600-013-0460-0
22. Fedorova V.A., Kadyrova R.A., Slita A.V., Muryleva A.A., Petrova P.R., Koval'skaya A.V., Lobov A.N., Tsypyshev D.O., Borisevich S.S., Tsypysheva I.P., Zileeva Z.R., Vakhitova J.V., Zarubaev V.V. // *Nat. Prod. Res.* 2021. Vol. 35. P. 4256. doi 10.1080/14786419.2019.1696791
23. Tsypysheva I.P., Lai H.-Ch., Kiu Y.-T., Koval'skaya A.V., Tsypyshev D.O., Huang S.-H., Lin Ch.-W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 54. P. 128437. doi 10.1016/j.bmc.1.2021.128437
24. Lin C.-S., Lu C.-H., Lin T.-H., Kiu Y.-T., Kan J.-Y., Chang Y.-J., Hung P.-Y., Koval'skaya A.V., Tsypyshev D.O., Tsypysheva I.P., Lin Ch.-W. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2024. Vol. 99. P. 129623. doi 10.1016/j.bmcl.2024.129623
25. Buckingham J., Baggaley K.H., Roberts A.D., Szlabo L.F. *Dictionary of Alkaloids*, CRC Press, 2010. 2289 p.
26. Canu Boido C., Sparatore F. // *Il Farmaco*. 1999. Vol. 54. P. 438. doi 10.1016/s0014-827x(99)00049-x
27. Boido C.C., Tasso B., Boido V., Sparatore F. // *Il Farmaco*. 2003. Vol. 58. P. 265. doi 10.1016/s0014-827x(03)00017-x
28. Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Халилова И.У., Бахтина Ю.Ю., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Лобов А.Н., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. // *ХПС*. 2014. № 2. С. 291; Tsypysheva I.P., Koval'skaya A.V., Khalilova I.U., Bakhtina Yu.Yu., Khisamutdinova R.Yu., Gabdrakhmanova S.F., Lobov A.N., Zarudii F.S., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 333. doi 10.1007/s10600-014-0945-5
29. Цыпышева И.П., Ковальская А.В., Макара Н.С., Лобов А.Н., Петренко И.А., Галкин Е.Г., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Юнусов М.С. // *ХПС*. 2012. № 4. С. 565; Tsypysheva I.P., Koval'skaya A.V., Makara N.S., Lobov A.N., Petrenko I.A., Galkin E.G., Sapozhnikova T.A., Zarudii F.S., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2012. Vol. 48. P. 629. doi 10.1007/s10600-012-0329-7
30. Luputiu G., Gilau L. // *Arch. Pharm.* 1969. Vol. 302. P. 943. doi 10.1002/ardp.19693021210.
31. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Айнабаев А.А., Кулаков И.В. // *ЖОХ*. 2006. № 7. С. 1229; Nurkenov O.A., Gazaliev A.M., Ainabaev A.A., Kulakov I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2006. Vol. 76. P. 1181. doi 10.1134/S1070363206070346
32. Leyssen P., de Clercq E., Neyts J. // *Mol. Pharmacol.* 2006. Vol. 69. P. 1461. doi 10.1124/mol.105.020057

Derivatives of (–)-Cytisine with Thiourea Fragment. Synthesis and Antiviral Activity

A. V. Kovalskaya¹, A. N. Lobov¹, V. V. Zarubaev², and I. P. Tsypysheva^{1,*}

¹ Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

² St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Received August 28, 2024; revised September 2, 2024; accepted September 4, 2024

New derivatives of the quinolizidine alkaloid, (–)-cytisine, with a substituted 2-pyridone ring and a thiourea moiety in the bispidin fragment of the molecule were synthesized. The ability of the synthesized cytisine-containing thioureas to inhibit the reproduction of human parainfluenza virus type 3 was assessed. It was found that the derivatives obtained by the reaction of benzoyl or phenyl isothiocyanate with (–)-cytisine, as well as its 9-bromo or 9,11-derivative, effectively suppress the reproduction of human parainfluenza virus type 3 (their selectivity indices are 56, 58 and 95, respectively), which confirms the promise of the chosen approach to synthetic modifications of the alkaloid (–)-cytisine in order to obtain effective antiviral agents on its basis.

Keywords: (–)-cytisine, thiourea, cytotoxicity, antiviral activity, human parainfluenza virus type 3 (HPIV3)

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТ С СУЛЬФОАМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ, СВЯЗАННЫМ С ТРИТЕРПЕНОИДОМ АМИДОАЛКАНОВЫМ СПЕЙСЕРОМ

© 2024 г. Н. Г. Комиссарова^{1,*}, А. В. Орлов¹, Л. В. Спирихин¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: ngkom@anrb.ru

Поступило в редакцию 27 июля 2024 г.

После доработки 20 сентября 2024 г.

Принято к печати 21 сентября 2024 г.

Синтезирована серия потенциально биологически активных сульфонамидов бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, содержащим остатки дибутиламина или N-гетероциклов и связанным с тритерпеновой матрицей амидозтановым или амидопропановым спейсером. Сульфонамиды бетулоновой кислоты получены хлорангидридной конъюгацией кислоты с 2-аминоэтан- или 3-аминопропансульфонамидами и использованы в качестве соединений предшественников для перехода к аналогичным производным бетулиновой кислоты путем селективного восстановления 3-кетогруппы действием NaBH_4 в EtOH. Структура всех синтезированных тритерпеновых сульфонамидов подтверждена методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: бетулоновая кислота, бетулиновая кислота, амидоалкансульфонамиды

DOI: 10.31857/S0044460X24060063, **EDN:** EZEDBB

ВВЕДЕНИЕ

Сульфонамидная группировка является базовым фрагментом большого числа лекарственных препаратов, применяемых в терапии бактериальных и ВИЧ-инфекций, воспаления, диабета, гипертонии и онкологических заболеваний [1–3]. Чаще всего сульфонамидами называют производные амида сульфаниловой кислоты, образующих семейство препаратов с широким спектром антибактериального действия. В последние несколько лет возрастает интерес к синтезу сульфонамидов, содержащих остатки гетероциклов, сахаров и аминокислот, которые наряду с антибактериальной обладают и другими видами биологической активности. Возможность сочетания сульфонамидной группы с различными фармакофорами позволяет создавать библиотеки сульфонамидов

разных структурных типов и расширяет представления об их фармакологическом потенциале [4–6].

Пентациклические тритерпеноиды лупановой серии и их производные, интенсивно используются в разработке биологически активных веществ медицинского назначения [7–10], в том числе соединений с противовирусной (HIV 1, SARS-CoV-2, HCoV-229E) [11–14], антипаразитарной [15], антибактериальной и противораковой активностью [16, 17]. В огромном многообразии синтезированных лупановых производных сульфонамиды представлены небольшой группой соединений, среди которых обнаружены новые ингибиторы протеазы ВИЧ-1 [18] и ингибиторы созревания второго поколения с более высоким, чем у бевиримата эффектом против ВИЧ-1 подтипа С [19, 20]. Установлена эффективность производных бетулиновой кислоты и бетулина, содержащих

сукцинил-спейсерированные ацетозоламид и тауринамид, в качестве ингибиторов карбоангидразы II [21–24], выявлен сильный цитотоксический эффект производных бетулина в отношении клеток меланомы человека А375 [21], а также трижды негативного рака молочной железы [22].

В данной работе представлен синтез новых потенциально биологически активных производных бетулоновой и бетулиновой кислот с сульфонамидным фрагментом, содержащим остатки N-гетероциклов и дибутиламина, связанным с тритерпеновой матрицей амидоэтановым/амидопропановым спейсером, с использованием 2-аминоэтан- и 3-аминопропансульфоновых кислот (таурина и гомотаурина соответственно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез тритерпеновых сульфонамидов проводили по схеме 1. На первом этапе получали аминокансульфонамидную компоненту. Взаимодействием фталевого ангидрида с 2-аминоэтан- (1) или 3-аминопропансульфонокислотой (2) через Na-соли 3 и 4 с последующей обработкой их PCl_5 по методике [25] получали сульфохлориды 5 [25] и 6 соответственно [26, 27].

Взаимодействием сульфохлоридов 5 и 6 с аминами (NHBu_2 , пирролидин, 4-метил-, 4-бензилпиперидин, 4-метилпиперазин) синтезировали фталилзащищенные 2-аминоэтан- (7а, б) и 3-аминопропансульфонамиды (8а–г), удалением фталильной защиты в которых гидразингидратом в этаноле по методу [23] переходили к аминокансульфонамидам 9а, б и 10а–г в виде свободных оснований. Соединения 9а, б, 10а–г выделяли колоночной хроматографией

на силикагеле и характеризовали методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии.

Конъюгацию бетулоновой кислоты 11 с аминокансульфонамидами 9а, б и 10а–г проводили хлорангидридным методом в CH_2Cl_2 с образованием целевых сульфонамидов 12а, б, 13а–г с выходами 88–65% (после колоночной хроматографии, схема 2). Переход к сульфонамидам бетулиновой кислоты 14а, б и 15а, б проводили селективным восстановлением 3-кетогруппы в соответствующих сульфонамидах бетулоновой кислоты 12а, б и 13а, в действии NaBH_4 в этаноле. Выход соединений 14а, б и 15а, б после выделения колоночной хроматографией на SiO_2 составил 91–85 и 43% (для 15б). Ранее сульфонамиды бетулиновой кислоты с остатками NHMe_2 , пиперидина и морфолина были получены нами конъюгацией бетулиновой [3β-гидроксилуп-20(29)-ен-28-овой] кислоты с гидрохлоридами соответствующих 2-аминоэтансульфонамидов в присутствии реагента Мукаймы с выходами 67–30% [28]. Использование сульфонамидов бетулоновой кислоты в качестве предшественников аналогичных производных бетулиновой кислоты позволяет повысить выход целевых соединений и упростить синтез последних при получении их из бетулиновой кислоты хлорангидридным методом, поскольку исключает процедуру манипулирования защитными группами.

Структура синтезированных тритерпеновых сульфонамидов 12а–15 подтверждена методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения с ионизацией электрораспылением (для соединений 13а–г, 14а, 15а). Проведено

Схема 1.

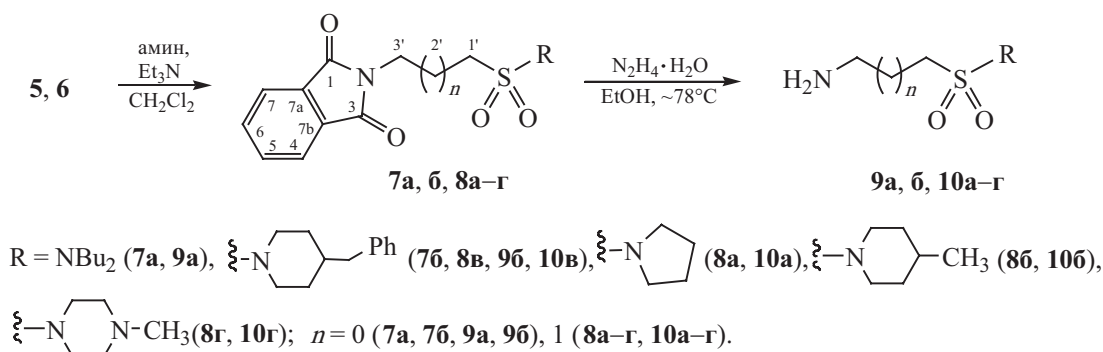
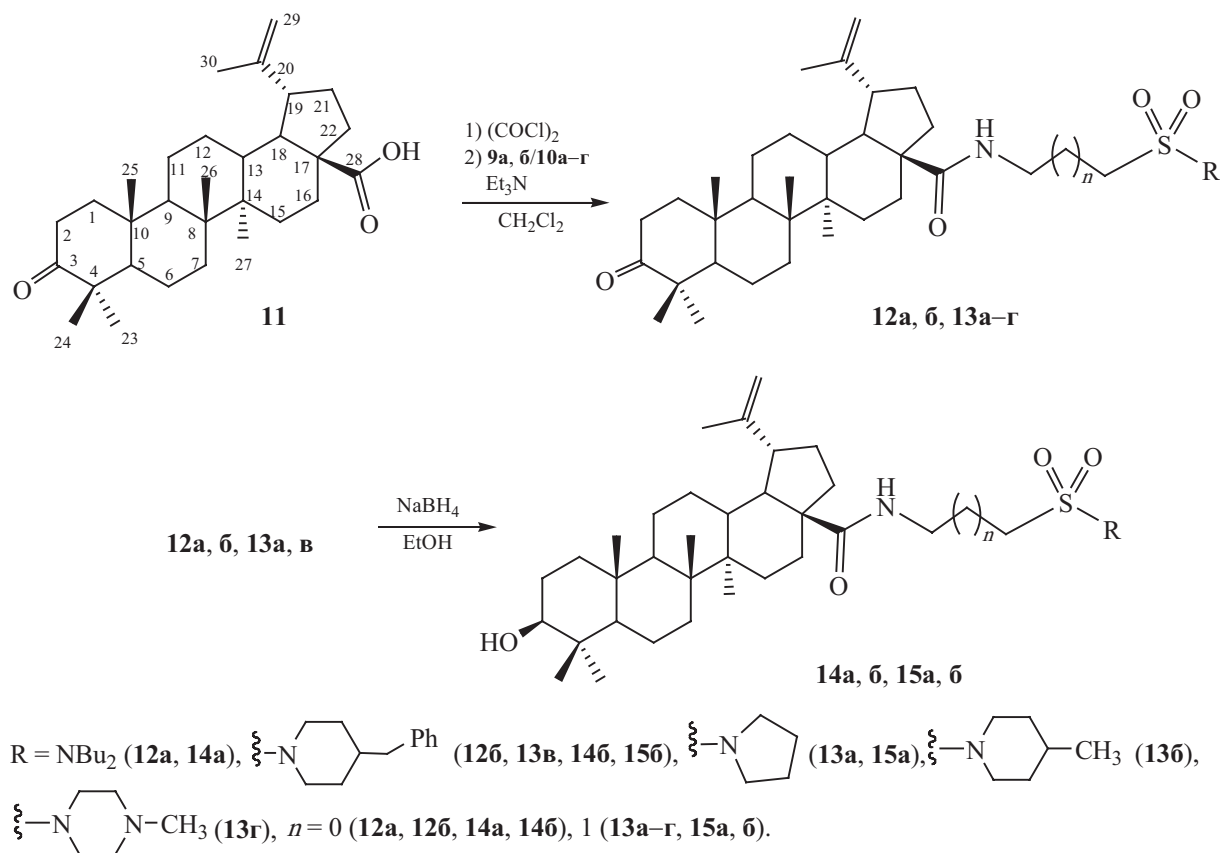


Схема 2.



полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **12a**, **13a–г**, **14a**, **6**, **15a**, **6**. Спектральные характеристики сульфонида **126** описаны нами ранее [29].

Спектры ЯМР ^{13}C конъюгатов **12a**, **13a–г** содержали сигнал атома углерода $\text{C}^{28}(\text{O})\text{NH}$ амидной группы при $\delta_{\text{C}} \sim 176.6$ м. д. Характеристические сигналы атомов углерода групп NHCH_2 и CH_2SO_2 в спектре ЯМР ^{13}C соединения **12a** наблюдались при 33.35 и 51.14 м. д. соответственно. Аналогичные сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **13a–г** имели химические сдвиги в области δ_{C} 37.60–37.69 ($\text{C}^{3'}$) и 46.68–46.81 м. д. ($\text{C}^{1'}$), а также сигнал атома углерода $\text{C}^{2'}$ в области 23.70–23.83 м. д., которому соответствовал в спектре ЯМР ^1H двухпротонный мультиплет при $\delta_{\text{H}} \sim 2.01$ м. д.

Характеристические сигналы протонов в спектре ЯМР ^1H сульфонида **12a** имели вид двухпротонного мультиплета при 3.02 м. д. (CH_2SO_2 -группа) и двух

мультиплетов при 3.68 и 3.73 м. д. (NHCH_2 -группа). В спектрах сульфонида **13a–г** магнитно неэквивалентные протоны $\text{C}^{1'}\text{H}_2$ -группы проявлялись в виде двух близко расположенных дублетов триплетов в области δ_{H} 2.87–2.94 и 2.91–2.98 м. д. с КССВ в интервале значений 2J 13.1–13.9 и 3J 6.7–7.0 Гц. Сигналы протонов $\text{C}^{3'}\text{H}_2$ -группы в спектрах соединений **136**, **в** и **156** в случаях, когда не перекрывались с близлежащими сигналами других протонов, имели вид двух дублетов триплетов дублетов при $\delta_{\text{H}} \sim 3.35$ и ~ 3.40 м. д. с КССВ $^2J \sim 13.1$, $^3J_{3'-2'} \sim 6.7$ и $^3J_{3'-\text{NH}} \sim 5.8$ –6.0 Гц.

Спектры ЯМР ^{13}C сульфонида **14a**, **6** и **15a**, **6** с OH -группой в C^3 -положении содержали сигналы амидоалканового спейсера и сигнал атома C^3OH при ~ 78.90 м. д., который появлялся вместо сигнала $\text{C}^3=\text{O}$ -группы (~ 218.09 м. д.) в спектрах сульфонида-предшественников **12a**, **6** и **13a**, **в**. В спектре ЯМР ^1H сигнал протона C^3OH -группы имел вид

дублета дублетов при ~ 3.15 м. д. с КССВ ~ 11.5 и 4.7 Гц, типичного для бетулиновой кислоты с природной конфигурацией атома C^3 [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезирована серия новых потенциально биологически активных сульфонамидов бетулоновой и бетулиновой кислот – соединений-лидеров тритерпеноидов лупановой серии, с использованием простых синтетических процедур и новых аминокансульфонамидных блоков, полученных из 2-аминоэтан- и 3-аминопропансульфоновых кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N зарегистрированы на спектрометре Avance III-500 Bruker (Германия) с рабочей частотой 500.13 (1H), 125.47 (^{13}C) и 50.68 МГц (^{15}N). Химические сдвиги в спектрах ЯМР 1H , ^{13}C приведены относительно сигналов растворителя или внешнего стандарта – NH_3 в спектрах ЯМР ^{15}N . Гомо- и гетероядерные двумерные спектры (COSY, HSQC, HSQCED, HMBC, NOESY) зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора Avance III-500. Масс-спектры положительных ионов получены на масс-спектрометре высокого разрешения Agilent 1260 Infinity II/65301LC/Q-NOF ионизацией электрораспылением (ESI) или на жидкостном хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV Shimadzu химической ионизацией при атмосферном давлении (APCI). Углы вращения измерены на приборе PerkinElmer-341C. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 марки 60M (0.04 – 0.063 мм, Macherey-Nagel, Германия). Для ТСХ применяли пластинки Sorbfil (ООО «Имид», Россия). Для визуализации хроматограмм в тонком слое использовали анисовый проявитель или иод. Температуры плавления определяли на приборе Boetius (Германия).

Бетулоновую кислоту **11** получали окислением бетулина по методу, описанному в работах [31, 32]. Соединения **76**, **96** и **126** получены нами ранее [29].

3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропан-1-сульфонат натрия (4). Суспензию 15.0 г (107.78 моль) сульфокислоты **2** и 9.76 г (0.119 моль) безводного NaOAc в 50 мл AcOH кипятили при перемешивании 10 мин, затем добавляли 16.0 г (0.108 моль) фталевого

ангидрида и смесь кипятили 2.5 ч. После охлаждения до $0^\circ C$ осадок отфильтровывали, промывали AcOH, этанолом и перекристаллизовывали из воды. Выход 25.16 г (80%), т. пл. $268^\circ C$ (H_2O). Спектр ЯМР 1H (D_2O), δ , м. д.: 1.99 т. т ($2H$, C^2H_2 , $^3J_{2-3}$, 7.7 , $^3J_{2-1}$, 7.0 Гц), 2.83 т ($2H$, C^1H_2 , $^3J_{1-2}$, 7.7 Гц), 3.63 т ($2H$, C^3H_2 , $^3J_{3-2}$, 7.0 Гц), 7.63 м ($2H$, Pht, $C^{5,6}H$), 7.65 м ($2H$, Pht, $CH^{4,7}$). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_C , м. д.: 23.47 (C^2), 36.61 (C^3), 48.54 (C^1), 123.20 (Pht, $C^{4,7}$), 130.99 (Pht, $C^{7a,7b}$), 134.65 (Pht, $C^{5,6}$), 170.19 ($C=O$).

3-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)пропан-1-сульфонил хлорид (6). К суспензии 22.58 г (77.528 моль) Na-соли **4** в 100 мл безводного толуола добавляли 12.10 г (58.15 моль) PCl_5 . Полученную смесь кипятили 1 ч, затем добавляли еще 12.10 г (58.15 моль) PCl_5 и продолжили кипячение в течение 1.5 ч. Реакционную массу концентрировали, добавляли лед (20 г) и перемешивали 20 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из CH_2Cl_2 . Выход 18.9 г (60%), т. пл. $76^\circ C$ (CH_2Cl_2). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соответствовали литературным данным [27].

Получение фталилзащищенных аминокансульфонамидов 7а, 8а–г (общая методика). К суспензии 6.952 моль соответствующего сульфонил-хлорида **5** или **6** в 40 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 6.952 моль соответствующего амина ($NHBU_2$, пирролидин, 4-метил-, 4-бензилпиперидин, 4-метилпиперазин) и 13.904 моль Et_3N . Смесь перемешивали 5 ч и оставляли на ночь. Реакционную массу разбавляли 15 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промывали раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N,N-Дибутил-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-этансульфонамид (7а). Выход 78% (элюент – хлороформ–метанол, $10:1$), вязкое масло. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.91 т ($6H$, $2Bu$, $2C_4H_3$, 3J 7.4 Гц), 1.31 секстет ($4H$, $2Bu$, C^3H_2 , 3J 7.4 Гц), 1.55 квинтет ($4H$, $2Bu$, C^2H_2 , 3J 7.4 Гц), 3.19 т ($4H$, $2Bu$, C^1H_2 , 3J 7.4 Гц), 3.29 т ($2H$, CH_2SO_2 , 3J 7.3 Гц), 4.10 т ($2H$, NCH_2 , 3J 7.3 Гц), 7.71 м ($2H$, Pht, $C^{5,6}H$), 7.83 м ($2H$, Pht, $C^{4,7}H$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.66 (Bu , C^4), 19.87 (Bu , C^3), 30.76 (Bu , C^2), 32.56 (NCH_2), 47.15 (Bu , C^1), 48.83 (CH_2SO_2), 123.40 (Pht, $C^{4,7}$), 131.87 (Pht, $C^{7a,7b}$), 134.13

(Pht, C^{5,6}), 167.56 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 367.1 $[M + H]^+$.

2-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-изоиндолин-1,3-дион (8а). Выход 86% (элюент – хлороформ), т. пл. 128°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.90 т (4Н, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³J 6.7 Гц), 2.18 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.8, ³J_{2'-3'} 6.8 Гц), 3.02 т (2Н, C¹H₂, ³J 7.8 Гц), 3.33 т (4Н, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³J 6.7 Гц), 3.80 т (2Н, C³H₂, ³J 6.8 Гц), 7.72 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.83 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.96 (C^{2'}), 25.79 (пирролидин, C^{3,4}), 36.47 (C^{3'}), 47.27 (C^{1'}), 47.68 (пирролидин, C^{2,5}), 123.31 (Pht, C^{4,7}), 131.82 (Pht, C^{7a,7b}), 134.10 (Pht, C^{5,6}), 168.15 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 323.1 $[M + H]^+$.

2-[3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]изоиндолин-1,3-дион (8б). Выход 83% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 10:1), т. пл. 122°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.94 д (3Н, пиперидин, C⁴CH₃, ³J 6.6 Гц), 1.22 к. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}, ²J 12.2, ³J_{3,5ax-2,6ax} 12.2, ³J_{3,5ax-4ax} 12.2, ³J_{3,5ax-2,6eq} 3.8 Гц), 1.46 м (1Н, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.67 д. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}, ²J 12.2, ³J_{3,5eq-2,6eq} = ³J_{3,5eq-2,6ax} 2.2 Гц), 2.17 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.8, ³J_{2'-3'} 6.8 Гц), 2.72 т. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.2, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.2, ³J_{2,6ax-3,5eq} 2.2 Гц), 2.95 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.8 Гц), 3.71 д. д. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.2, ³J_{2,6eq-3,5ax} 3.8, ³J_{2,6eq-3,5eq} 2.2 Гц), 3.79 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.8 Гц), 7.72 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.83 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 21.56 (пиперидин, C⁴CH₃), 22.96 (C^{2'}), 30.39 (пиперидин, C⁴), 33.84 (пиперидин, C^{3,5}), 36.57 (C^{3'}), 46.10 (пиперидин, C^{2,6}), 47.21 (C^{1'}), 123.99 (Pht, C^{4,7}), 131.92 (Pht, C^{7a,7b}), 134.17 (Pht, C^{5,6}), 168.21 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 351.1 $[M + H]^+$.

2-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]изоиндолин-1,3-дион (8в). Выход 94% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 108°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.33 к. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}, ²J 12.3, ³J_{3,5ax-2,6ax} 12.3, ³J_{3,5ax-4ax} 12.3, ³J_{3,5ax-2,6eq} 3.7 Гц), 1.66 т. т. т (1Н, пиперидин, C⁴H_{ax}, ³J_{4ax-3,5ax} 12.3, ³J_{4ax-CH₂Ph} 7.1, ³J_{4ax-3,5eq} 3.8 Гц), 1.73 д. д (2Н, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}, ²J 12.3, ³J_{3,5eq-2,6eq} 2.1 Гц), 2.20 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-3'} 6.7, ³J_{2'-1'} 7.7 Гц), 2.57 д (2Н, CH₂Ph, ³J 7.1 Гц), 2.71 т. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.3, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.3, ³J_{2,6ax-3,5eq} 2.1 Гц), 2.97 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.7 Гц),

3.78 д. д. д (2Н, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.3, ³J_{2,6eq-3,5ax} 3.7, ³J_{2,6eq-3,5eq} 2.1 Гц), 3.83 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.7 Гц), 7.15 д (2Н, Ph, C^{2,6}H, ³J 7.3 Гц), 7.22 т (1Н, Ph, C⁴H, ³J 7.3 Гц), 7.30 т (2Н, Ph, C^{3,5}H, ³J 7.3 Гц), 7.75 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.87 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.96 (C^{2'}), 31.85 (пиперидин, C^{3,5}), 36.56 (C^{3'}), 37.57 (пиперидин, C⁴), 42.77 (CH₂Ph), 46.11 (пиперидин, C^{2,6}), 47.24 (C^{1'}), 123.40 (Pht, C^{4,7}), 126.11 (Ph, C⁴), 128.33 (Ph, C^{3,5}), 129.07 (Ph, C^{2,6}), 131.92 (Pht, C^{7a,7b}), 134.18 (Pht, C^{5,6}), 139.77 (Ph, C¹), 168.21 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 427.2 $[M + H]^+$.

2-[3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)пропил]изоиндолин-1,3-дион (8г). Выход 91% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 156°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.16 т. т (2Н, C²H₂, ³J_{2'-1'} 7.5, ³J_{2'-3'} 6.7 Гц), 2.27 с (3Н, пиперазин, NCH₃), 2.43 т (4Н, пиперазин, C^{3,5}H₂, ³J 4.1 Гц), 2.95 т (2Н, C¹H₂, ³J_{1'-2'} 7.5 Гц), 3.26 т (4Н, пиперазин, C^{2,6}H₂, ³J 4.1 Гц), 3.79 т (2Н, C³H₂, ³J_{3'-2'} 6.7 Гц), 7.70 м (2Н, Pht, C^{5,6}H), 7.81 м (2Н, Pht, C^{4,7}H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 22.86 (C^{2'}), 36.49 (C^{3'}), 45.66 (пиперазин, C^{2,6}), 45.88 (пиперазин, NCH₃), 46.96 (C^{1'}), 54.53 (пиперазин, C^{3,5}), 123.38 (Pht, C^{4,7}), 131.89 (Pht, C^{7a,7b}), 134.16 (Pht, C^{5,6}), 168.15 (C=O). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 352.1 $[M + H]^+$.

Получение аминокансульфонамидов 9а, 10а–г (общая методика). К раствору 5.398 моль соответствующего фталимидоалкансульфонамида **7а** или **8а–г** в 30 мл этанола добавляли 28.880 моль N₂H₄×H₂O. Полученную смесь кипятили 8–15 ч до образования объемного белого осадка. Реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в CHCl₃, нерастворимый остаток отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂.

2-Амино-N,N-дибутилэтансульфонамид (9а). Выход 57% (элюент – хлороформ, вязкое масло). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.87 т (6Н, 2Bu, C⁴H₃, ³J 7.4 Гц), 1.26 секстет (4Н, 2Bu, C³H₂, ³J 7.4 Гц), 1.49 квинтет (4Н, 2Bu, C²H₂, ³J 7.4 Гц), 1.72 уш. с (2Н, NH₂), 2.98 т (2Н, CH₂SO₂, ³J 6.6 Гц), 3.10 м (6Н, NH₂CH₂, 2Bu, C¹H₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 13.62 (Bu, C⁴), 19.83 (Bu, C³), 30.86 (Bu, C²), 36.86 (NH₂CH₂), 47.22 (Bu, C¹), 54.52 (CH₂SO₂). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 278.1 $[M + H + CH_3CN]^+$.

3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10а). Выход 15% (элюент – хлороформ, хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 71–73°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.96 м (6H, C^2H_2 , пирролидин, $\text{C}^3,4\text{H}_2$), 2.85 т (2H, C^1H_2 , 3J 7.1 Гц), 3.13 т (2H, C^3H_2 , 3J 7.6 Гц), 3.34 м (4H, пирролидин, $\text{C}^{2,5}\text{H}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 26.40 (C^2), 26.77 (пирролидин, $\text{C}^{3,4}$), 40.71 (C^3), 46.69 (C^1), 48.79 (пирролидин, $\text{C}^{2,5}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 193.1 $[M + \text{H}]^+$.

3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10б). Выход 40% (элюент – хлороформ–метанол, 20:1), т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 0.97 д (3H, пиперидин, C^4CH_3 , 3J 6.6 Гц), 1.21 к. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-4\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{eq}}$ 3.8 Гц), 1.50 м (1H, пиперидин, $\text{C}^4\text{H}_{\text{ax}}$), 1.74 д. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{eq}-2,6\text{eq}}$ = $^3J_{3,5\text{eq}-2,6\text{ax}}$ 2.0 Гц), 2.12 квинтет (2H, C^2H_2 , 3J 7.3 Гц), 2.83 т. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 2.2 Гц), 3.07 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2'}$ 7.3 Гц), 3.12 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2'}$ 7.3 Гц), 3.71 д. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{ax}}$ 3.8, $^3J_{2,6\text{eq}-3,5\text{eq}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 20.58 (пиперидин, C^4CH_3), 21.76 (C^2), 30.14 (пиперидин, C^4), 33.68 (пиперидин, $\text{C}^{3,5}$), 38.16 (C^3), 45.39 (C^1), 45.75 (пиперидин, $\text{C}^{2,6}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 221.1 $[M + \text{H}]^+$.

3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10в). Выход 21% (элюент – хлороформ–метанол, 9:1), вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.24 уш. с (2H, NH_2), 1.29 к. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-4\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{3,5\text{ax}-2,6\text{eq}}$ 3.7 Гц), 1.61 т. т. т (1H, пиперидин, $\text{C}^4\text{H}_{\text{ax}}$, $^3J_{4\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{4\text{ax}-\text{CH}_2\text{Ph}}$ 7.1, $^3J_{4\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 3.7 Гц), 1.70 уш. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2 Гц), 1.95 т. т (2H, C^2H_2 , $^3J_{2,1'}$ 6.6, $^3J_{2,3'}$ 7.5 Гц), 2.54 д (2H, CH_2Ph , 3J 7.1 Гц), 2.68 т. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{ax}}$, 2J 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{ax}}$ 12.2, $^3J_{2,6\text{ax}-3,5\text{eq}}$ 1.7 Гц), 2.86 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2'}$ 6.6 Гц), 2.97 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2'}$ 7.5 Гц), 3.74 уш. д (2H, пиперидин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_{\text{eq}}$, 2J 12.2 Гц), 7.11 д (2H, Ph, $\text{C}^{2,6}\text{H}$, 3J 7.2 Гц), 7.18 т (1H, Ph, C^4H , 3J 7.2 Гц), 7.27 т (2H, Ph, $\text{C}^{3,5}\text{H}$, 3J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 25.86 (C^2), 31.81 (пиперидин, $\text{C}^{3,5}$), 37.42 (пиперидин, C^4), 40.10 (C^3), 42.62 (CH_2Ph), 45.95 (пиперидин, $\text{C}^{2,6}$), 46.43 (C^1), 125.98 (Ph, C^4), 128.21 (Ph, $\text{C}^{3,5}$), 129.17 (Ph, $\text{C}^{2,6}$), 139.65 (Ph, C^1). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 297.1 $[M + \text{H}]^+$.

3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)пропан-1-амин (10г). Выход 60% (элюент – хлороформ–метанол, 9:1), т. пл. 168°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 + капля CD_3OD), δ , м. д.: 1.92 т. т (2H, C^2H_2 , $^3J_{2,1'}$ 6.9, $^3J_{2,3'}$ 7.6 Гц), 2.29 с (3H, пиперазин, NCH_3), 2.47 т (4H, пиперазин, $\text{C}^{3,5}\text{H}_2$, 3J 4.2 Гц), 2.79 т (2H, C^1H_2 , $^3J_{1,2'}$ 6.9 Гц), 2.90 т (2H, C^3H_2 , $^3J_{3,2'}$ 7.6 Гц), 3.26 т (4H, пиперазин, $\text{C}^{2,6}\text{H}_2$, 3J 4.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 + капля CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 25.98 (C^2), 39.91 (C^3), 45.23 (пиперазин, $\text{C}^{2,6}$), 45.56 (NCH_3), 46.40 (C^1), 54.40 (пиперазин, $\text{C}^{3,5}$). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 222.1 $[M + \text{H}]^+$, 263.1 $[M + \text{H} + \text{CH}_3\text{CN}]^+$.

Получение конъюгатов 12а, 13а–г (общая методика). К раствору 0.15 г (0.329 ммоль) кислоты **11** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 0.30 мл (3.290 ммоль) $(\text{COCl})_2$. Полученную смесь перемешивали 2 ч, затем упаривали растворитель. Полученный хлорангидрид бетулоновой кислоты растворяли в 10 мл безводного CH_2Cl_2 , прибавляли 0.395 ммоль соответствующего аминокансульфонамида **9а, б, 10а–г** в 10 мл безводного CH_2Cl_2 и 0.14 мл (0.987 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивали 4 ч и оставляли на ночь. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N-[2-(N,N-Дибутилсульфамоил)этил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17 β -карбоксаимид (12а). Выход 88% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), т. пл. 89–92°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 18.4° (c = 0.55, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.91 с (3H, C^{25}H_3), 0.93 т (6H, 2Bu, C^4H_3 , 3J 7.3 Гц), 0.97 с (6H, $\text{C}^{26,27}\text{H}_3$), 0.99 м (1H, C^{12}H_a), 1.00 с (3H, C^{24}H_3), 1.04 с (3H, C^{23}H_3), 1.15 д. т (1H, C^{15}H_a , 2J 13.0, 3J 2.4 Гц), 1.28 м (1H, C^{11}H_a), 1.29 м (5H, C^5H , 2Bu, C^3H_2), 1.34 м (1H, C^{21}H_a), 1.35 м (1H, C^9H), 1.36 м (1H, C^1H_a), 1.37 м (2H, C^7H_2), 1.40 м (1H, C^{16}H_a), 1.41 м (1H, C^{11}H_b), 1.42 м (2H, C^6H_2), 1.45 м (1H, C^{15}H_b), 1.51 (1H, C^{22}H_a), 1.53 м (4H, 2Bu, C^2H_2), 1.56 м (1H, C^{18}H), 1.68 с (3H, C^{30}H_3), 1.70 д. д (1H, C^{12}H_b , 2J 13.2, 3J 2.3 Гц), 1.79 д. д (1H, C^{16}H_b , 2J 12.2, 3J 7.8 Гц), 1.87 м (1H, C^1H_b), 1.90 м (1H, C^{21}H_b), 1.98 д. т (1H, C^{22}H_b , 2J 12.2, 3J 2.6 Гц), 2.36 д. д. д (1H, C^2H_a , 2J 15.4, 3J 7.5, 3J 4.4 Гц), 2.44 м (1H, C^2H_b), 2.47 м (1H, C^{13}H), 3.01 м (2H, CH_2SO_2), 3.07 т. д (1H, C^{19}H , 3J 11.3, 3J 4.3 Гц), 3.15 т (4H, 2Bu, C^1H_2 , 3J 7.3 Гц), 3.68 м (1H, NHCH_a), 3.73 м (1H, NHCH_b), 4.57 с (1H, C^{29}H_a), 4.71 с (1H, C^{29}H_b), 6.46 т (1H, NH, 3J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.73 (Bu, C^4H_3), 14.54 (C^{27}), 15.96

(C²⁵), 15.99 (C²⁶), 19.44 (C³⁰), 19.62 (C⁶), 19.94 (Bu, C³), 20.99 (C²⁴), 21.48 (C¹¹), 25.60 (C¹²), 26.65 (C²³), 29.39 (C¹⁵), 30.82 (C²¹), 30.89 (Bu, C²), 33.35 (C²²), 33.66 (C⁷), 33.77 (NHCH₂), 34.13 (C²), 36.91 (C¹⁰), 37.79 (C¹³), 38.12 (C¹⁶), 39.61 (C¹), 40.70 (C⁸), 42.50 (C¹⁴), 46.68 (C¹⁹), 47.30 (C⁴), 47.32 (Bu, C¹), 49.92 (C¹⁸), 49.96 (C⁹), 51.14 (CH₂SO₂), 54.93 (C⁵), 55.69 (C¹⁷), 109.45 (C²⁹), 150.80 (C²⁰), 176.47 (C²⁸), 218.14 (C³). Масс-спектр (APCI-MS), m/z : 673.0 [$M + H$]⁺.

N-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13а). Выход 70% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 15.8° ($c = 0.5$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (6H, C^{26,27}H₃), 0.98 м (4H, C¹²H_a, C²⁴H₃), 1.03 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ² J 13.2, ³ J 2.5 Гц), 1.27 м (1H, C¹¹H_a), 1.29 м (1H, C⁵H), 1.35 м (2H, C⁹H, C²¹H_a), 1.36 м (1H, C¹H_a), 1.39 м (2H, C⁷H₂), 1.41 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.42 м (1H, C¹⁵H_b), 1.43 м (2H, C⁶H₂), 1.54 м (1H, C²²H_a), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³ J 11.1 Гц), 1.65 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (1H, C¹²H_b), 1.73 д. д (1H, C¹⁶H_b, ² J 12.7, ³ J 7.3 Гц), 1.87 м (1H, C¹H_b), 1.88 м (1H, C²¹H_b), 1.95 т (5H, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³ J 6.7 Гц, C²²H_b), 2.01 м (2H, C²H₂), 2.37 д. д (1H, C²H_a, ² J 15.0, ³ J 7.3, ³ J 4.3 Гц), 2.46 м (1H, C²H_b), 2.50 м (1H, C¹³H), 2.94 д. т (1H, C¹H_a, ² J 13.2, ³ J 7.0 Гц), 2.98 д. т (1H, C¹H_b, ² J 13.2, ³ J 7.0 Гц), 3.08 т. д (1H, C¹⁹H, ³ J 11.1, ³ J 4.0 Гц), 3.32 т (4H, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³ J 6.7 Гц), 3.32–3.43 м (2H, C³H₂), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 6.01 т (1H, NH, ³ J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 14.45 (C²⁷), 15.85 (C²⁵), 15.91 (C²⁶), 19.37 (C³⁰), 19.55 (C⁶), 20.92 (C²⁴), 21.41 (C¹¹), 23.83 (C²), 25.54 (C¹²), 25.75 (пирролидин, C^{3,4}), 26.54 (C²³), 29.38 (C¹⁵), 30.78 (C²¹), 33.44 (C²²), 33.64 (C⁷), 34.04 (C²), 36.84 (C¹⁰), 37.60 (C³), 37.66 (C¹³), 38.29 (C¹⁶), 39.55 (C¹), 40.62 (C⁸), 42.44 (C¹⁴), 46.55 (C¹⁹), 46.81 (C¹), 47.21 (C⁴), 47.63 (пирролидин, C^{2,5}), 49.92 (C⁹), 49.98 (C¹⁸), 54.92 (C⁵), 55.59 (C¹⁷), 109.75 (C²⁹), 150.67 (C²⁰), 176.52 (C²⁸), 217.94 (C³). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N , м. д.: 92.53 (пирролидин), 106.8 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 629.4366 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₃₇H₆₁N₂O₄S: 629.4347 [$M + H$]⁺).

N-[3-(4-Метилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13б). Выход 77% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 18° ($c = 0.28$, CH₂Cl₂).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 д (6H, C²⁷H₃, пиперидин, C⁴CH₃, ³ J 6.6 Гц), 0.96 с (3H, C²⁶H₃), 0.99 с (4H, C¹²H_a, C²⁴H₃), 1.04 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ² J 13.2, ³ J 2.3 Гц), 1.24 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.28 м (1H, C¹¹H_a), 1.29 м (1H, C⁵H), 1.33 м (1H, C⁹H), 1.35 м (2H, C^{1,21}H_a), 1.37 м (1H, C⁷H_a), 1.40 м (2H, C¹⁶H_a, C⁷H_b), 1.41 м (2H, C^{11,15}H_b), 1.42 м (2H, C⁶H₂), 1.47 м (1H, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.54 т (2H, C¹⁸H, ³ J 11.0 Гц), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.65 с (3H, C³⁰H₃), 1.70 м (3H, C¹²H_b, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}), 1.73 м (1H, C¹⁶H_b), 1.86 м (1H, C¹H_b), 1.89 м (1H, C²¹H_b), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.01 м (2H, C²H₂), 2.38 д. д. д (1H, C²H_a, ² J 15.5, ³ J 7.5, ³ J 4.4 Гц), 2.45 м (1H, C²H_b), 2.50 т. д (1H, C¹³H, ³ J 11.0, ³ J 3.0 Гц), 2.71 т (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ² J 11.8 Гц), 2.87 д. т (1H, C¹H_a, ² J 13.8, ³ J 6.4 Гц), 2.91 д. т (1H, C¹H_b, ² J 13.8, ³ J 6.4 Гц), 3.09 т. д (1H, C¹⁹H, ³ J 11.0, ³ J 4.0 Гц), 3.34 д. т. д (1H, C³H_a, ² J 13.1, ³ $J_{3'-2'}$ 6.7, ³ $J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.40 д. т. д (1H, C³H_b, ² J 13.1, ³ $J_{3'-2'}$ 6.7, ³ $J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.71 д. д (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ² J 11.8, ³ $J_{2,6eq-3,5eq}$ 1.0 Гц), 4.57 с (1H, C²⁹H_a), 4.71 с (1H, C²⁹H_b), 6.03 т (1H, NH, ³ J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 14.53 (C²⁷), 15.95 (C²⁵), 16.07 (C²⁶), 19.46 (C³⁰), 19.63 (C⁶), 21.01 (C²⁴), 21.47 (C¹¹), 21.56 (пиперидин, C⁴CH₃), 23.80 (C²), 25.60 (C¹²), 26.63 (C²³), 29.46 (C¹⁵), 30.40 (пиперидин, C⁴), 30.85 (C²¹), 33.56 (C⁷), 33.69 (C²²), 33.80 (пиперидин, C^{3,5}), 34.13 (C²), 36.92 (C¹⁰), 37.66 (C³), 37.74 (C¹³), 38.38 (C¹⁶), 39.62 (C¹), 40.70 (C⁸), 42.51 (C¹⁴), 46.05 (пиперидин, C^{2*}), 46.09 (пиперидин, C^{6*}), 46.64 (C¹⁹), 46.67 (C¹), 47.31 (C⁴), 49.98 (C⁹), 50.03 (C¹⁸), 54.97 (C⁵), 55.67 (C¹⁷), 109.47 (C²⁹), 150.76 (C²⁰), 176.58 (C²⁸), 218.10 (C³). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N , м. д.: 107.01 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 657.4672 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₃₈H₆₅N₃O₄S: 657.4660 [$M + H$]⁺).

N-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (13в). Выход 87% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ 13.5° ($c = 0.57$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.89 с (3H, C²⁵H₃), 0.95 с (3H, C²⁶H₃), 0.96 с (3H, C²⁷H₃), 1.00 с (3H, C²⁴H₃), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.05 с (3H, C²³H₃), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ² J 13.2, ³ J 2.3 Гц), 1.31 м (2H, C¹¹H_a, C⁵H), 1.32 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.36 м (3H, C^{7,21}H_a, C⁹H), 1.39 м (1H, C¹H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.42 м (3H, C¹⁶H_a, C^{7,15}H_b), 1.43 м (2H, C⁶H₂), 1.54 м (1H, C²²H_a), 1.55 т (1H, C¹⁸H, ³ J 11.2 Гц), 1.63 м (1H, пиперидин,

C^4H_{ax}), 1.67 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.71 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.73 м (1H, $C^{16}H_b$), 1.75 м (2H, пиперидин, $C^{3,5}H_{eq}$), 1.88 м (1H, C^1H_b), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.93 м (1H, $C^{22}H_b$), 2.01 м (2H, C^2H_2), 2.37 д. д. (1H, C^2H_a , 2J 15.5, 3J 7.4, 3J 4.3 Гц), 2.46 м (1H, C^2H_b), 2.50 м (1H, $C^{13}H$), 2.55 д (2H, CH_2Ph , 3J 7.1 Гц), 2.67 т. д (2H, пиперидин, $C^{2,6}H_{ax}$, 2J 12.0, $^3J_{2,6ax-3,5ax}$ 12.0, $^3J_{2,6ax-3,5eq}$ 2.7 Гц), 2.88 д. т (1H, C^1H_a , 2J 12.5, 3J 6.7 Гц), 2.91 д. т (1H, C^1H_b , 2J 12.5, 3J 6.7 Гц), 3.12 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 4.0 Гц), 3.35 д. т. д (1H, C^3H_a , 2J 13.0, $^3J_{3'-2'}$ 6.7, $^3J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.40 д. т. д (1H, C^3H_b , 2J 13.0, $^3J_{3'-2'}$ 6.7, $^3J_{3'-NH}$ 6.0 Гц), 3.74 д. т (2H, пиперидин, $C^{2,6}H_{eq}$, 2J 12.1, $^3J_{2,6eq-3,5eq}$ 1.9 Гц), 4.58 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.05 т (1H, NH, 3J 5.8 Гц), 7.12 д (2H, Ph, $C^{2,6}H$, 3J 7.2 Гц), 7.19 т (1H, Ph, C^4H , 3J 7.2 Гц), 7.26 т (2H, Ph, $C^{3,5}H$, 3J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.53 (C^{27}), 15.95 (C^{25}), 16.05 (C^{26}), 19.46 (C^{30}), 19.63 (C^6), 21.02 (C^{24}), 21.48 (C^{11}), 23.77 ($C^{2'}$), 25.61 (C^{12}), 26.61 (C^{23}), 29.46 (C^{15}), 30.85 (C^{21}), 31.80 (пиперидин, $C^{3,5}$), 33.54 (C^{22}), 33.71 (C^7), 34.13 (C^2), 36.91 (C^{10}), 37.54 (пиперидин, C^4), 37.66 (C^3), 37.75 (C^{13}), 38.38 (C^{16}), 39.62 (C^1), 40.70 (C^8), 42.52 (C^{14}), 42.74 (CH_2Ph), 46.04 (пиперидин, C^{2*}), 46.08 (пиперидин, C^{6*}), 46.64 (C^{19}), 46.76 ($C^{1'}$), 47.31 (C^4), 49.99 (C^9), 50.03 (C^{18}), 54.99 (C^5), 55.66 (C^{17}), 109.48 (C^{29}), 126.14 (Ph, C^4), 128.34 (Ph, $C^{3,5}$), 129.02 (Ph, $C^{2,6}$), 139.65 (Ph, C^1), 150.73 (C^{20}), 176.60 (C^{28}), 218.07 (C^3). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 733.4956 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{45}H_{68}N_2O_4S$: 733.4973 [$M + H$] $^+$).

N-[3-(4-Метилпиперазин-1-илсульфонил)-пропил]-3-оксолуп-20(29)-ен-17 β -карбоксамид (13г). Выход 65% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1, 1:1), т. пл. 140–142°C. $[\alpha]_D^{20}$ 15.7° (c = 0.37, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.90 с (3H, $C^{25}H_3$), 0.95 с (3H, $C^{27}H_3$), 0.96 с (3H, $C^{26}H_3$), 0.99 с (3H, $C^{24}H_3$), 1.00 м (1H, $C^{12}H_a$), 1.04 с (3H, $C^{23}H_3$), 1.18 д. т (1H, $C^{15}H_a$, 2J 13.2, 3J 2.6 Гц), 1.29 м (2H, C^5H , $C^{11}H_a$), 1.36 м (3H, $C^{1,21}H_a$, C^9H), 1.37 м (1H, C^7H_a), 1.40 м (1H, C^7H_b), 1.42 м (5H, C^6H_2 , $C^{16}H_a$, $C^{11,15}H_b$), 1.55 т (2H, $C^{22}H_a$, $C^{18}H$, 3J 11.0 Гц), 1.66 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.71 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.72 м (1H, $C^{16}H_b$), 1.88 м (1H, C^1H_b), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.92 м (1H, $C^{22}H_b$), 2.03 м (2H, C^2H_2), 2.36 с (3H, пиперазин, NCH_3), 2.38 м (1H, C^2H_a), 2.46 м (1H, C^2H_b), 2.48 м (1H, $C^{13}H$), 2.55 уш. с (4H, пиперазин, $C^{3,5}H$), 2.91 д. т (1H, C^1H_a , 2J 13.1, 3J 6.8 Гц), 2.95 д. т (1H, C^1H_b , 2J 13.0, 3J 6.8 Гц), 3.09 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 3.9 Гц), 3.34 уш. с, (4H, пиперазин, $C^{2,6}H_2$), 3.34–3.44 м (2H,

C^3H_2), 4.58 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.00 т (1H, NH, 3J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.52 (C^{27}), 15.94 (C^{25}), 16.07 (C^{26}), 19.47 (C^{30}), 19.64 (C^6), 21.02 (C^{24}), 21.47 (C^{11}), 23.70 ($C^{2'}$), 25.60 (C^{12}), 26.63 (C^{23}), 29.47 (C^{15}), 30.83 (C^{21}), 33.58 (C^{22}), 33.71 (C^7), 34.14 (C^2), 36.91 (C^{10}), 37.61 (C^3), 37.75 (C^{13}), 38.37 (C^{16}), 39.61 (C^1), 40.69 (C^8), 42.51 (C^{14}), 45.28 (пиперазин, $C^{2,6}$), 45.62 (пиперазин, NCH_3), 46.62 (C^{19}), 46.75 ($C^{1'}$), 47.31 (C^4), 49.98 (C^9), 50.04 (C^{18}), 54.39 (пиперазин, $C^{3,5}$), 54.99 (C^5), 55.66 (C^{17}), 109.48 (C^{29}), 150.72 (C^{20}), 176.57 (C^{28}), 218.07 (C^3). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 658.4623 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{38}H_{64}N_3O_4S$: 658.4612 [$M + H$] $^+$).

Получение соединений 14а, б, 15а, б (общая методика). Суспензию 0.168 ммоль соответствующего сульфонамида бетулоновой кислоты **12а, б, 13а, в** и 0.336 ммоль $NaBH_4$ в 10 мл этанола перемешивали 20 мин, затем добавляли 20 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промывали раствором $NaCl$, органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 .

N-[2-(N,N-Дибутилсульфамонил)этил]-3 β -гидроксилуп-20(29)-ен-17 β -карбоксамид (14а). Выход 91% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 3:1, 1:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20}$ –1.5° (c = 0.61, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.67 д (1H, C^5H , 3J 9.8 Гц), 0.73 с (3H, $C^{25}H_3$), 0.79 с (3H, $C^{26}H_3$), 0.87 м (1H, C^1H_a), 0.91 т (6H, 2Bu, C^4H_3 , 3J 7.2 Гц), 0.92 с (3H, $C^{27}H_3$), 0.94 с (3H, $C^{24}H_3$), 0.95 с (3H, $C^{23}H_3$), 0.96 м (1H, $C^{12}H_a$), 1.17 д. т (1H, $C^{15}H_a$, 2J 13.0, 3J 2.4 Гц), 1.21 м (1H, $C^{11}H_a$), 1.24 м (1H, C^9H), 1.34 м (2H, C^7H_2), 1.35 м (6H, $C^{6,21}H_a$, 2Bu, C^3H_2), 1.40 м (2H, $C^{11}H_b$, $C^{16}H_a$), 1.41 м (1H, $C^{15}H_b$), 1.48 м (1H, C^6H_b), 1.52 м (1H, $C^{22}H_a$), 1.54 м (5H, $C^{18}H$, 2Bu, C^2H_2), 1.56 м (2H, C^2H_2), 1.64 м (1H, $C^{12}H_b$), 1.65 м (1H, C^1H_b), 1.66 с (3H, $C^{30}H_3$), 1.78 д. д (1H, $C^{16}H_b$, 2J 12.2, 3J 7.8 Гц), 1.89 м (1H, $C^{21}H_b$), 1.98 д. т (1H, $C^{22}H_b$, 2J 13.2, 3J 2.6 Гц), 2.42 т. д (1H, $C^{13}H$, 3J 11.7, 3J 3.4 Гц), 3.01 м (2H, CH_2SO_2), 3.08 т. д (1H, $C^{19}H$, 3J 11.0, 3J 4.4 Гц), 3.14 м (1H, C^3H), 3.15 т (4H, 2Bu, C^1H_2 , 3J 7.2 Гц), 3.67 м (1H, $NHCH_a$), 3.74 м (1H, $NHCH_b$), 4.57 с (1H, $C^{29}H_a$), 4.72 с (1H, $C^{29}H_b$), 6.48 т (1H, NH, 3J 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.69 (Bu, C^4), 14.61 (C^{27}), 15.36 (C^{25}), 16.11 (C^{26}), 16.19 (C^{24}), 18.25 (C^6), 19.44 (C^{30}), 19.92 (Bu, C^3), 20.93 (C^{11}), 25.60 (C^{12}), 27.40 (C^2), 27.98 (C^{23}), 29.41 (C^{15}), 30.86 (C^{21}), 30.88 (Bu, C^2), 33.38 ($NHCH_2$), 33.74 (C^{22}), 34.39 (C^7), 37.20 (C^{10}), 37.73 (C^{13}), 38.12 (C^{16}), 38.72 (C^1), 38.84 (C^4),

40.77 (C⁸), 42.44 (C¹⁴), 46.71 (C¹⁹), 47.31 (Bu, C¹), 50.00 (C¹⁸), 50.61 (C⁹), 51.16 (CH₂SO₂), 55.36 (C⁵), 55.72 (C¹⁷), 78.89 (C³), 109.35 (C²⁹), 150.86 (C²⁰), 176.48 (C²⁸). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 675.5136 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₄₀H₇₁N₂O₄S: 675.5129 [$M + H$]⁺).

N-[2-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)этил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (146). Выход 87% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 1:1), аморфное вещество, $[\alpha]_D^{20} -5^\circ$ ($c = 0.15$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.67 д (1H, C⁵H, ³J 10.0 Гц), 0.75 с (3H, C²⁵H₃), 0.80 с (3H, C²⁶H₃), 0.91 с (4H, C²⁴H₃, C¹H_a), 0.96 с (6H, C^{23,27}H₃), 1.01 м (1H, C¹²H_a), 1.17 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²J 13.4, ³J 2.8 Гц), 1.28 м (2H, C⁹H, C¹¹H_a), 1.39 м (1H, C⁶H_a), 1.41 м (1H, C²¹H_a), 1.43 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.45 м (1H, C¹⁵H_b), 1.46 м (2H, C⁷H₂), 1.51 м (1H, C⁶H_b), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.56 м (2H, C²H₂), 1.59 м (1H, C¹⁸H), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, пиперидин, C⁴H), 1.69 м (1H, C¹H_b), 1.72 м (1H, C¹²H_b), 1.78 д. д (1H, C¹⁶H_b, ²J 12.2, ³J 7.4 Гц), 1.93 м (1H, C²¹H_b), 1.98 д. т. (1H, C²²H_b, ²J 13.5, ³J 2.8 Гц), 2.41 т. д (1H, C¹³H, ³J 11.6, ³J 3.3 Гц), 2.57 д (2H, CH₂Ph, ³J 7.1 Гц), 2.69 т (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.0, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.0 Гц), 3.01 м (2H, CH₂SO₂), 3.08 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.3, ³J 4.5 Гц), 3.18 д. д (1H, C³H, ³J_{3ax-2ax} 11.3, ³J_{3ax-2eq} 4.7 Гц), 3.72 м (2H, NHCH₂), 3.76 д (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.0 Гц), 4.59 с (1H, C²⁹H_a), 4.73 с (1H, C²⁹H_b), 6.42 т (1H, NH, ³J 5.6 Гц), 7.13 д (2H, Ph, C^{2,6}H, ³J 7.3 Гц), 7.21 т (1H, Ph, C⁴H, ³J 7.3 Гц), 7.23 т (2H, Ph, C^{3,5}H, ³J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 14.64 (C²⁷), 15.39 (C²⁵), 16.15 (C²⁶), 16.23 (C²⁴), 18.29 (C⁶), 19.43 (C³⁰), 20.95 (C¹¹), 25.59 (C¹²), 27.41 (C²), 28.00 (C²³), 29.44 (C¹⁵), 30.83 (C²¹), 31.72 (пиперидин, C^{3,5}), 33.42 (C²²), 33.51 (NHCH₂), 34.40 (C⁷), 37.21 (C¹⁰), 37.51 (пиперидин, C⁴), 37.76 (C¹³), 38.13 (C¹⁶), 38.72 (C¹), 38.87 (C⁴), 40.78 (C⁸), 42.47 (C¹⁴), 42.72 (CH₂Ph), 46.06 (пиперидин, C^{2,6}), 46.75 (C¹⁹), 48.68 (CH₂SO₂), 49.97 (C¹⁸), 50.61 (C⁹), 55.36 (C⁵), 55.75 (C¹⁷), 78.96 (C³), 109.46 (C²⁹), 126.19 (Ph, C⁴), 128.38 (Ph, C^{3,5}), 129.06 (Ph, C^{2,6}), 139.62 (Ph, C¹), 150.84 (C²⁰), 176.59 (C²⁸). Масс-спектр (APCI-MS) m/z : 721.6 [$M + H$]⁺.

N-[3-(Пирролидин-1-илсульфонил)пропил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (15a). Выход 85% (элюент – гексан, гексан–этилацетат, 2:1, 1:1, 1:2), т. пл. 122–124°C, $[\alpha]_D^{20} -2.0^\circ$ ($c = 0.5$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.65 д

(1H, C⁵H, ³J 9.6 Гц), 0.72 с (3H, C²⁴H₃), 0.78 с (3H, C²⁵H₃), 0.87 м (1H, C¹H_a), 0.90 с (3H, C²⁶H₃), 0.93 с (3H, C²³H₃), 0.94 с (3H, C²⁷H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 1.13 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²J 13.2, ³J 2.5 Гц), 1.22 м (1H, C¹¹H_a), 1.24 м (1H, C⁹H), 1.34 м (3H, 2H, C⁷H₂, C²¹H_a), 1.35 м (1H, C⁶H_a), 1.41 м (2H, C¹¹H_b, C¹⁶H_a), 1.42 м (1H, C¹⁵H_b), 1.48 м (1H, C⁶H_b), 1.53 м (2H, C¹⁸H, C²²H_a), 1.55 м (2H, C²H₂), 1.64 м (1H, C¹H_b), 1.65 с (4H, C³⁰H₃, C¹²H_b), 1.72 д. д (1H, C¹⁶H_b, ²J 12.3, ³J 7.5 Гц), 1.89 м (1H, C²¹H_b), 1.91 т (4H, пирролидин, C^{3,4}H₂, ³J 6.7 Гц), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.02 м (2H, C²H₂), 2.44 т. д (1H, C¹³H, ³J 12.0, ³J 3.5 Гц), 2.94 д. т (1H, C¹H_a, ²J 13.9, ³J 7.2 Гц), 2.97 д. т (1H, C¹H_b, ²J 13.9, ³J 7.2 Гц), 3.07 т. д (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, ³J 4.2 Гц), 3.15 д. д (1H, C³H, ³J_{3ax-2ax} 11.2, ³J_{3ax-2eq} 4.9 Гц), 3.31 т (4H, пирролидин, C^{2,5}H₂, ³J 6.7 Гц), 3.20–3.42 м (2H, C³H₂), 4.56 с (1H, C²⁹H_a), 4.69 с (1H, C²⁹H_b), 6.04 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 14.61 (C²⁷), 15.37 (C²⁵), 16.13 (C²⁶), 16.20 (C²⁴), 18.20 (C⁶), 19.45 (C³⁰), 20.94 (C¹¹), 23.87 (C²), 25.60 (C¹²), 25.83 (пирролидин, C^{3,4}), 27.39 (C²), 27.98 (C²³), 29.49 (C¹⁵), 30.87 (C²¹), 33.58 (C²²), 34.42 (C⁷), 37.20 (C¹⁰), 37.65 (C³), 37.68 (C¹³), 38.39 (C¹⁶), 38.73 (C¹), 38.84 (C⁴), 40.75 (C⁸), 42.46 (C¹⁴), 46.67 (C¹⁹), 46.77 (C¹), 47.71 (пирролидин, C^{2,5}), 50.10 (C¹⁸), 50.62 (C⁹), 55.39 (C⁵), 55.69 (C¹⁷), 78.89 (C³), 109.38 (C²⁹), 150.82 (C²⁰), 176.64 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N , м. д.: 106.12 [C(O)NH]. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 631.4522 [$M + H$]⁺ (вычислено C₃₇H₆₃N₂O₄S: 631.4503 [$M + H$]⁺).

N-[3-(4-Бензилпиперидин-1-илсульфонил)-пропил]-3β-гидроксиуп-20(29)-ен-17β-карбоксамид (15b). Выход 43% (элюент – гексан–этилацетат, 5:1), т. пл. 118–119°C, $[\alpha]_D^{20} -3.0^\circ$ ($c = 1.12$, CH₂Cl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.67 д (1H, H⁵, ³J 9.6 Гц), 0.75 с (3H, C²⁵H₃), 0.80 с (3H, C²⁶H₃), 0.90 м (1H, C¹H_a), 0.92 с (3H, C²⁴H₃), 0.96 с (6H, C^{23,27}H₃), 0.98 м (1H, C¹²H_a), 1.15 д. т (1H, C¹⁵H_a, ²J 13.2, ³J 2.3 Гц), 1.25 м (1H, C¹¹H_a), 1.27 м (1H, C⁹H), 1.32 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{ax}), 1.34 м (2H, C⁷H₂), 1.37 м (2H, C^{6,21}H_a), 1.41 м (1H, C¹¹H_b), 1.42 м (1H, C¹⁶H_a), 1.43 м (1H, C¹⁵H_b), 1.49 м (1H, C⁶H_b), 1.55 м (1H, C²²H_a), 1.56 т (1H, C¹⁸H, ³J 11.4 Гц), 1.58 м (2H, C²H₂), 1.65 м (1H, пиперидин, C⁴H_{ax}), 1.66 м (1H, C¹H_b), 1.67 с (3H, C³⁰H₃), 1.68 м (1H, C¹²H_b), 1.71 м (2H, пиперидин, C^{3,5}H_{eq}), 1.72 м (1H, C¹⁶H_b), 1.92 м (1H, C²¹H_b), 1.93 м (1H, C²²H_b), 2.02 м (2H, C²H₂), 2.45 т. д (1H, C¹³H, ³J 11.5, ³J 3.4 Гц), 2.56 д

(2H, CH₂Ph, ³J 7.1 Гц), 2.67 т. д (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{ax}, ²J 12.2, ³J_{2,6ax-3,5ax} 12.2, ³J_{2,6ax-3,5eq} 2.5 Гц), 2.87 д. т (1H, C^{1'}H_a, ²J 13.2, ³J 6.9 Гц), 2.91 д. т (1H, C^{1'}H_b, ²J 13.2, ³J 6.9 Гц), 3.09 т. д. (1H, C¹⁹H, ³J 11.2, ³J 4.1 Гц), 3.17 д. д (1H, C³H, ³J_{3ax-2ax} 11.3, ³J_{3ax-2eq} 4.8 Гц), 3.35 д. т. д (1H, C³H_a, ²J 13.2, ³J_{3'-2'} 6.8, ³J_{3'-NH} 5.8 Гц), 3.42 д. т. д (1H, C³H_b, ²J 13.2, ³J_{3'-2'} 6.8, ³J_{3'-NH} 5.8 Гц), 3.75 д. т (2H, пиперидин, C^{2,6}H_{eq}, ²J 12.2, ³J_{2,6eq-3,5eq} 2.0, ³J_{2,6eq-3,5ax} 2.0 Гц), 4.59 с (1H, C²⁹H_a), 4.73 с (1H, C²⁹H_b), 5.93 т (1H, NH, ³J 5.8 Гц), 7.13 д (2H, Ph, C^{2,6}H, ³J 7.2 Гц), 7.20 т (1H, Ph, C⁴H, ³J 7.2 Гц), 7.27 т (2H, Ph, C^{3,5}H, ³J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.67 (C²⁷), 15.41 (C²⁵), 16.18 (C²⁶), 16.32 (C²⁴), 18.33 (C⁶), 19.50 (C³⁰), 20.99 (C¹¹), 23.81 (C^{2'}), 25.65 (C¹²), 27.46 (C²), 28.02 (C²³), 29.55 (C¹⁵), 30.92 (C²¹), 31.86 (пиперидин, C^{3,5}), 33.69 (C²²), 34.47 (C⁷), 37.26 (C¹⁰), 37.69 (C^{3'}), 37.61 (пиперидин, C⁴), 37.78 (C¹³), 38.45 (C¹⁶), 38.77 (C¹), 38.90 (C⁴), 40.80 (C⁸), 42.53 (C¹⁴), 42.80 (CH₂Ph), 46.09 (пиперидин, C^{2*}), 46.14 (пиперидин, C^{6*}), 46.74 (C^{1'}), 46.76 (C¹⁹), 50.14 (C¹⁸), 55.43 (C⁵), 50.68 (C⁹), 55.77 (C¹⁷), 79.01 (C³), 109.48 (C²⁹), 126.19 (Ph, C⁴), 128.39 (Ph, C^{3,5}), 129.08 (Ph, C^{2,6}), 139.72 (Ph, C¹), 150.84 (C²⁰), 176.65 (C²⁸). Спектр ЯМР ¹⁵N (CDCl₃), δ_N, м. д.: 105.04 [C(O)NH]. Масс-спектр (APCI-MS), m/z: 735.5 [M + H]⁺. Сигналы в спектрах ЯМР ¹³C, отмеченные звездочкой, можно поменять местами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Комиссарова Наталия Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-1232>

Орлов Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6145-3343>

Спирихин Леонид Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3163-882X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-43-08002) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24060063 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mondal S., Malakar S. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. N 48. P. 131662. doi 10.1016/j.tet.2020.131662
2. Berredjem M., Bouchareb F., Djouad S.-E., Bouasla R., Bahadi R., Redjemia R., Boussaker M., Dekir A. // *ChemistrySelect*. 2023. Vol. 8. N 35. P. e202301859. doi 10.1002/slct.202301859
3. Supuran C.T. // *Molecules*. 2021. Vol. 22. N 10. P. 1642. doi: 10.3390/molecules22101642
4. Apaydin S., Torok M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. N 16. P. 2042. doi 10.1016/j.bmcl.2019.06.041
5. El-Gabya M.S.A., Ammar Y.A., El-Qalieia M.I.H., Alia A.M., Hussein M.F., Faraghalia F.A. // *Egypt. J. Chem.* 2020. Vol. 63. N 12. P. 5289. doi 10.21608/EJCHEM.2020.33860.2707
6. Moskalik M.Y. // *Molecules*. 2022. Vol. 28. N 1. P. 51. doi 10.3390/molecules28010051
7. Sousa J.L.C., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. // *Molecules*. 2019. Vol. 24. N 2. P. 355. doi: 10.3390/molecules24020355
8. Adepoju F.O., Duru K.C., Li E., Kovaleva E.G., Tsurkan M.V. // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13. N 7. P. 1105. doi 10.3390/biom13071105
9. Jaroszewski B., Jelonek K., Kasperczyk J. // *Biomedicines*. 2024. Vol. 12. N 6. P. 1168. doi 10.3390/biomedicines12061168
10. Lou H., Li H., Zhang S., Lu H., Chen Q. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 18. P. 5583. doi 10.3390/molecules26185583
11. Regueiro-Ren A., Dicker I.B., Hanumegowda U., Meanwell N.A. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 10. N 3. P. 287. doi 10.1021/acsmmedchemlett.8b00656
12. Liu Y., Nie T., Hou J., Long H., Zhang Z., Lei M., Xu Y., Wu W. // *Steroids*. 2024. Vol. 202. P. 109351. doi 10.1016/j.steroids.2023.109351
13. Stevaert A., Krasniqi B., Van Loy B., Nguyen T., Thomas J., Vandeput J., Jochmans D., Thiel V., Dijkman R., Dehaen W., Voet A., Naesens L. // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. N 9. P. 5632. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c02124
14. Wang R., Stevaert A., Truong T.N., Li Q., Krasniqi B., Loy B.V., Voet A., Naesens L., Dehaen W. // *Arch. Pharm.* 2023. Vol. 357. N 1. P. e2300442. doi 10.1002/ardp.202300442
15. Rocha V., Quadros H., Meira C., Silva L., Carvalho D., Hodel K., Moreira D., Soares M. // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. N 4. P. 831. doi 10.3390/biomedicines10040831

16. Grymel M., Lalik A., Kazek-Kęsik A., Szewczyk M., Grabiec P., Erfurt K. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. N 16. P. 5156. doi 10.3390/molecules27165156
17. Aswathy M., Vijayan A., Daimary U.D., Girisa S., Radhakrishnan K.V., Kunnumakkara A.B. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2022. Vol. 36. N 12. P. e23206. doi 10.1002/jbt.23206
18. Zhu M., Du X.-N., Li Y.-G., Zhang G.-N., Wang J.-X., Wang Y.-C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29. N 3. P. 357. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.040
19. Wimmerová M., Bildziukevich U., Wimmer Z. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 23. P. 7718. doi 10.3390/molecules28237718
20. Yuvraj K.C., Pal S., Nitz T.J., Wild C., Gaur R. // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2023. P. 1. doi 10.1080/07391102.2023.2238079
21. Denner T.C., Heise N.V., Zacharias J., Kraft O., Hoenke S., Csuk R. // *Molecules*. 2023. Vol. 28. N 3. P. 1009. doi 10.3390/molecules28031009
22. Guttler A., Eiselt Y., Funtan A., Thiel A., Petrenko M., Kessler J., Thondorf I., Paschke R., Vordermark D., Bache M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 16. P. 8808. doi 10.3390/ijms22168808
23. Denner T.C., Heise N.V., Zacharias J., Csuk R. // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 2024. Vol. 10. P. 100139. doi 10.1016/j.ejmcr.2024.100139
24. Bache M., Heise N.V., Thiel A., Funtan A., Seifert F., Petrenko M., Guttler A., Brandt S., Mueller T., Vordermark D., Thondorf I., Csuk R., Paschke R. // *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. N 3. P. 401. doi 10.3390/pharmaceutics16030401
25. Karimi Zarchi M.A., Tayefi M., Tirgir F., Sabzalian M.R. // *J. Appl. Polym. Sci.* 2011. Vol. 121. N 5. P. 2573. doi 10.1002/app
26. Smits R.A., Adami M., Istyastono E.P., Zuiderveld O.P., van Dam C.M.E., de Kanter F.J.J., Jongejan A., Coruzzi G., Leurs R., de Esch I.J.P. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 6. P. 2390. doi 10.1021/jm901379s
27. Rosier N., Mönnich D., Nagl M., Schihada H., Sirbu A., Konar N., Reyes-Resina I., Navarro N., Franco R., Kolb P., Annibale P., Pockes S. // *ChemBioChem*. 2024. Vol. 25. N 2. P. e202300658. doi 10.1002/cbic.202300658
28. Комиссарова Н.Г., Дубовицкий С.Н., Шитикова О.В., Орлов А.В. // *ХПС*. 2021. Вып. 4. С. 608; Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Orlov A.V. // *Chem. Nat. Compd.* 2021. Vol. 57. N 4. P. 712. doi 10.1007/s10600-021-03455-2
29. Комиссарова Н.Г., Орлов А.В., Спирихин Л.В. // *ХПС*. Вып. 2. С. 266; Komissarova N.G., Orlov A.V., Spirikhin L.V. // *Chem. Nat. Compd.* 2023. Vol. 59. N 2. P. 313. doi 10.1007/s10600-023-03983-z
30. Ressmann A.K., Kremsmayr T., Gaertner P., Zirbs R., Bica K. // *Green Chem.* 2017. Vol. 19. N 4. P. 1014. doi 10.1039/C6GC02641A
31. Barthel A., Stark S., Csuk R. // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. N 30. P. 9225. doi 10.1016/j.tet.2008.07.042
32. Комиссарова Н.Г., Дубовицкий С.Н., Шитикова О.В., Вырыпаев Е.М., Спирихин Л.В., Еропкина Е.М., Лобова Т.Г., Еропкин М.Ю., Юнусов М.С. // *ХПС*. Вып. 5. С. 772; Komissarova N.G., Dubovitskii S.N., Shitikova O.V., Vyrypaev E.M., Spirikhin L.V., Eroпкиna E.M., Lobova T.G., Eroпкиn M.Yu., Yunusov M.S. // *Chem. Nat. Compd.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 907. doi 10.1007/s10600-017-2153-6

Synthesis of Betulonic and Betulinic Acids Derivatives with Sulfonamide Fragment Linked to the Triterpene Core by Amidoalkane Spaser

N. G. Komissarova^{1,*}, A. V. Orlov¹, and L. V. Spirikhin¹

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,*

Ufa, 450054 Russia

**e-mail: ngkom@anrb.ru*

Received July 27, 2024; revised September 20, 2024; accepted September 21, 2024

A series of potentially biologically active sulfonamides of betulonic and betulinic acids with a sulfonamide fragment containing residues of dibutylamine or *N*-heterocycles, which is linked to a triterpene core by an amidoethane or amidopropane spacer, was synthesized. Betulonic acid sulfonamides were obtained by chlorohydrate conjugation of acid with 2-aminoethane and 3-aminopropanesulfonamides and used as precursor compounds for the transition to similar betulinic acid derivatives by selective reduction of the 3-keto group with the action of NaBH₄ in EtOH. The structure of all synthesized triterpene sulfonamides was confirmed by 1D and 2D NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: betulonic acid, betulinic acid, amidoalkanesulfonamides

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОФЕНОЛА И АМИНОКИСЛОТ НА УРОВЕНЬ НИТРОЗИЛ-РАДИКАЛА И ЕГО АКТИВНЫХ ФОРМ *IN VITRO*

© 2024 г. Е. М. Овсянникова¹, А. А. Бурко¹, Г. А. Ксендзова², В. Л. Сорокин^{1,2},
Е. Г. Каранкевич³, И. Л. Юркова^{1,2,*}

¹ Белорусский государственный университет, Минск, 220030 Беларусь

² Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, 220030 Беларусь

³ Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 220072 Беларусь
*e-mail: yurkovail@tut.by

Поступило в редакцию 15 июля 2024 г.

После доработки 3 сентября 2024 г.

Принято к печати 4 сентября 2024 г.

Изучено влияние аминифенола, аминокислот и их производных на уровень $\cdot\text{NO}$ и его активных форм (NO_2 , N_2O_3) в водной аэробной среде ($\text{pH} = 7.4$) с использованием нитропруссиды в качестве донора $\cdot\text{NO}$. Установлено, что наибольшую NO_x -акцепторную активность проявляют 3-аминифенол ($\text{IC}_{50} = 0.11$ мМ.), 2-аминифенол ($\text{IC}_{50} = 0.195$ мМ.) и 4,6-ди-*трет*-бутил-2-аминифенол ($\text{IC}_{50} = 0.12$ мМ.), стандарты – тролокс ($\text{IC}_{50} = 0.19$ мМ.) и аскорбат ($\text{IC}_{50} = 4.88$ мМ.). Метилирование по ОН-группе снижает эффективность аминифенола. В исследованном концентрационном диапазоне (0–75 мМ.) Тир-Ала ($\text{IC}_{50} = 5.0$ мМ.) и β -Ала-Нис ($\text{IC}_{50} = 35.0$ мМ.) активнее, чем Phen-Ала ($\text{IC}_{50} > 50$ мМ.) и Gly-Gly ($\text{IC}_{50} > 50$ мМ.). Комплексы $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и $\text{Cu}(\text{Gly-Gly})_2$ при низких концентрациях (0.05–0.5 мМ.) в 1.4–1.8 раза эффективнее, чем Gly и Gly-Gly.

Ключевые слова: нитрозил-радикал, активные формы азота, производные аминифенола, дипептид, комплекс $\text{Cu}(\text{II})$ –дипептид

DOI: 10.31857/S0044460X24060077, **EDN:** EZCTFV

ВВЕДЕНИЕ

Монооксид азота [оксид азота(II) или нитрозил-радикал $\cdot\text{NO}$] в организме образуется в ходе как ферментативных (окисление L-аргинина, катализируемого NO-синтазами), так и неферментативных (диспропорционирование нитрита в кислой среде, $\text{pH} < 6.0$, и др.) процессов [1–3]. NO является внутри- и внеклеточным переносчиком, играет важную роль во многих физиологических процессах (нейротрансмиссия, регуляция артериального давления, иммунный и воспалительный ответ, и др.) [1–3].

Монооксид азота [$E^\circ(\cdot\text{NO}/^3\text{NO}^-) = -0.8$ В, $\text{pH} = 7.0$; $E^\circ(\cdot\text{NO} + \text{H}^+)/^1\text{HNO} = -0.5$ В, $\text{pH} = 7.4$; $E^\circ(\text{NO}^+/\cdot\text{NO}) = 1.45$ В; $E^\circ(2\cdot\text{NO}, 2e^-, 2\text{H}^+/\text{N}_2\text{O}$,

$\text{H}_2\text{O}) = 1.59$ В] обладает редокс-гибкостью, может выступать как донором, так и акцептором электрона в окислительно-восстановительных реакциях [4–7]. Нитрозил-радикал не способен инициировать отрыв атома Н от макромолекул и присоединяться по двойной связи, но активно взаимодействует со свободными радикалами, ионами переходных металлов (не- и гемовое железо, металлокомплексы) [3, 4, 7].

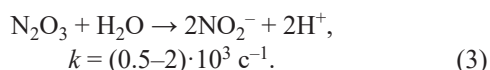
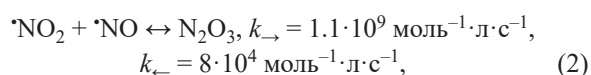
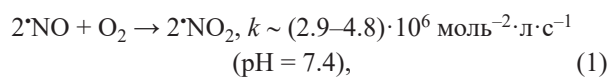
Монооксид азота в организме оказывает как анти-, так и прооксидантное действие [1, 2, 7–15]. Главным фактором, который определяет биологические эффекты NO, является его концентрация. В ходе процессов биорегуляции наблюдаются низкие концентрации NO (10^{-9} – 10^{-6} М.), однако при опре-

деленных условиях, например стимуляции макрофагов, уровень NO может значительно повышаться ($>10^{-6}$ М.) [7, 9, 11]. Чрезмерное образование NO связано со многими патологиями (ревматоидный артрит, астма, атеросклероз, воспаление, нейродегенерация) [1, 2, 14, 15].

Прооксидантное действие NO может проявляться как вследствие его прямого взаимодействия с биомолекулами, так и косвенно, через активные формы, а именно оксид азота(IV) [$E^\circ(\text{NO}_2/\text{NO}_2^-) = 0.99\text{--}1.1$ В)] и оксид азота(III) [азотистый ангидрид, сесквиоксид азота, $E^\circ(\text{N}_2\text{O}_3/\text{NO}, \text{NO}_2^-) = 0.8$ В] [6–8, 10]. Диксид азота способен вступать в различные реакции: отрыв атома Н от связи С–Н, присоединение к связям С=С, перенос атома О, присоединение к свободным радикалам и перенос электрона [16]. Сесквиоксид азота является нитрозирующим агентом в аэрированных водных растворах монооксида азота [8, 9, 17]. Образование высших оксидов азота сопряжено с автоокислением NO. В водных растворах в присутствии молекулярного кислорода ($[\text{O}_2] = 2.4 \cdot 10^{-4}$ М., pH = 7.4) NO (растворимость в воде 1.8 мМ. при 25°C [18]) почти полностью превращается в нитрит-анион (HNO_2 , $\text{pK}_a = 3.37$). Механизм превращения сложный, реализуется через протекание реакций (1–3), представленных на схеме 1 [6, 7, 19]. На первой стадии образуется NO_2 , который далее в обратимой реакции с NO трансформируется в N_2O_3 . В водной среде N_2O_3 , в отсутствие других мишеней, гидролизует с образованием NO_2^- [19].

Лимитирующей стадией образования NO_2^- является тримолекулярная реакция NO с O_2 [уравнение (1)], которая имеет суммарный третий порядок (второй по $[\text{NO}]$, первый по $[\text{O}_2]$). Скорость реакции автоокисления NO в водном растворе зависит от его концентрации [7, 19].

Схема 1.



Окисление и нитрозирование различных веществ в аэробных условиях может происходить с участием NO, NO_2 и N_2O_3 , а также пероксинитрита ONOO^- [$E^\circ(\text{ONOO}^-/\text{NO}_2, \text{HO}^-) = 1.2\text{--}1.6$ В, pH = 7.0; ONOOH , $\text{pK}_a = 6.8$] [6], образующегося в реакции NO с супероксид-анион-радикалом [$E^\circ(\text{O}_{2(\text{aq})}/\text{O}_2^{\bullet-}) = -0.16$ В [20]] [7, 9, 10]. Превалирование того или иного процесса будет определяться константами скоростей реакций, концентрацией реагентов и окружающими условиями. Активные формы азота (NO , NO_2 , N_2O_3 , ONOO^-) способны вызывать дезаминирование аминокислот и оснований ДНК, образование нитрозотиолов (RSNO) и нитрозоаминов ($\text{R}^1\text{R}^2\text{NNO}$), нитрование белков (остатков тирозина и триптофана), усиливать перекисное окисление липидов [1–3, 7, 8]. В конечном итоге активные формы азота опосредуют развитие как нитрозативного, так и окислительного стресса [1–3, 7–11], механизм которого будет определяться видом и концентрацией образующихся активных частиц, что в свою очередь определяется клеточной средой.

Подходы к элиминированию избытка активных форм азота и предотвращению нитрозативного стресса до конца не определены. Актуальным является изучение способности различных соединений регулировать уровень активных форм азота. Значимую роль в антиоксидантной системе организма играют аминокислоты (АК) и их производные [21]. Активность в отношении активных форм азота наиболее изучена для триптофана, тирозина и цистеина [21]. Метионин, фенилаланин, гистидин, лизин и аргинин модифицируются при действии пероксинитрита [8, 21, 22]. В работе [23] изучена NO-акцепторная активность аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, валин, изолейцин). Интенсивно исследуется NO-активность пептидов, выделенных из белковых гидролизатов [24–26]. Несмотря на большой накопленный материал, детальный механизм вовлечения производных аминокислот в регулирование свободно-радикальных процессов с участием NO остается открытым. С этой точки зрения, интересными объектами исследования являются дипептиды. Как известно [27, 28], они проявляют различную биологическую активность, включая антиоксидантную, и вследствие своих свойств (лучшее усваивание, чем у свободных аминокислот и белковых гидролизатов, способность проникать через биомембраны и

гематоэнцефалический барьер) являются привлекательными терапевтическими средствами.

Среди антиоксидантов важное место занимают природные фенолы и их синтетические функционализированные производные [29–31]. Фенольные соединения обладают потенциалом регулировать уровень NO [32–36]. Такие функционализированные фенолы, как производные аминифенола, проявляют противораковую, противовирусную и антирадикальную активность [37–41], при этом их роль в регулировании процессов с участием активных форм азота исследована недостаточно.

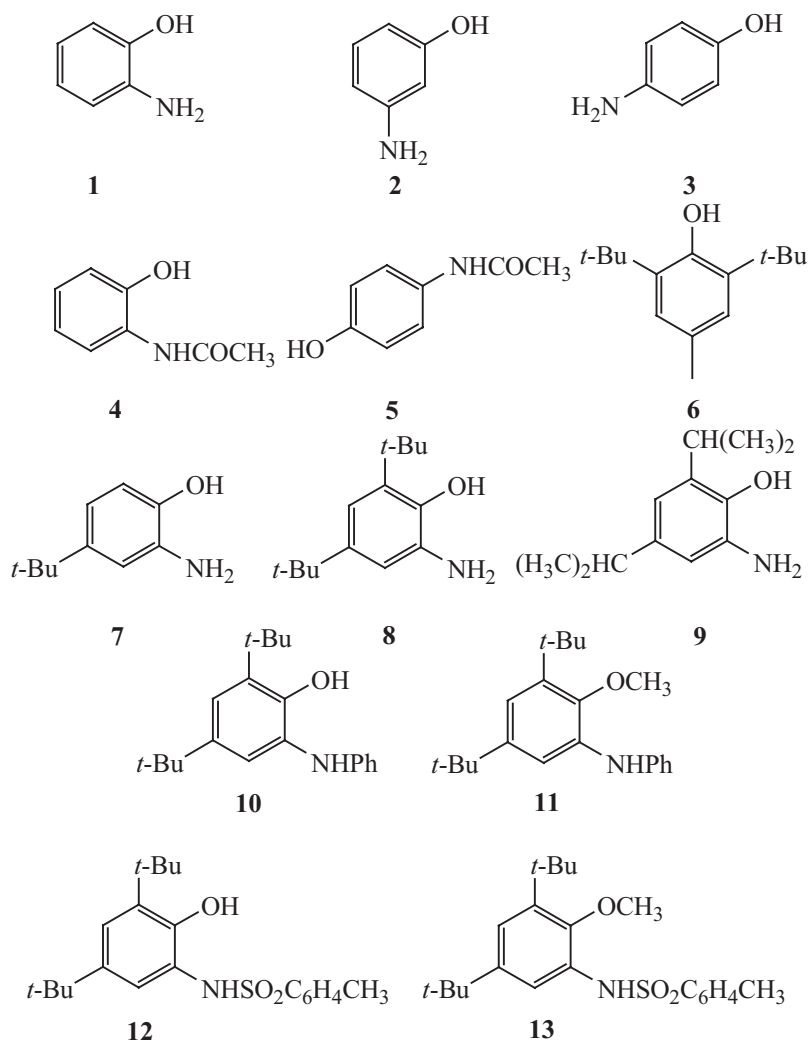
Целью настоящей работы было изучение способности отдельных производных аминифенола и

аминокислот регулировать уровень нитрозил-радикала и его активных форм ($\cdot\text{NO}_2$, N_2O_3) в водной аэробной среде, используя нитропруссид в качестве донора $\cdot\text{NO}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно [42, 43], что нитропруссид натрия под воздействием света в водной среде ($\text{pH} = 7.4$) спонтанно разлагается с выделением NO. Нитрозил-радикал в аэробной среде окисляется до устойчивого метаболита, нитрит-аниона, через стадии образования промежуточных интермедиатов, как указано на схеме 1. Эффективность используемой тест-системы предварительно оценивали по

Схема 2.



известным акцепторам активных форм азота (NaN_3 , пиперазин, дофамин, H_2O_2 , аскорбиновая кислота, 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) [44–50]. Полученные данные подтверждают то, что тест-система на основе нитропруссид натрия позволяет оценить общую активность соединения в отношении NO_x (NO , NO_2 , N_2O_3) в физиологически значимых условиях. Концентрация NO_2^- в тест-системе в присутствии исследуемых соединений в сравнении с контрольной без добавок таковых выступает мерой их способности регулировать уровень NO_x .

На схеме 2 представлены структурные формулы исследованных функционализированных фенолов. Выбор производных 2-аминофенола обусловлен тем, что ранее в наших исследованиях установлена их противовирусная и антиоксидантная активность [39–41, 51]. Аминофенол **10** является активным действующим началом противогерпетического препарата Бутаминофен, выпускаемого РУП «Бел-медпрепараты».

На рис. 1 представлены зависимости концентрации нитрит-аниона в тест-системе (в % от контроля) от концентрации тестируемого соединения $[\text{S}]$, полученные для соединений **1–3**, **7**, тролокса и убихинона Q_0 , не содержащего в отличие от фенольных соединений OH -групп. Как видно из данного

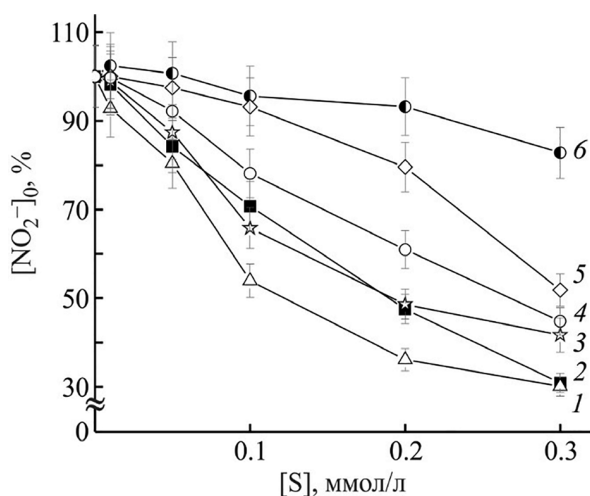


Рис. 1. Накопление нитрит-аниона в тест-системе нитропруссид натрия–PSB (10/10 ммМ., pH = 7.4) в присутствии функционализированных фенолов: 1 – **2**, 2 – тролокс, 3 – **1**, 4 – **3**, 5 – **7**, 6 – убихинон Q_0 .

рисунка, среди изомеров аминокфенолы **2** и **1** обнаруживают большую или схожую NO_x -акцепторную активность в сравнении со стандартным тролоксом, величины их индекса IC_{50} составляют 0.11, 0.195 и 0.19 ммМ. соответственно. 4-Аминокфенол уступает по эффективности другим изомерам, величина его IC_{50} составила 0.31 ммМ. Введение *трет*-бутильного заместителя в *пара*-положение к OH -группе у 2-аминокфенола незначительно изменило его активность, для соединения **7** IC_{50} = 0.24 ммМ. Для соединений **4**, **5** и убихинона Q_0 получены схожие зависимости %, $[\text{NO}_2^-]_0 - [\text{S}]$, поэтому, чтобы не перегружать рис. 1, они не приводятся. В исследованном концентрационном диапазоне (0–3.0 ммМ.) данные N-ацетилированные производные 2- и 4-аминокфенола проявляют слабый эффект: при 3 ммМ. снижают уровень NO_2^- на ~12–15% в сравнении с контролем.

На рис. 2 представлены результаты, полученные для стерически затрудненных аминокфенолов и их производных, которые исследованы в более узком концентрационном диапазоне (0–0.15 ммМ.) вследствие их ограниченной растворимости в водных системах. NO_x -Акцепторная активность данных соединений убывает в следующем ряду: **8** (IC_{50} = 0.125 ммМ.) > тролокс > **9** > **10** > **12** > **11** ≥ **13** ≥ **6** (ионол). Надо отметить, что соединение **12** в сравнении с аминокфенолом **11** оказалось более эффективно только при

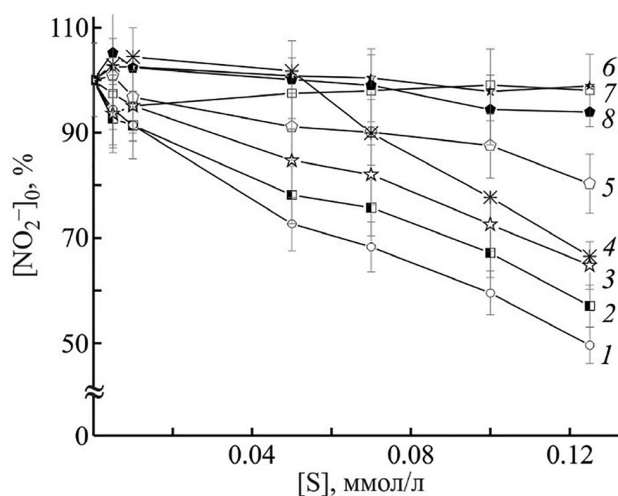


Рис. 2. Накопление нитрит-аниона в тест-системе нитропруссид натрия–PSB (10/50 ммМ., pH = 7.4) в присутствии функционализированных фенолов: 1 – **8**, 2 – тролокс, 3 – **9**, 4 – **10**, 5 – **12**, 6 – **11**, 7 – **6**, 8 – **13**.

увеличении его концентрации в системе. Метилирование гидроксильной группы в бензольном кольце фенолов **10** и **12** (см. продукты **11** и **13**) приводило к снижению активности.

Согласно полученным данным, исследованные аминифенолы и их производные в физиологически значимых условиях способны реагировать с нитрозил-радикалом и его интермедиатами. Следствием такого взаимодействия может являться образование нитрозо- и нитропроизводных. Взаиморасположение NH_2 - и OH -групп в бензольном кольце, наличие, положение и вид заместителей будут определять возможность С-, О- или N-нитрозирования (замещение атома Н в бензольном кольце, NH_2 - и OH -группах).

Образование конечных продуктов при взаимодействии аминифенолов и NO_x может реализовываться через различные механизмы. Один из возможных путей – это нитрозирование с участием промежуточных радикальных интермедиатов. Фенольные соединения (ArOH) могут подвергаться одноэлектронному окислению диоксидом азота с образованием феноксильных радикалов ($\text{ArO}^\bullet$) [50, 52]. Например, константа скорости реакции NO_2 с тирозином, гидрохиноном и тролоксом $\{E^\circ(\text{TxO}^\bullet, \text{H}^+/\text{TxOH}) = 0.48 \text{ В}$ [53] составляет $2.9 \cdot 10^7$, $\sim 10^8$ и $< 10^5$ ($\text{pH} = 6.6$)– $5 \cdot 10^8$ ($\text{pH} = 11.5$) $\text{моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ соответственно [34, 54, 55]. Образование С-нитропроизводных дофамина при его взаимодействии с NO/O_2 объясняют возможностью формирования семихинон-радикала $\text{Q}_0\text{H}^\bullet$ или $\text{Q}_0^\bullet$ (pK радикала $\text{Q}_0\text{H}^\bullet$ 5.9–6.45) [50, 56]. Последующее взаимодействие $\text{ArO}^\bullet$ с NO_2 и NO будет зависеть от структуры фенольного соединения и окружающих условий [50, 52, 57, 58].

С учетом свойств NO , окисление им фенольной OH -группы с образованием $\text{ArO}^\bullet$ представляется затруднительным [52]. Однако в работе [59] констатируют взаимодействие NO со стерически затрудненными фенольными антиоксидантами и токоферолом с образованием $\text{ArO}^\bullet$. Методом ЭПР показано, что в анаэробных условиях NO окисляет убихинолы Q_0H_2 и Q_2H_2 ($k = 0.49 \cdot 10^4$ и $1.6 \cdot 10^4$ $\text{моль}^{-1} \cdot \text{л} \cdot \text{с}^{-1}$ соответственно) [34], а также 3,4-дигидроксифенилуксусную кислоту (но не дофамин) [60] с образованием семихинон-радикала и $\text{NO}^\bullet$. Следует отметить, что проблемой подобных исследований является полное элиминирование O_2 и, следовательно, высших оксидов азота из системы [52].

В работе [32] NO -акцепторную способность различных гидрофильных антиоксидантов, включая кофейную кислоту и тролокс, объясняют реализацией окислительно-восстановительных процессов, а не свободнорадикального механизма.

Другой механизм нитрозирования функционализированных фенолов базируется на том, что данные соединения подвергаются электрофильной атаке нитрозирующим агентом, в частности N_2O_3 , с образованием нитрозопроизводных, и последующем их окислении до нитросоединений [18, 56, 61].

Согласно полученным результатам все изомеры аминифенола **1–3** продемонстрировали способность снижать уровень NO_x . Следует полагать, учитывая отличия в структуре, что механизм их взаимодействия с NO , NO_2 и N_2O_3 будет различен. *мета*-Изомер аминифенола, который в отличие от *орто*- и *пара*-аминифенола не образует семихинон-радикалы, проявляет наибольший эффект. Для него характерна согласованная ориентация OH - и NH_2 -групп, активирующих электрофильное замещение в *орто*- и *пара*-положение бензольного кольца, что, очевидно, способствует С-нитрозированию. Для фенольных соединений показано [36, 61–63], что С-нитрозирование идет более активно в *пара*-положение к OH -группе, чем в *орто*-положение, что, вероятно, обуславливает меньшую активность аминифенола **3** в сравнении с аминифенолом **1**. В работе [36] для пирокатехина и гидрохинона детектировали продукты О- и С-нитрозирования, в то время как для резорцина только С-нитрозопродукты. Нельзя исключать возможность образования О-нитропродуктов для аминифенолов **1** и **3** через стадию образования семихинон-радикалов, что, конечно, требует дальнейших углубленных исследований.

Введение *трет*-бутильной группы в положение 4 аминифенола **1** не приводило к повышению его NO_x -акцепторной активности, однако наличие двух электронно-донорных групп в положениях 4 и 6 соединений **8** и **9** способствовало их эффективности. Согласно работе [64], алкилирование 2-аминифенола в положения 4 и 6 усиливало его способность акцептировать пероксильные радикалы.

Исходя из сравнения данных полученных для соединений **10–13**, гидроксильная группа важна для NO_x -акцепторной активности аминифенола. Согласно работе [65], вератрол (О-метилирован-

ный пирокатехин) в отличие от пирокатехина не снижает уровень NO. Ацетилирование фенольных групп куркумина снижало его NO-акцепторную способность [66], хотя в работе [67] для куркумина и диацетилкуркумина не наблюдали значительной разницы. Следует отметить, что соединения **10** и **12** проявляют противовирусную активность, которая пропадает при метилировании OH-группы [41, 68].

В аэробных условиях процессы, протекающие с аминифенолами могут быть более сложными. Соединения **1**, **3** и их производные могут окисляться молекулярным кислородом с образованием семихинон-радикала и $O_2^{\cdot-}$, который в присутствии NO трансформируется в $ONOO^-$ ($k = 1.9 \cdot 10^{10}$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$), как постулируют это для дофамина [8, 50, 56]. Пероксинитрит, в свою очередь, способен окислять исходные субстраты [6, 7].

Известно [69–71], что алифатические и ароматические амины подвергаются N-нитрозированию, в случае первичных алифатических аминов (RNH_2) это приводит к их дезаминированию. Нитрозирование аминов посредством NO происходит в присутствии O_2 , в результате электрофильной атаки N_2O_3 [71], также вероятен радикальный механизм с участием $\cdot NO_2$ [72]. Например, константа скорости реакции анилина и о-метиланилина с N_2O_3 равна соответственно $7.5 \cdot 10^8$ и $4.8 \cdot 10^8$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$ [70].

В условиях нашего эксперимента аминифенолы с первичной NH_2 -группой были более активны, чем N-замещенные производные. Наименьший эффект проявляют N-ацетилированные производные **4** и **5**. Согласно работе [73], трансформацию соединения **5** в N-(4-гидрокси-2-нитрофенил)ацетамид при pH = 7.4 наблюдали при инкубации с пероксинитритом или миелопероксидазой/ H_2O_2 / $NaNO_2$, однако в системах, основанных на таких донорах NO, как диэтиламин NONO-ат или спермин NONO-ат, данный продукт отсутствовал.

Слабый эффект убихинона Q_0 с увеличением его концентрации может быть обусловлен его взаимодействием с образующимся NO_2^- . В статье [74] показано, что электрохимически генерируемый о-бензохинон в водной среде (pH = 6.5) в реакции Михаэля реагирует с нитрит-анионом с образованием нитрокатехола.

В данной работе объектами исследования также были отдельные дипептиды (Tyr-Ala, Phen-Ala, β -Ala-

His и Gly-Gly), содержащие остатки ароматических, гетероциклической и простейших аминокислот. На рис. 3 и 4 представлены результаты исследования влияния указанных дипептидов и составляющих их аминокислот на уровень NO_x в тест-системе. Наибольшей активностью из дипептидов обладает Tyr-Ala ($IC_{50} = 5$ мМ.) и он сравним по действию с аскорбиновой кислотой ($IC_{50} = 4.88$ мМ.), выбранной в качестве стандарта. Надо отметить, что с увеличением концентрации Tyr-Ala (>5 мМ.) его ингибирующий эффект не усиливался. Второй по эффективности был β -Ala-His ($IC_{50} = 35.0$ мМ.). Остальные соединения сравнивали по их активности, которую они проявляют в концентрации 45 мМ., выбор которой определялся величиной IC_{50} триптофана. При данной дозе Phen-Ala ($IC_{50} > 50$ мМ.), Phen, α -Ala и Trp снижают уровень NO_x на 29, 23, 16 и 50% соответственно. Свободный Tyr не был исследован вследствие его плохой растворимости в водной среде при pH = 7.4. В концентрации 45 мМ. His ($IC_{50} = 48.5$ мМ.) и β -Ala ингибировали накопление NO_x на 47.5 и 7.5% соответственно, Gly-Gly ($IC_{50} > 50$ мМ.) и Gly – на 35 и 22.5% соответственно. Активность свободных аминокислот убывала в следующем ряду: Trp > Phen $\geq$ Gly > α -Ala > β -Ala.

Известно [75], что комплексы аминокислот и пептидов с ионами металлов обладают различной биологической активностью, поэтому в работе также исследовали комплексы Gly и Gly-Gly с ио-

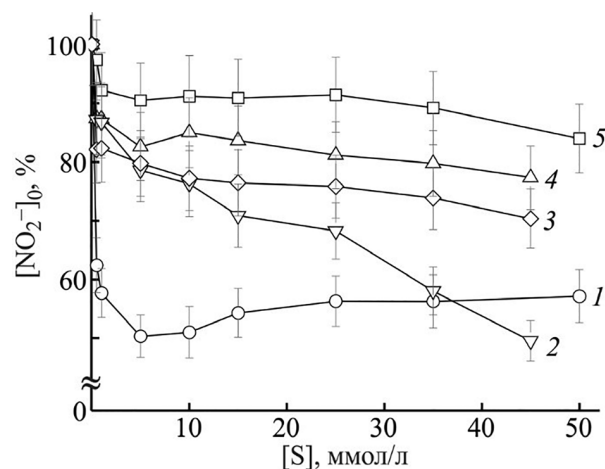


Рис. 3. Накопление нитрит-аниона в тест-системе нитропруссид натрия-PSB (10/10 мМ., pH = 7.4) в присутствии: 1 – Tyr-Ala, 2 – Trp, 3 – Phen-Ala, 4 – Phen, 5 – α -Ala.

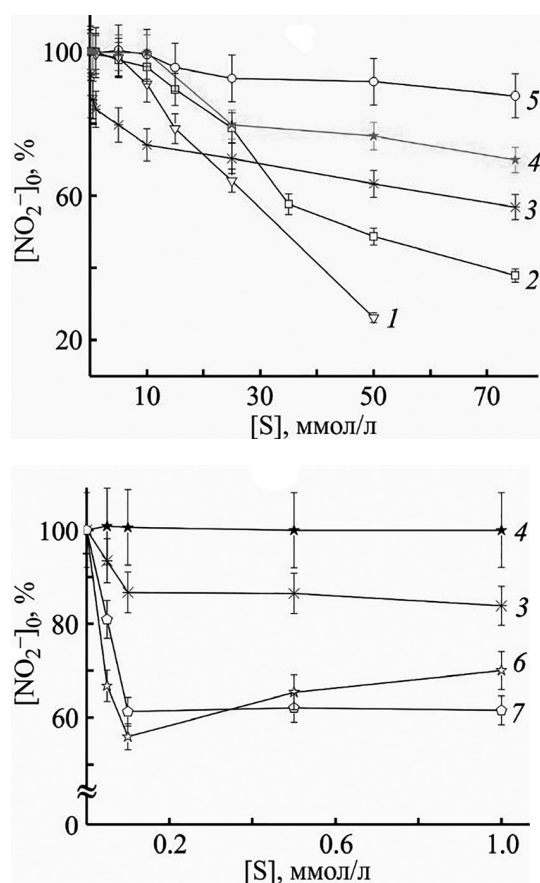


Рис. 4. Накопление нитрит-аниона в тест-системе нитропруссид натрия–PSB (10/10 мМ., pH = 7.4) в присутствии: 1 – Car, 2 – His, 3 – Gly-Gly, 4 – Gly, 5 – β -Ala, 6 – $(\text{Gly})_2\text{Cu}^{2+}$, 7 – $(\text{Gly-Gly})_2\text{Cu}^{2+}$.

нами меди(II). Согласно данным, представленным на рис. 4, комплексы $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и $\text{Cu}(\text{Gly-Gly})_2$ при низких концентрациях (0.05–0.5 мМ.) в 1.4–1.8 раз активнее в акцептировании NO_x , чем Gly и Gly-Gly.

Высокую NO_x -акцепторную активность Tyr-Ala обуславливает преимущественно наличие остатка Tyr. Известно [52], что Tyr и его производные эффективно нитрируются нитрозил-радикалом в присутствии кислорода, что вероятнее всего реализуется по радикальному механизму через образование тирозин-феноксильного радикала ($\text{Tyr}^{\bullet}$). Взаимодействие $\text{Tyr}^{\bullet}$ с NO и NO_2 с образованием 3-нитротирозина протекает с высокой константой скорости $\sim 1.0 \cdot 10^9$ (pH = 7.4) и $3 \cdot 10^9$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$ соответственно [58]. Меньшая эффективность Phen-Ala в сравнении с Tyr-Ala подтверждает важную роль фенольной

ОН-группы в способности данных дипептидов регулировать уровень NO_x .

β -Ala-His (карнозин) является важнейшим эндогенным дипептидом, обладающим антиоксидантной активностью [76]. Карнозин снижает повреждение клеток, вызванное окислительным/нитрозативным стрессом, регулируя уровень NO [77–79]. Исходя из полученных данных, His (pI = 7.59), содержащий остатки имидазола ($\text{pK}_a = 6.04$), обуславливает эффективность β -Ala-His в способности регулировать уровень NO_x . Полученные результаты согласуются с данными работы [77], где показано, что His более эффективен в акцептировании NO, чем β -Ala (донор NO: пропиламин-пропиламин NONOat). Методом масс-спектрометрии (электроспрей-ионизация) установлено [77, 79], что карнозин образует аддукты с NO.

Дипептиды проявляют большую NO_x -акцепторную активность, чем свободные аминокислоты, входящие в их состав. Такой синергический эффект аминокислот при их соединении амидной связью может быть обусловлен вкладом группы CONH во взаимодействие дипептидов с NO_x . Вторичный амин дипептидной связи может вступать в реакцию N-нитрозирования и, тем самым, повышать способность дипептидов снижать уровень NO_x .

Комплексы $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и $\text{Cu}(\text{Gly-Gly})_2$ при низких дозах эффективнее, чем Gly и Gly-Gly, что можно объяснить взаимодействием NO с ионами Cu^{2+} . Известно [3], что NO реагирует с ионами переходных металлов, комплексы которых могут выступать эффективными акцепторами нитрозил-радикала. NO в водной среде способен восстанавливать ионы Cu^{2+} в ее комплексах [80]. Для понимания более детального механизма NO_x -акцепторной активности изученных соединений требуются более углубленные исследования.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изомеры и производные 2-аминофенола, а также дипептиды Tyr-Ala, β -Ala-His, Phen-Ala и Gly-Gly обладают способностью регулировать уровень NO_x (NO , NO_2 , N_2O_3) при физиологически значимых условиях *in vitro*. Замена атома Н на CH_3 в ОН-группе аминифенолов снижает их эффективность, аминифенолы с немодифицированной NH_2 -группой обнаруживают большую активность, чем

N-замещенные. Дипептиды как NO_x -акцепторы более эффективны, чем входящие в их состав свободные аминокислоты. Комплексы $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ и $\text{Cu}(\text{Gly-Gly})_2$ активнее, чем Gly и Gly-Gly. Полученные результаты исследования соотношения структура–активность могут быть полезны для создания эффективных антиоксидантов на основе производных аминифенолов и дипептидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реактивы: 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота (тролокс, ТхОН), 4-(2-аминоэтил)-бензол-1,2-диол (дофамин), пиперазин, 2,3-диметокси-5-метил-п-бензохинон (убихинон Q_0), β -аланилгистидин (β -Ala-His), β -аланин (β -Ala), L-гистидин (His), L-глицин (Gly), глицилглицин (Gly-Gly), нитропруссид натрия [натриевая соль пентацианонитрозил-фerrата(II), дигидрат], N-(1-нафтил)этилендиамина дигидрохлорид, сульфаниламид, тирозилаланин (Tyr-Ala), фенилаланилаланин (Phen-Ala), α -аланин (α -Ala), фенилаланин (Phen), триптофан (Trp), метанол (HPLC-grade), 2-аминофенол **1**, 3-аминофенол **2**, 4-аминофенол **3**, N-(2-гидроксифенил)ацетамид **4**, N-(4-гидроксифенил)ацетамид **5** (парацетамол), 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол **6** (ионол), 2-амино-4-*трет*-бутилфенол **7** производства фирмы «Sigma-Aldrich» (Германия). Аскорбиновая кислота, азид натрия, ортофосфорная кислота, нитрит натрия (ОСЧ), пероксид водорода (30%) получены от ЗАО «Вектон» (Россия). 2-Амино-4,6-ди-*трет*-бутилфенол **8**, 2-амино-4,6-диизопропилфенол **9**, 2-анилино-4,6-ди-*трет*-бутилфенол **10** (бутаминофен), 3,5-ди-*трет*-бутил-2-метокси-N-фениланилин **11**, N-(2-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-4-метилбензолсульфонамид **12** и N-(2-метокси-3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-4-метилбензолсульфонамид **13** синтезированы по ранее описанным методикам [68, 81, 82]. Синтез комплексов глицина с ионами меди описан в работе [83]. Все использованные в работе реактивы имели аналитическую степень чистоты.

Исходные растворы аминокислот и их производных готовили в деионизированной воде, производных фенолов – в метаноле. Фосфатно-солевой буфер (PSB) (50 мМ., pH = 7.4) готовили с использованием следующих солей: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, KH_2PO_4 , NaCl и KCl, необходимую величину pH достигали прибавлением

растворов HCl или NaOH. Показатель pH контролировали с помощью милливольтметра pH марки HI 9321, используя комбинированный электрод HI 1131 или HI 1083. Калибровку pH-метра осуществляли в день проведения испытаний по стандартным буферным растворам (pH = 4.00 ± 0.01 , 10.00 ± 0.01). В день анализа исходный раствор нитропруссид натрия (100 мМ.) готовили путем растворения твердой соли в 10 или 50 мМ. PSB, предварительно продутом аргоном в течение 1 ч для удаления кислорода. Полученный раствор нитропруссид натрия также продували аргоном и хранили в темной склянке, обернутой алюминиевой фольгой. Для тест-системы отбирали аликвоту (100 мкл) исходного раствора нитропруссид натрия. Исходный 100 мМ. раствор нитрита натрия готовили путем растворения 69 мг NaNO_2 в 10 мл деионизированной воды.

Генерирование нитрозил-радикала и его активных форм. Тест-система представляет собой аэробную водную среду и имеет следующий состав: нитропруссид натрия (10 мМ.)–PSB (10 либо 50 мМ., pH = 7.4). Общий объем реакционной системы составляет 1 мл. Для изучения NO_x -активности соединений готовили их концентрированные растворы, а затем рассчитанные аликвоты добавляли в тест-систему. В контрольную систему параллельно вводили соответствующие аликвоты растворителей, использованные для приготовления растворов соединений. Реагенты после каждого добавления тщательно перемешивали с помощью прибора Vortex mixer и инкубировали при комнатной температуре в течение 120 мин при стандартизированном искусственном освещении (светодиодная лампа дневного света). Образование $\cdot\text{NO}$ и его активных форм (NO_2 , N_2O_3) в тест-системе определяли по уровню нитрит-аниона, стабильного продукта автоокисления нитрозил-радикала в аэробной водной среде.

Исследование NO_x -активности соединений [S] базируется на методе конкурентных реакций. Они могут конкурировать с O_2 за $\cdot\text{NO}$, или реагировать с промежуточными продуктами его автоокисления (NO_2 , N_2O_3), и, тем самым, препятствовать протеканию реакций (1–3). В результате в присутствии соединений, активных в отношении $\cdot\text{NO}$, NO_2 и N_2O_3 , кроме процессов (1–3) могут протекать реакции (4–6), изображенные на схеме 3.

Схема 3.

Активность тестируемых соединений (S) в отношении NO_x оценивали по изменению концентрации нитрит-аниона в тест-системе в их присутствии в сравнении с контролем (%). Количество NO_2^- в контрольной тест-системе, не содержащей исследуемых соединений, принято за 100%. Для определения индекса полунгибирования IC_{50} (мМ.) строили зависимости ингибирования (I , %)–концентрация (S , мМ.). Процент ингибирования рассчитывали по следующей формуле:

$$I (\%) = \{(A_k - A_{\text{иссл}})/A_k\} \times 100,$$

где A_k и $A_{\text{иссл}}$ – оптическая плотность контрольной (содержит все реагенты, кроме тестируемого соединения) и исследуемой (добавлено тестируемое соединение) систем соответственно. В качестве соединений сравнения использованы тролокс и аскорбиновая кислота ($\text{pK}_{a1} = 4.1$, $\text{pK}_{a2} = 11.8$, при $\text{pH} = 7.4$ преимущественно моноанион AscH^-). Аскорбиновая кислота может реагировать с NO , NO_2 ($1.8 \cdot 10^7$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$, $\text{pH} = 6.5$) и N_2O_3 [84, 85]. Тролокс взаимодействует с NO ($3.76 \cdot 10^4$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$) и NO_2 [32].

Для выявления возможностей тест-системы тестировали NaN_3 , пиперазин, дофамин и H_2O_2 , которые различным образом реагируют с $\cdot\text{NO}$ и его активными формами. H_2O_2 может окислять $\cdot\text{NO}$ ($2.5 \cdot 10^5$ и $8.4 \cdot 10^5$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$ соответственно при 15 и 30°C) и NO_2 до нитрат-аниона [44, 45]. Азид натрия не взаимодействует с нитрозил-радикалом непосредственно, однако является эффективным акцептором N_2O_3 ($2 \cdot 10^9$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$) [46]. Вторичный амин пиперазин ($\text{pK}_{a1} = 9.73$, $\text{pK}_{a2} = 5.35$) также эффективно реагирует с N_2O_3 ($\sim 1.3 \cdot 10^8$ моль $^{-1}$ ·л·с $^{-1}$) [47] с образованием нитрозоаминов (N-мононитрозопиперазин и N,N'-динитрозопиперазин) [48]. Дофамин, производное пирокатехина (при физиологическом pH протонирован по NH_2 -группе), реагирует с NO и NO_2 в аэрированных водных растворах [18, 49]. В отсутствие O_2 значимого взаимодействия

дофамина с NO не наблюдали [50]. Все указанные соединения, включая стандартные TxOH и AscH^- , концентрационно-зависимым образом ингибируют накопление нитрит-аниона, уровень NO_2^- снижается с увеличением их количества в тест-системе в сравнении с контролем. Полученные величины IC_{50} составили: дофамин – 0.045, NaN_3 – 0.1, пиперазин – 0.115, H_2O_2 – 7.55, тролокс – 0.19, Asc – 4.88 мМ.

Определение нитрит-ионов в тест-системе.

Нитрит-ионы (NO_2^-) определяли по модифицированной методике, изложенной в работах [86, 87], базирующейся на реакции Грисса. Для оптимального детектирования NO_2^- использовали модифицированный реактив Грисса, состоящий из двух реагентов – сульфаниламида (SA) и N-(1-нафтил)этилендиамина (NED). По истечении времени инкубирования в тест-систему (1 мл) на первом этапе вводили 0.5 мл раствора SA (1%-ный раствор в 5%-ной H_3PO_4) и оставляли на 5 мин при комнатной температуре. В результате диазотирования SA в кислой среде образуется диазоний-катион. На втором этапе добавляли 0.5 мл раствора NED (0.1%-ный раствор в деионизированной воде) и инкубировали тест-систему при комнатной температуре в течение 10 мин. NED реагирует с диазоний-катионом с образованием соединения, содержащего азогруппу $\text{N}=\text{N}$. Результирующий продукт, имеющий розово-красную окраску, детектировали по его абсорбции при 540 нм (30000 л·моль $^{-1}$ ·см $^{-1}$) с помощью спектрофлуориметра CM 2203 (Солар, Беларусь) в режиме «спектрофотометрия».

Для количественной оценки содержания NO_2^- применяли метод градуировочного графика. Для приготовления калибровочных растворов в диапазоне концентраций 1–100 мкМ. использовали нитрит натрия. Концентрацию NO_2^- рассчитывали из уравнения линейной регрессии.

Статистический анализ. Для обработки полученных экспериментальных результатов применяли методы математической статистики, включая статистические функции программ Excel и Origin. Достоверность полученных результатов контролировали с помощью t -теста Стьюдента. В каждой экспериментальной серии проводили 3–7 раз параллельных опытов. На рисунках каждый результат представлен как среднее значение $\pm$ SD, статистически отличное в сравнении с контролем ($p < 0.05$).

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной научно-технической программы Республики Беларусь «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия» (проект 2.2.03.04) и Министерства образования Республики Беларусь (грант 809/46).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrabi S.M., Sharma N.S., Karan A., Shahriar S.M.S., Cordon B., Ma B., Xie J. // *Adv. Sci.* 2023. Vol. 10. P. 2303259. doi 10.1002/adv.202303259
2. Heinrich T.A., da Silva R.S., Miranda K.M., Switzer C.H., Wink D.A., Fukuto J.M. // *Br. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 169. P. 1417. doi 10.1111/bph.12217
3. Fricker S.P. in: *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry* / Ed. R.A. Scott. John Wiley & Sons, Ltd., 2019. P. 1. doi 10.1002/9781119951438.eibc2724
4. Hughes M.N. // *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* 1999. Vol. 1411. P. 263. doi 10.1016/s0005-2728(99)00019-5
5. Bartberger M.D., Liu W., Ford E., Miranda K.M., Switzer C., Fukuto J.M., Houk K.N. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. P. 10958. doi 10.1073/pnas.162095599
6. Koppenol W.H. // *Free Rad. Biol. Med.* 1998. Vol. 25. P. 385. doi 10.1016/s0891-5849(98)00093-8
7. Ford P.C., Miranda K.M. // *Nitric oxide.* 2020. Vol. 103. P. 31. doi 10.1016/j.niox.2020.07.004
8. Reiter T.A. // *Redox Report.* 2006. Vol. 11. P. 194. doi 10.1179/135100006X116718
9. Ridnour L.A., Thomas D.D., Mancardi D., Espey M.G., Miranda K.M., Paolucci N., Wink D.A. // *Biol. Chem.* 2004. Vol. 385. P. 1. doi 10.1515/bc.2004.001
10. Wink D.A., Mitchell J.B. // *Free Rad. Biol. Med.* 1998. Vol. 25. P. 434. doi 10.1016/s0891-5849(98)00092-6
11. Lancaster J.R. // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. Vol. 19. P. 1160. doi 10.1021/tx060061w
12. Lam M.A., Pattison D.I., Bottle S.E., Keddle D.J., Davies M.J. // *Chem. Res. Toxicol.* 2008. Vol. 21. P. 2111. doi 10.1021/tx800183t
13. Fedeli D., Damiani E., Greci L., Littarru G.P., Falcioni G. // *Mutat. Res.* 2003. Vol. 535. P. 117. doi 10.1016/s1383-5718(02)00296-6
14. Shama J.N., Al-Omran A., Parvathy S.S. // *Inflammopharmacology.* 2007. Vol. 15. P. 252. doi 10.1007/s10787-007-0013-x
15. Aliev G., Palacios H.H., Lipsitt A.E. // *Neurotoxic. Res.* 2009. Vol. 16. P. 293. doi 10.1007/s12640-009-9066-5
16. Huie R.E. // *Toxicology.* 1994. Vol. 89. P. 193. doi org/10.1016/0300-483X(94)90098-1
17. Nedospasov A.A. // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2002. Vol. 16. P. 109. doi 10.1002/jbt.10029
18. D'Ischia M. // *C. R. Chim.* 2005. Vol. 8. P. 797. doi 10.1016/j.crci.2005.02.008
19. Goldstein S., Czapski G. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 12078. doi 10.1021/ja00154a007
20. Wardman P. // *J. Phys. Chem. Ref. Data.* 1989. Vol. 18. P. 1637. doi 10.1063/1.555843
21. Andrés C.M.C., Pérez de la Lastra J.M., Juan C.A., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 14049. doi org/10.3390/ijms232214049
22. Kuo W.N., Ivy D., Guruvadoo L., White A., Graham L. // *Front. Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 3163. doi 10.2741/1469.
23. Jin H.J., Lee J.H., Kim D.H., Kim K.-T., Lee G.W., Choi S.J., Paik H.-D. // 2015. Vol. 24. P. 1555. doi 10.1007/s10068-015-0200-2
24. Kangsanant S., Thongraung C., Jansakul C., Murkovic M., Seechamnaturakit V. // *Intern. J. Food Sci. Technol.* 2014. Vol. 50. P. 660. doi 10.1111/ijfs.12680
25. Ghanbari R., Ebrahimpour A., Zare M., Ismail A., Abdul-Hamid A., Saari N. // *Food Biotech.* 2016. Vol. 30. P. 263. doi 10.1080/08905436.2016.1234391
26. Saisavoey T., Sangtanoo P., Reamtong O., Karnchanatat A. // *J. Sci. Food Agric.* 2019. Vol. 99. P. 5112. doi org/10.1002/jsfa.9755
27. Ozawa H., Miyazawa T., Burdeos G.C., Miyazawa T.J. // *Nutr. Sci. Vitaminol.* 2022. Vol. 68. P. 162. doi 10.3177/jnsv.68.162.
28. Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Seredenin S.B. // *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24. P. 3020. doi 10.2174/1381612824666181008105641
29. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалицева Н.В. Репольные антиоксиданты в биологии и медицине. Строение, свойства, механизмы действия: монография. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 496 с.
30. Floris B., Galloni P., Conte V., Sabuzi F. // *Biomolecules.* 2021. Vol. 11. P. 1325. doi 10.3390/biom11091325
31. Kruk J., Aboul-Enein B.H., Duchnik E., Marchlewicz M. // *J. Physiol. Sci.* 2022. Vol. 72. P. 19. doi org/10.1186/s12576-022-00845-1
32. Sueishi Y., Hori M., Kita M., Kotake Y. // *Food Chem.* 2011. Vol. 129. P. 866. doi 10.1016/j.foodchem.2011.05
33. Sueishi Y., Hori M. // *Nitric Oxide.* 2013. Vol. 29. P. 25. doi 10.1016/j.niox.2012.12.002
34. Poderoso J.J., Carreras M.C., Schöpfer F., Lisdero C.L., Riobó N.A., Giulivi C., Cadenas E. // *Free Rad. Biol. Med.* 1999. Vol. 26. P. 925. doi 10.1016/s0891-5849(98)00277-9

35. Duarte J., Francisco V., Perez-Vizcaino F. // Food Funct. 2014. Vol. 5. P. 1653. doi 10.1039/c4fo00144c
36. Lu Y., Dong Y., Li X., He Q. // J. Food Sci. 2016. Vol. 81. P. C2692. doi 10.1111/1750-3841.13535
37. Буравлев Е.В., Шевченко О.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. Т. 71. № 12. С. 2621; Buravlev E., Shevchenko O. // Rus. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. P. 2621. doi 10.1007/s11172-022-3691-z
38. Takahashi N., Ohba T., Yamauchi T., Higashiyama K. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. P. 6089. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.013
39. Ксендзова Г.А., Сорокин В.Л., Едимечева И.П., Шадыро О.И. // Химия высоких энергий. 2004. Т. 37. С. 411.
40. Ksendzova G.A., Sorokin V.L., Edimecheva I.P., Shadyro O.I. // Free Rad. Res. 2004. Vol. 38. P. 1183. doi 10.1080/10715760400016162
41. Shadyro O.I., Ksendzova G.A., Polozov G.I., Sorokin V.L., Boreko E.I., Savinova O.V., Dubovik B.V., Bizunok N.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. N 7. P. 2420. doi 10.1016/j.bmcl.2008.02.055
42. Shishido S.M., de Oliveira G. // Prog. React. Kinet. 2001. Vol. 26. P. 239. doi 10.3184/007967401103165271
43. Crespo P.M., Odio O.F., Ávila Y., Perez-Capote E., Reguera E. // J. Photochem. Photobiol. (A). 2021. Vol. 412. P. 113244. doi 10.1016/j.jphotochem.2021.113
44. Baveja K.K., Subba-Rao D., Sankar K. // J. Chem. Eng. Japan. 1979. Vol. 12. P. 322.
45. Bhanarkar A.D., Gupta R.K., Biniwale R.B., Tamhane S.M. // Int. J. Environ. Sci. Technol. 2014. Vol. 11. P. 1537. doi 10.1007/s13762-013-0295-z
46. Wink D.A., Darbyshire J.F., Nims R.W., Saavedra J.E., Ford P.C. // Chem. Res. Toxicol. 1993. Vol. 6. P. 23. doi 10.1021/tx00031a003.
47. Da Silva G., Kennedy E., Dlugogorski B. // J. Chem. Res. 2002. Vol. 2002. P. 589. doi 10.3184/030823402103171069
48. Bellander B.T., Hagmar L., Osterdahl B.G. // IARC Sci. Publ. 1984. Vol. 57. P. 171.
49. De la Bretèche M.-L., Servy C., Lenfant M., Ducrocq C. // Tetrahedron Lett. 1994. Vol. 35. P. 7231. doi 10.1016/0040-4039(94)85368-1
50. Rettori D., Tang Y., Dias L. C., Cadenas E. // Free Rad. Biol. Med. 2002. Vol. 33. P. 685. doi 10.1016/s0891-5849(02)00953-x
51. Шадыро О.И., Сорокин В.Л., Ксендзова Г.А., Савинова О.В., Самович С.Н., Бореко Е.И. // Хим.-фарм. ж. 2019. Т. 53. № 7. С. 45; Shadyro O.I., Sorokin V.L., Ksendzova G.A., Savinova O.V., Samovich S.N., Boreko E.I. // Pharm. Chem. J. 2019. Vol. 53. N 7. P. 646. doi 10.1007/s11094-019-02055-3
52. Giorgini E., Petrucci R., Astolfi P., Mason R.P., Greci L. // Eur. J. Org. Chem. 2002. Vol. 23. P. 4011. doi 10.1002/1099-0690(200212)2002:23<4011::aid-ejoc4011>3.0.co;2-6
53. Indira Priyadarsini K., Kapoor S., Naik D.B. // Chem. Res. Toxicol. 2001. Vol. 14. P. 567. doi org/10.1021/tx000239t
54. Alfassi Z.B. // Int. J. Radiat. Appl. Instrum. (C). 1987. Vol. 29. P. 405. doi org/10.1016/1359-0197(87)90014-2
55. Davies M.J., Forni L.G., Willson R.L. // Biochem. J. 1988. Vol. 255. P. 513.
56. Antunes F., Nunes C., Laranjinha J., Cadenas E. // Toxicology. 2005. Vol. 208. P. 207. doi 10.1016/j.tox.2004.11.033
57. Rubbo H., Radi R., Anselmi D., Kirk M., Barnes S., Butler J., Freeman B.A. // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 10812. doi 10.1074/jbc.275.15.10812
58. Eiserich J.P., Butler J., van der Vliet A., Cross C.E., Halliwell B. // Biochem. J. 1995. Vol. 310. P. 745. doi 10.1042/bj3100745
59. Janzen E.G., Wilcox A.L., Manoharan V. // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. P. 3597. doi 10.1021/jo00066a001
60. Laranjinha J., Cadenas E. // J. Neurochem. 2002. Vol. 81. P. 892. doi 10.1046/j.1471-4159.2002.00900.x
61. González-Mancebo S., García-Santos M.P., Hernández-Benito J., Calle E., Casado J. // J. Agric. Food Chem. 1999. Vol. 47. P. 2235. doi 10.1021/jf981094n
62. Vione D., Maurino V., Pelizzetti E., Minero C. // Intern. J. Environ. Anal. Chem. 2004. Vol. 84. P. 493. doi 10.1080/03067310310001640447
63. Williams D.L.H. Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide. Amsterdam: Elsevier, 2004. P. 93. doi 10.1016/B978-044451721-0/50006-2
64. Endo Y., Murayama M., Ogawa F., Nishiyama T. // Technol. Rep. Kansai Univ. 2005. Vol. 47. P. 31.
65. D'Ischia M., Costantino C. // Bioorg. Med. Chem. 1995. Vol. 3. P. 923. doi 10.1016/0968-0896(95)00083-s
66. Sumant Y., Murakami Y., Tohda M., Vajragupta O., Matsumoto K., Watanabe H. // Biol. Pharm. Bull. 2004. Vol. 27. P. 170. doi 10.1248/bpb.27.170
67. Sreejayan Rao M.N.A. // J. Pharm. Pharmacol. 1997. Vol. 49. P. 105. doi 10.1111/j.2042-7158.1997.tb06761.x
68. Шадыро О.И., Сорокин В.Л., Ксендзова Г.А., Павлова Н.И., Савинова О.В., Бореко Е.И. // Хим.-фарм. ж. 2012. Т. 46. № 7. С. 27; Shadyro O.I., Sorokin V.L., Ksendzova G.A., Savinova O.V., Pavlova N.I., Boreko E.I. // Pharm. Chem. J. 2012. Vol. 46. N 7. P. 414. doi 10.30906/0023-1134-2012-46-7-27-30
69. Wainwright T. // J. Ins. Brew. 1986. Vol. 92. P. 49. doi 10.1002/j.2050-0416.1986.tb04373.x
70. Da Silva G., Kennedy E.M., Dlugogorski B.Z. // J. Phys. Org. Chem. 2007. Vol. 20. P. 167. doi 10.1002/poc.1142
71. Itoh T., Matsuy Y., Maeta H., Miyazaki M., Nagata K., Ohsawa A. // Chem. Pharm. Bull. 1999. Vol. 47. P. 819. doi 10.1248/cpb.47.819
72. Zhao Y.-L., Garrison S.L., Gonzalez C., Thweatt W.D., Marquez M. // J. Phys. Chem. (A). 2007. Vol. 111. P. 2200. doi 10.1021/jp0677703

73. Lakshmi V.M., Hsu F.F., Davis B.B., Zenser T.V. // Chem. Res. Toxicol. 2000. Vol. 13. P. 891. doi 10.1021/tx000115g
74. Nematollahi D., Ariapad A., Rafiee M. // J. Electroanal. Chem. 2007. Vol. 602. P. 37. doi 10.1016/j.jelechem.2006.11.0
75. Marinova P., Tamahkyarova K. // BioTech. 2024. Vol. 13. P. 9. doi 10.3390/biotech13020009
76. Шендикова Е.Н., Мельситова И.В., Юркова И.Л. // Химия высоких энергий. 2016. Т. 50. № 4. С. 260; Shendikova E.N., Mel'sitova I.V., Yurkova I.L. // High Energy Chem. 2016. Vol. 50. N 4. P. 249. doi 10.1134/S0018143916040172
77. Nicoletti V.G., Santoro A.M., Grasso G., Vagliasindi L.I., Giuffrida M.L., Cuppari C., Purrello V.S., Stella A.M., Rizzarelli E. // J. Neurosci. Res. 2007. Vol. 85. P. 2239. doi 10.1002/jnr.21365
78. Fleisher-Berkovich S., Abramovitch-Dahan C., Ben-Shabat S., Apte R., Beit-Yannai E. // Peptides, 2009. Vol. 30. P. 1306. doi 10.1016/j.peptides.2009.04.003
79. Caruso G., Fresta C.G., Martinez-Becerra F., Antonio L., Johnson R.T., de Campos R.P.S., Siegel J.M., Wijesinghe M.B., Lazzarino G., Lunte S.M. // Mol. Cell. Biochem. 2017. Vol. 431. P. 197. doi org/10.1007/s11010-017-2991-3
80. Ford P.C., Fernandez B.O., Lim M.D. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2439. doi 10.1021/cr0307289
81. Houben-Weyl. // Methoden der organischen chemie. 1960. Vol. 6. P. 927.
82. Вольева В.Б., Прокофьева Т.И., Прокофьев А.М., Белостоцкая И.С., Комисарова Н.Л., Ершов В.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 9. С. 1789.
83. Милач О.А., Найденов В.Э., Каранкевич Е.Г., Юркова И.Л. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 2. С. 277; Milach O.A., Naidenov V.E., Karankevic E.G., Yurkova I.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 2. P. 241. doi 10.1134/S107036322202013X
84. Myshkin A.E., Konyaeva V.S., Gumargalieva K.Z., Moiseev Y.V. // J. Agric. Food Chem. 1996. Vol. 44. P. 2948. doi 10.1021/jf940643w
85. Li T., Guo G.J., Hu M., Yao M.J. // Adv. Mater. Res. 2011. Vol. 343–344. P. 862. doi 10.4028/www.scientific.net/amr.343-344.862
86. Bratton A.C., Marshall E.K. // J. Biol. Chem. 1939. Vol. 128. P. 537. doi 10.1016/S0021-9258(18)73708-3
87. Verdon C.P., Burton B.A., Prior R.L. // Anal. Biochem. 1995. Vol. 224. P. 502. doi 10.1006/abio.1995.1079
88. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R., Milzani A., Rossi R. // Free Rad. Res. 2004. Vol. 38. P. 1235. doi 10.1080/10715760400017327

Effect of Aminophenol and Amino Acids Derivatives on the Level of Nitrosyl Radical and Its Active Forms *In Vitro*

E. M. Ovsyannikova¹, A. A. Burko¹, G. A. Ksendzova², V. L. Sorokin¹,
E. G. Karankevich³, and I. L. Yurkova^{1,2,*}

¹ Belarussian State University, Minsk, 220030 Belarus

² Research Institute of Physicochemical Problems, Belarussian State University, Minsk, 220030 Belarus

³ Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus

*e-mail: yurkovail@tut.by

Received July 15, 2024; revised September 3, 2024; accepted September 4, 2024

The effect of aminophenol, amino acids and their derivatives on the level of [•]NO and its intermediates ([•]NO₂, N₂O₃) in an aqueous aerobic media (pH = 7.4) was studied using nitroprusside as a [•]NO donor. It was found that the highest NO_x scavenging activity is exhibited by 3-aminophenol (IC₅₀ = 0.11 mM), 2-aminophenol (IC₅₀ = 0.195 mM) and 4,6-di-*tert*-butyl-2-aminophenol (IC₅₀ = 0.12 mM), standards: trolox (IC₅₀ = 0.19 mM) and ascorbate (IC₅₀ = 4.88 mM). Methylation of the OH group reduced the effectiveness of aminophenol. In the studied concentration range (0–70 mM), Tyr-Ala (IC₅₀ = 5.0 mM) and β-Ala-His (IC₅₀ = 35.0 mM) were more active than Phe-Ala (IC₅₀ > 50 mM) and Gly-Gly (IC₅₀ > 50 mM). Complexes Cu(Gly)₂ and Cu(Gly-Gly)₂ at low concentrations (0.05–0.5 mM) are 1.4–1.8 times more effective than Gly and Gly-Gly.

Keywords: nitrosyl radical, reactive nitrogen species, aminophenol derivatives, dipeptide, Cu(II)-dipeptide complex

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОПОИАРИЛЕНФТАЛИДОВ И ИХ СОПОЛИМЕРОВ С МЕТИЛМЕТАКРИЛАТОМ И СТИРОЛОМ

© 2024 г. Р. Х. Юмагулова^{1,*}, Т. А. Янгиров¹, А. Р. Аюпова¹, В. А. Крайкин¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
Уфа, 450054 Россия

*e-mail: jmagulova@anrb.ru

Поступило в редакцию 4 августа 2024 г.

После доработки 2 сентября 2024 г.

Принято к печати 5 сентября 2024 г.

Фотометрическим методом исследованы сернокислотные растворы сополиариленфталидов дифенил-оксидного ряда и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом. Согласно спектральным данным, вне зависимости от соотношения одиночных (α) и сдвоенных ($\beta + \gamma$) фталидных групп в макроцепях сополиариленфталидов в составе их сополимеров с метилметакрилатом на один моль фталидных звеньев приходится ~20–26 моль метилметакрилата. Структура сополиариленфталидов является определяющим фактором при формировании сополимеров со стиролом, в составе которых преобладают либо звенья стирола, либо фталидные фрагменты (~15–40 и ~2–5 моль стирола на 1 моль фталидного звена).

Ключевые слова: полиариленфталидифталиды, метилметакрилат, стирол, сернокислотные растворы, спектрофотометрия

DOI: 10.31857/S0044460X24060085, EDN: EYRQGR

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее полную информацию о составе и структуре (со)полимеров можно получить, используя комплекс спектральных методов, а для полимеров, содержащих ароматические соединения, успешно применяется спектрофотометрический метод [1]. В работе [2] утверждается, что УФ спектроскопия является точным методом определения содержания стирола в бутадиенстирольных сополимерах. Но в некоторых работах при анализе растворов сополимеров стирола с метилметакрилатом отмечается нелинейная зависимость оптической плотности от концентрации [3–6]. Авторы [3] наблюдали гипохромный эффект в растворе сополимеров стирола с метилметакрилатом, степень гипохромизма и состав, при котором он появляется, являлись функцией от диэлектрической константы растворителей (CHCl_3 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$, ТГФ и диоксан). В то же время

в работах [5, 6] для этого же самого сополимера изменение коэффициента экстинкции фенильной группы связывают с последовательностью звеньев стирола в макромолекулах сополимера. Автор [7] обосновал ошибочность таких утверждений и отметил, что при правильном выборе условий эксперимента и обработке полученных данных спектральная информация правильно отображает микроструктуру сополимеров.

Полоса поглощения стирольных звеньев при 269 нм использована для установления состава сополимеров стирола с метилметакрилатом [8], а также с диэтиленгликольбисаллилкарбонатом и диаллилизофталатом [9]. В работе [10] представлены результаты спектрофотометрии сополимеров стирола с *пара*-метокси-, *пара*-хлор- и *пара*-фторстиролом, но были безуспешными попытки проанализировать сополимеры с 4-винилпиридином и N-винилкарба-

золом. Проведен подробный анализ спектральных характеристик сополимеров стирола с *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенным стиролом (F, Cl, Br, CH₃), а также соответствующих смесей гомополимеров [11]. Для гомо- и сополимеров стирола и *пара*-метоксистирола определены молярные коэффициенты экстинкции для полос поглощения при 262, 269, 278 и 285 нм, которые использованы для идентификации состава сополимеров [12]. Большая разница коэффициентов экстинкции полосы поглощения при 226 нм для стирола и α -метилстирола позволила установить состав их сополимеров [13]. Для определения содержания *пара*-бромстирола в его сополимерах со стиролом использована полоса поглощения при 278 нм [14]. Методом УФ спектроскопии установлены концевые группы в полистиролах с молекулярной массой до 10⁶ [15], определено содержание незаполимеризовавшегося мономера [16]. Для интерпретации УФ спектров стиролсодержащих сополимеров предложен метод, основанный на использовании модельных молекул с известными хромофорами для статистической оценки спектров неизвестных хромофоров [17]. Показано, что получены надежные данные по составу сополимеров стирола с метилметакрилатом и акрилонитрилом. Проведено спектрофотометрическое изучение диффузии лазерной краски [1,4-бис(5-фенилоксозаил-2-ил)бензола] в растворах сополимера стирола с акрилонитрилом [18]. Фотометрическим методом, кроме соединений стирола, исследуются также некоторые сополимеры других виниловых мономеров. Определен состав сополимеров 2,4-дихлорфенилметакрилата [19] и 2,4-дихлорфенилакрилата [20] с бутилметакрилатом, в диапазоне 200–700 нм установлена температурная зависимость интенсивности поглощения водных растворов три- и диблоксополимеров поли[N,N-(диметиламино)этилметакрилата] и поли[2-(2-метоксиэтокси)этилметакрилата] [21]. Спектрофотометрическим титрованием в УФ области изучены сополимеры 2-метил-5-винилпиридина с акриловой кислотой [22]. В спектрах сополимеров анилина с *орто*-антраниловой кислотой полосы поглощения при 348 и 512 нм отнесены к π - π^* -переходам в бензоидных и хиноидных циклах соответственно [23]. Используя электрохимическую установку, соединенную с УФ спектрофотометром, осуществлен синтез сополимеров анилина с *орто*-метоксианилином при различных соотношениях сомономеров в растворе

серной кислоты с концентрацией 1.0 моль/л [24]. Установлено, что реакционноспособные *орто*-метоксигруппы снижают проводимость полимера. Спектрофотометрическим методом подтверждено введение в термостойкие полимеры стабилизирующих добавок, содержащих одну или две аллильные группы, и изучено влияние этих добавок на фотодеградацию сополимеров [25]. Но все же, в большинстве случаев УФ спектры неинформативны для установления структуры макроцепей. В то же время показано [26–28], что электронные спектры сернокислотных растворов полигетероариленов – полиариленфталидов и полиарилендифталидов – адекватно отражают состав и микроструктуру их макромолекул.

Ранее нами сочетанием методов ЯМР и ИК спектроскопии определен состав ариленфталидстирольных сополимеров [29]. В дальнейшем для исследования структуры таких сополимеров применили фотометрический анализ их сернокислотных растворов. Поскольку ариленфталидстирольные сополимеры не растворяются в серной кислоте, использовали обходной путь, основанный на экстракции ионизированной формы арилендифталидстирольных сополимеров из органической фазы в слой концентрированной серной кислоты [28]. Напрямую спектрофотометрический анализ сернокислотных растворов можно проводить в случае самих полиариленфталидов и полиарилендифталидов и их сополимеров с метилметакрилатом.

Цель данной работы – установление структуры сополиариленфталидов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом по электронным спектрам сернокислотных растворов.

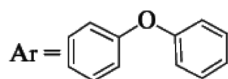
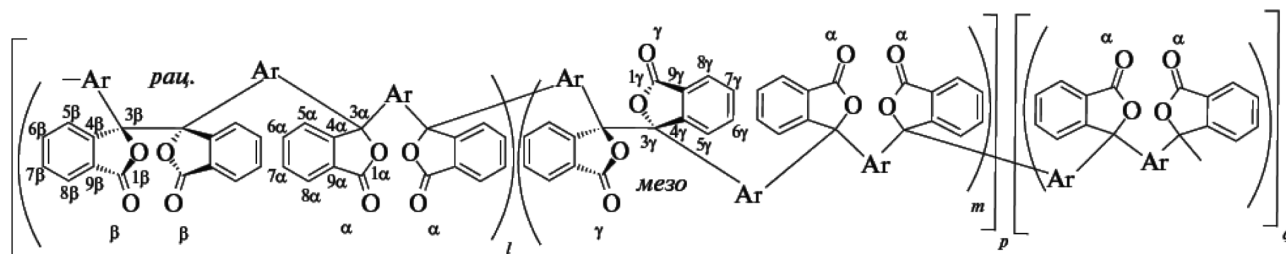
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе исследованы полиариленфталиды ПАФ1–ПАФ9, общая формула которых представлена на схеме 1 [30].

Макроцепи данных сополимеров построены из *p*- и/или *q*-звеньев: в состав *p*-звеньев входят как одичные (α), так и дифталидные группы хиральной (β) и мезо- (γ) конфигураций, а *q*-звенья макромолекул содержат только α -фталидные группы.

По схеме, аналогичной с синтезом ариленфталидстирольных сополимеров (СП) [31], на основе полиариленфталидов ПАФ1–ПАФ9 и метилметакрилата получены сополимеры СМ1–СМ9, в макроцепях

Схема 1.



$$p = 0, 1, 2, 4, 10; q = 0, 1, 2, 4, 10.$$

ПАФ1–ПАФ9

которых полиметилметакрилатные блоки чередуются с фрагментами полиарилефталидов ПАФ1–ПАФ9 (табл. 1, схема 2).

Из калибровочных зависимостей (рис. 1) найдены коэффициенты экстинкции (табл. 2), которые были

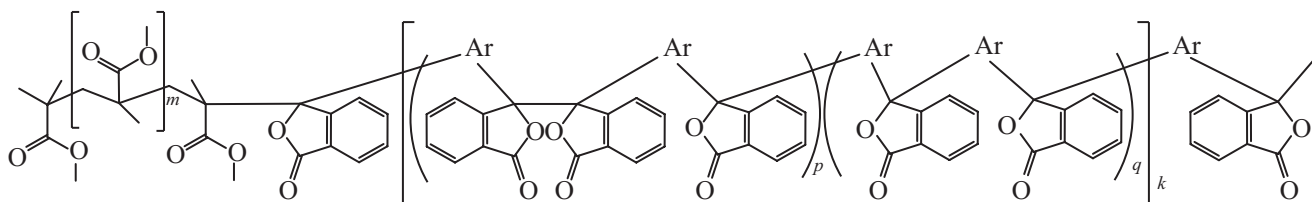
использованы в уравнении Бугера–Ламберта–Бера при расчете состава сополимеров ПАФ1–ПАФ8, СМ1–СМ9 и СП1–СП9.

Спектры полиарилефталидов ПАФ2–ПАФ8 схожи между собой: главная полоса поглощения

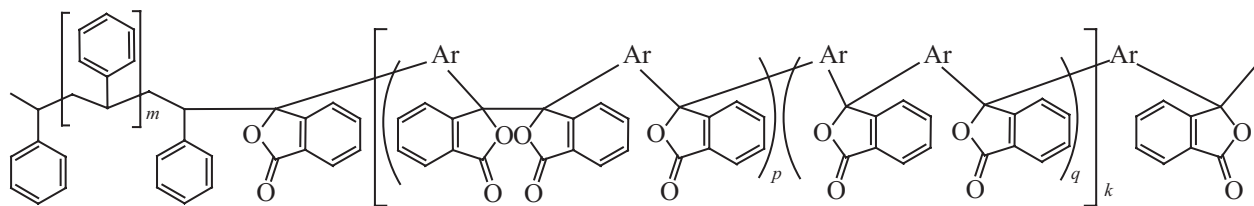
Таблица 1. Соотношение $p:q$ в сополиарилефталиде и их сополимерах с метилметакрилатом (СМ) и стиролом (СП).

Сополиарилефталиды								
ПАФ1	ПАФ2	ПАФ3	ПАФ4	ПАФ5	ПАФ6	ПАФ7	ПАФ8	ПАФ9
$p:q$								
1:0	10:1	4:1	2:1	1:1	1:2	1:4	1:10	0:1
Сополимеры с метилметакрилатом (СМ) и стиролом (СП)								
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Схема 2.



СМ1–СМ9



СП1–СП9

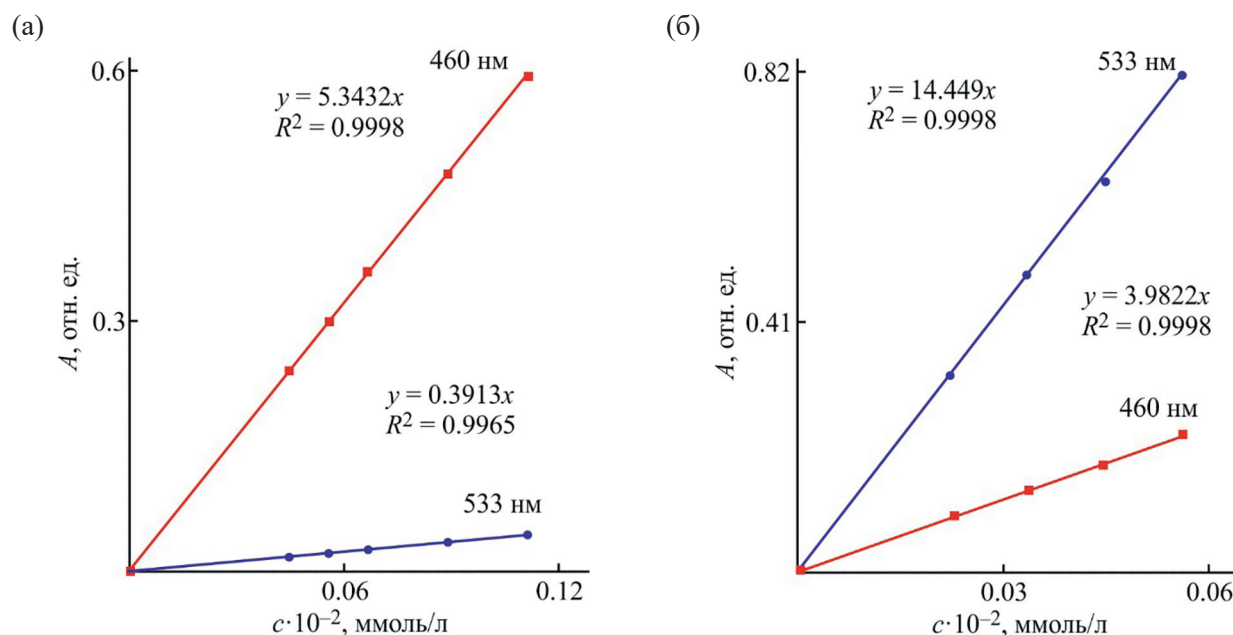


Рис. 1. Зависимость оптической плотности сернокислотных растворов от концентрации гомополидифенилоксидифталида (а) и ПАФ9 (б) при 460 и 533 нм ($l = 0.501$ см).

Таблица 2. Молярные коэффициенты экстинкции полидифенилоксидифталида (гомополидифенилоксидифталида) и полидифенилоксидифталида ПАФ9.

ПАФ	ε , л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹	
	λ_1 , 460 нм	λ_2 , 533 нм
Гомополидифенил оксидифталид [28]	10670±50	780±10
ПАФ9	7960±10	28840±120

хромофоров их α -фталидных групп состоит из трех максимумов, как явных (основной максимум), так и проявляющихся в виде плеча: один в коротковолновой, а другой – в длинноволновой области (рис. 2а). Положение максимумов поглощения, проявляющихся в виде плеча, можно установить применением производной спектрофотометрии (рис. 2б).

Для полиариленфталидов, в составе которых высоко содержание дифталидных групп ($q/p \leq 2$) основной максимум регистрируется при 527 нм, с увеличением q/p смещается в область более длинных волн и в спектре полиариленфталида ПАФ9 ($p:q = 0:1$), фиксируется уже при 533 нм (рис. 3а). В спектре полиариленфталида ПАФ1 ($p:q = 1:0$), в

p -звеньях которого регулярно чередуются ариленфталидные (α) и арилендифталидные (β - и γ -) группы в соотношении 1:1, присутствует уже два явных максимума: при 536 и 486 нм.

На спектрах полиариленфталидов и их вторых производных (рис. 2б) видно, что с увеличением q/p возрастает интенсивность поглощения в длинноволновой области. В случае полиариленфталида ПАФ1 оптическая плотность длинноволнового максимума даже больше, чем оптическая плотность основного максимума. Заметно отличается спектр полиариленфталида ПАФ1 и по интенсивности поглощения коротковолнового максимума. Данная полоса поглощения (480 нм) в спектре полиариленфталида ПАФ1 близка к главной полосе поглощения хромофоров β - и γ -фталидных групп.

В гомополидифенилоксидифталиде [23], в макроцепях которого с дифенилоксидными фрагментами основной цепи чередуются только дифталидные (β - и γ -) группы (отсутствуют α -фталидные группы), главный максимум регистрируется при 460 нм (рис. 3а). В эквимольной смеси гомополимеров полидифенилоксидифталида и полиариленфталида ПАФ9 основной максимум поглощения дифталидных β - и γ -групп гомополидифенилоксидифталида

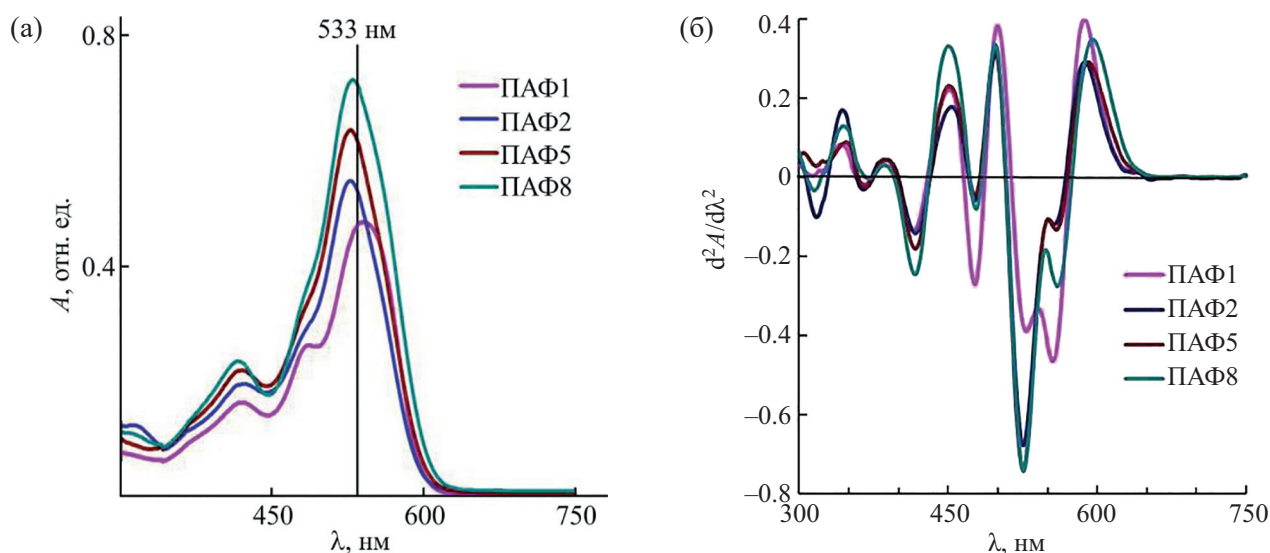


Рис. 2. Электронные спектры поглощения сернокислотных растворов с концентрацией $(1.51\text{--}1.53) \cdot 10^{-2}$ г/л полиарилефталидов (а) и вторые производные спектров (б).

смещается в область более длинных волн, максимум поглощения α -фталидных групп полиарилефталидов ПАФ9, напротив, претерпевает гипсохромный сдвиг. Это означает, что основные максимумы двух типов фталидных групп, фиксируемые в смеси гомопо-

лимеров, воссоздают их положение в сополимерах ПАФ2–ПАФ8.

На вторых производных спектров полосы поглощения гомополидифенилоксидифталидов и смеси накладываются друг на друга на участке от 477 до

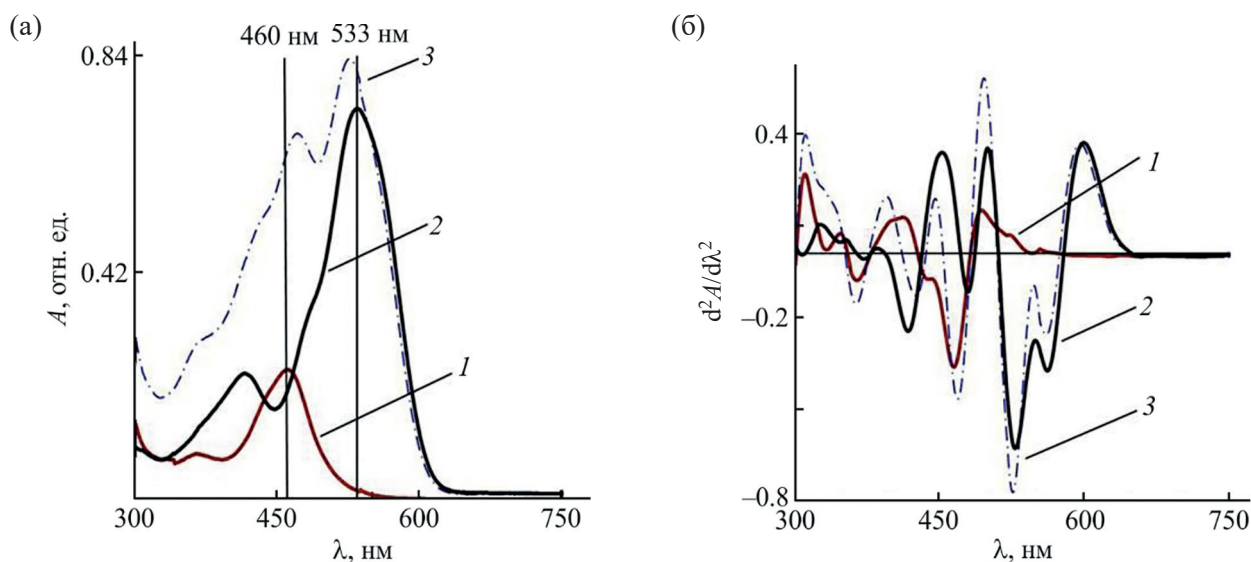


Рис. 3. Электронные спектры поглощения (а) сернокислотных растворов с концентрацией $(1.51\text{--}1.53) \cdot 10^{-2}$ г/л гомополидифенилоксидифталидов (1), гомополидифенилоксидифталидов ПАФ-9 (2), их эквимольной смеси (3) и вторые производные спектров (б).

490 нм (рис. 3б). Середина этого отрезка полосы составляет 483.5 нм, т. е. приближается к максимуму, наблюдаемому в коротковолновой области в спектре полиариленфталида ПАФ1. Отсюда следует, что данный максимум обусловлен поглощением α -фталидных групп, связанных с β - и γ -группами.

Спектры сополимеров всех исследуемых полиариленфталидов с метилметакрилатом (исключение СМ1) схожи со спектрами исходных полиариленфталидов, но с увеличением q/p интенсивность поглощения в длинноволновой области в спектрах сополимеров возрастает заметно сильнее (рис. 4).

Иная картина наблюдается для сополимеров сополиариленфталидов со стиролом. В ходе полимеризации стиролсодержащие реакционные смеси в зависимости от состава полиариленфталида либо остаются гомогенными, как в случае с метилметакрилатом, либо расслаиваются на две жидкие фазы, из которых выделены сополимеры фракций А и Б. Гомогенными в течение всего процесса остаются системы с полиариленфталидами ПАФ1 ($p:q = 1:0$), ПАФ3 ($q/p = 0.25$), ПАФ6 ($q/p = 2$) и ПАФ7 ($q/p = 4$), в присутствии остальных полиариленфталидов образуются двухфазные системы.

В спектрах всех сополимеров основной максимум поглощения α -групп во фталидных фрагментах цепи

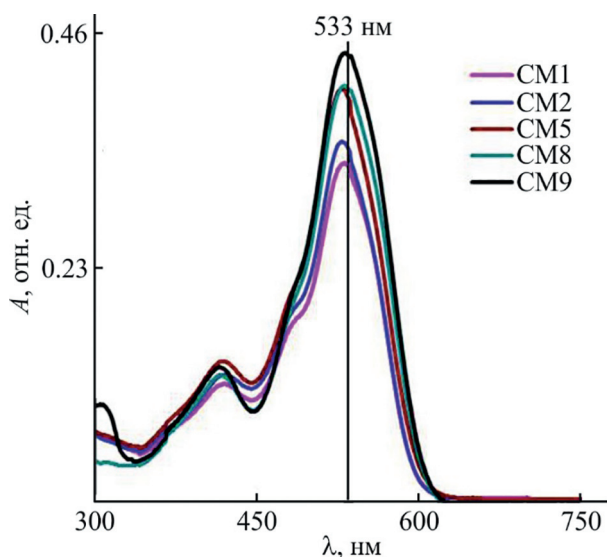


Рис. 4. Спектры поглощения сернокислотных растворов ($c = 8.32 \cdot 10^{-2}$ г/л) сополимеров сополиариленфталидов с метилметакрилатом.

смещается на 7–10 нм в область меньших длин волн, что вероятно, обусловлено наличием π -электронов в структуре полиариленфталида и винилового мономера (рис. 5).

В ряду сополимерных фракций А минимальное поглощение α -групп фиксируется в спектре сополимера СП9А, хотя в макроцепях исходного полиариленфталида ПАФ9 ($p:q = 0:1$) присутствуют только одиночные (α) и отсутствуют β - и γ -группы

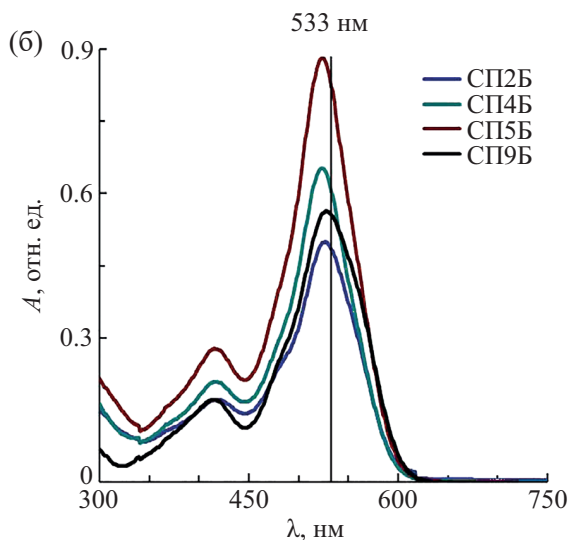
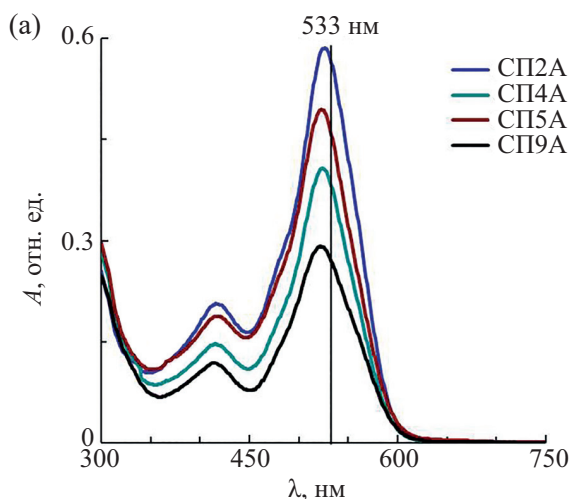


Рис. 5. Электронные спектры поглощения арилфталид-стирольных сополимеров фракций А (а) ($c = 13.00 \cdot 10^{-2}$ г/л) и фракций Б (б) ($3.25 \cdot 10^{-2}$ г/л, для сополимера СП9Б $c = 1.63 \cdot 10^{-2}$ г/л).

(рис. 5а). Напротив, в ряду сополимерных фракций Б максимальная оптическая плотность полосы поглощения α -групп регистрируется именно в спектре сополимера СП9Б (рис. 5б). Преобладание в составе исходных полиариленфталидов дифталидных групп ($q/p \leq 0.25$) приводит к синтезу сополимеров СП2А и СП4А, для которых наблюдается тенденция роста интенсивности поглощения α -групп по мере повышения содержания дифталидных групп. В случае фракций Б этих же сополимеров отмечается обратная закономерность – минимально поглощение α -групп в спектре сополимера СП2Б.

Для сополимеров со стиролом, формирующихся в гомогенных условиях, как и для сополимеров с метилметакрилатом, наименьшая оптическая плотность в случае сополимера СП1, полученного в присутствии полиариленфталидов ПАФ1, в макроцепях которого отсутствуют q -звенья.

Из результатов фотометрического исследования сернокислотных растворов полиариленфталидов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом можно сделать два вывода. Во-первых, полученные данные указывают на зависимость состава сополимеров от микроструктуры полиариленфталидов – соотношения в макромолекулярном звене одиночных и дифталидных групп, т. е. величины $\alpha/(\beta + \gamma)$. Во-вторых, из закономерностей, наблюдаемых в спектрах сополимеров со стиролом, следует, что термически менее устойчивые блоки p формируют фракцию А, а более термостойкие блоки q – фракцию Б. Такое заключение ранее было сформулировано на основе анализа конверсии стирола, выхода сополимеров, их молекулярно-массовых характеристик и морфологической структуры [31].

Ранее нами при исследовании полиариленфталидов ПАФ1–ПАФ8 методом спектроскопии ЯМР было обнаружено, что их состав не соответствует составу исходной мономерной смеси [30]. Вследствие расщепления дифталидных групп в ходе поликонденсации в синтезированных полиариленфталидов содержание β - и γ -фталидных групп всегда ниже. Подобная трансформация дифталидных групп наблюдается и в ходе термической сополимеризации полиариленфталидов с метилметакрилатом и стиролом.

Результаты исследования структуры полиариленфталидов фотометрическим методом согласуются с

данными, полученными из спектров ЯМР: в макромолекулярном звене полиариленфталидов ПАФ1–ПАФ8 величины $\alpha/(\beta + \gamma)$ выше, чем их значения, рассчитанные исходя из состава мономерных смесей, использованных при синтезе (рис. 6).

Величины $\alpha/(\beta + \gamma)$ для сополимеров с метилметакрилатом, во фталидных фрагментах которых $0.1 \leq q/p \leq 2$, незначительно отличаются от таковой в самих полиариленфталидов. Увеличение содержания q -звеньев ($q/p \geq 4$) приводит к резкому росту $\alpha/(\beta + \gamma)$, что обусловлено высоким содержанием α -групп уже в исходных полиариленфталидов. Во фталидных фрагментах всех фракций А сополимеров со стиролом величины $\alpha/(\beta + \gamma)$ меньше, чем в самих полиариленфталидов. Для фракций Б наблюдается обратная зависимость: $\alpha/(\beta + \gamma)$ значительно выше, чем в полиариленфталидов, и монотонно возрастают с увеличением содержания q -звеньев. Такая же закономерность, но менее выраженная, наблюдается в ряду сополимеров, формирующихся в гомофазных системах.

Согласно результатам фотометрического исследования, в макромолекулярном звене сополимера с метилметакрилатом на 1 моль фталидного звена приходится ~20–26 моль звеньев метилметакрилата

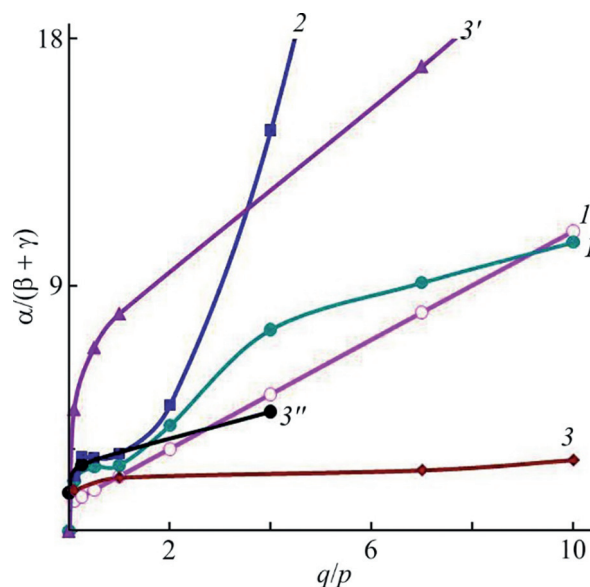


Рис. 6. Зависимость величины $\alpha/(\beta + \gamma)$ от q/p в сополиариленфталидов, экспериментальная (1) и расчетная (1'), в сополимерах с метилметакрилатом (2) и со стиролом фракций А (3), фракций Б (3') и гомофазных систем (3'').

(рис. 7а). В случае сополимеров со стиролом аналогичный состав имеют лишь сополимеры, которые, как и в реакциях с метилметакрилатом, формируются в гомофазных условиях: на один моль фталидного звена приходится ~15–21 моль стирольных звеньев (рис. 7б).

Для сополимеров со стиролом в ряду фракций А высоким содержанием стирольных звеньев отличаются сополимеры СП9А и СП10А, полученные в присутствии полиариленфталида с наибольшей величиной $\alpha/(\beta + \gamma)$. Однако состав фракций Б этих

же сополимеров (~4 моль стирольных звеньев на 1 моль фталидного фрагмента) практически не отличается от состава других сополимеров фракций Б.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что фотометрический метод можно успешно применять не только для установления структуры сополиариленфталидов, но и состава их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом. Более того, на основе полученных экспериментальных данных можно выбрать конкретную структуру полиариленфталида для получения арилфталидметилметакрилатного или арилфталидстирольного сополимера заданного состава, не применяя расчетные методы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Метилметакрилат и стирол (Acros Organics) очищали от ингибитора на колонке с окисью алюминия с последующей двукратной перегонкой в вакууме, использовали фракцию с т. кип. $46 \pm 1^\circ\text{C}$ (32 мм рт. ст.) и $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (25 мм рт. ст.) соответственно.

Синтез полиариленфталидов ПАФ1–ПАФ9 [30].

Сополиариленфталиды ПАФ1–ПАФ9 получали по общей методике (в качестве примера описан синтез сополимера ПАФ5). В подключенную к аргонной линии трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и воздушным холодильником со счетчиком пузырьков, загружали 0.63565 г (1.055 ммоль) 3,3'-бис(4-феноксифенил)-3,3'-дифталида, 0.17955 г дифенилоксида (1.055 ммоль), 1.06185 г (2.110 ммоль) дихлорангидрида 4,4'-бис(2-карбоксибензоил)-дифенилоксида и 4.5 мл нитробензола. Реакционную смесь при перемешивании нагревали до 70°C и вносили 0.027 мл (0.21 ммоль) SbCl_5 , после чего перемешивание продолжали при постоянном токе аргона в течение 12 ч (при 70°C). По окончании синтеза в реакционную массу добавляли сначала 2 мл ДМФА, затем 15 мл хлороформа, перемешивали и выливали в 5-кратный избыток спирта. Высаженный полимер отфильтровывали, промывали спиртом и сушили при 100°C до постоянной массы.

Синтез сополимеров метилметакрилата и стирола с полиариленфталидами. Сополимеры ПАФ1–ПАФ9 с метилметакрилатом получены реакцией термической сополимеризации (120°C) по схеме, аналогичной синтезу арилфталидстироль-

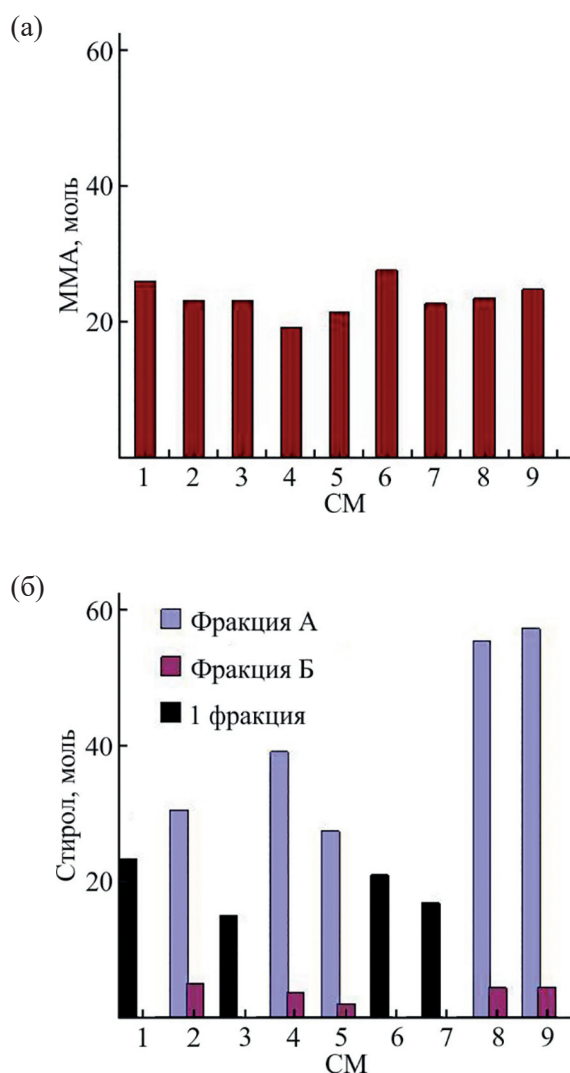


Рис. 7. Состав сополимеров сополиариленфталидов с метилметакрилатом (а) и стиролом (б) (содержание звеньев винилового мономера в расчете на 1 моль фталидного звена).

ных сополимеров [31]. Полимеризацию реакционной смеси, состоящей из метилметакрилата (900 мг) и полиарилефталата (100 мг), растворенного в циклогексаноне (3 мл), проводили в течение 7 ч при $120 \pm 0.05^\circ\text{C}$ в запаянных вакуумированных ампулах. Все реакционные смеси с метилметакрилатом вне зависимости от состава исходных полиарилефталатов ПАФ1–ПАФ9 в течение всего процесса остаются гомогенными. Сополимеры стирола, состоящие из двух несмешивающихся фракций, разделяли декантацией, обе фракции по отдельности высаживали в метанол, все осадки выделяли фильтрованием через мембранные фильтры Nylon 66 Membranes ($0.45 \text{ мкм} \times 47 \text{ мм}$), промывали на фильтре метанолом, сушили до постоянной массы.

Фотометрия сернокислотных растворов.

Электронные спектры сернокислотных (H_2SO_4 , 94%, ОСЧ) растворов полиарилефталатов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом регистрировали в кварцевой кювете толщиной 0.501 см на спектрофотометре UVmini-1240 Shimadzu (Япония). 1.2 мг полиарилефталата растворяли в 4 мл H_2SO_4 , из полученного раствора через 8 ч отбирали аликвоту 0.4 мл и разбавляли до 1 мл. Аналогично готовили растворы для анализа сополимеров с метилметакрилатом: навеску сополимера 1.5 мг растворяли в 2 мл H_2SO_4 , также через 8 ч, отбирали 0.4 мл раствора и разбавляли до 1 мл концентрированной серной кислотой. В случае арилфталатистирольных сополимеров 1.5 мг сополимера растворяли в 4 мл хлороформа, через 2 ч добавляли 4 мл серной кислоты. После полной диффузии ионизированной формы сополимера в слой серной кислоты (36 ч), о чем свидетельствует обесцвечивание органического слоя, из сернокислотных растворов отбирали аликвоты: 0.4 мл – сополимеры фракций А и сополимеры, формирующиеся в гомогенных системах, 0.1 мл – сополимеры фракций Б, и разбавляли до 1 мл H_2SO_4 .

Спектры полиарилефталатов регистрировали для сернокислотных растворов с концентрацией $(1.51\text{--}1.53) \cdot 10^{-2} \text{ г/л}$, для растворов сополимеров с метилметакрилатом – с концентрацией $8.32 \cdot 10^{-2} \text{ г/л}$. Концентрация растворов арилфталатистирольных сополимеров составляла $13.00 \cdot 10^{-2}$ для фракций А и сополимеров гомогенных систем и $3.25 \cdot 10^{-2} \text{ г/л}$ для сополимеров фракций Б.

Определение состава полиарилефталатов и их сополимеров с метилметакрилатом и стиролом.

Из калибровочных зависимостей (рис. 1) найдены коэффициенты экстинкции (табл. 2), которые были использованы в уравнении Бугера–Ламберта–Бера при расчете состава сополимеров ПАФ1–ПАФ8, СМ1–СМ9 и СП1–СП9.

В соответствии с законом Бугера–Ламберта–Бера для λ_1 и λ_2 справедливы уравнения (1) и (2) соответственно:

$$A_1 = c_{\text{ФТ-ФТ}} \varepsilon_{\text{ФТ-ФТ}} l_{(460 \text{ нм})} + c_{\text{ФТ}} \varepsilon_{\text{ФТ}} l_{(460 \text{ нм})}, \quad (1)$$

$$A_2 = c_{\text{ФТ-ФТ}} \varepsilon_{\text{ФТ-ФТ}} l_{(533 \text{ нм})} + c_{\text{ФТ}} \varepsilon_{\text{ФТ}} l_{(533 \text{ нм})}, \quad (2)$$

где $c_{\text{ФТ-ФТ}}$ и $c_{\text{ФТ}}$ – мольные концентрации дифенилоксидифталидных и дифенилоксидфталидных фрагментов цепи; $\varepsilon_{\text{ФТ-ФТ}}$ и $\varepsilon_{\text{ФТ}}$ – молярные коэффициенты экстинкции гомополидифенилоксидифталата и ПАФ9; l – толщина кюветы (0.501 см); A_1 и A_2 – величины оптической плотности растворов сополимеров ПАФ1–ПАФ9, СМ1–СМ9 и СП1–СП9 при λ_1 и λ_2 . Решение системы уравнений находили в матричном виде, используя оператор $\text{lsolve}(A, B)$ программы Mathcad:

$$B := CX, \\ C := \begin{pmatrix} \varepsilon_{\text{ФТ-ФТ}(1)} & \varepsilon_{\text{ФТ}(1)} \\ \varepsilon_{\text{ФТ-ФТ}(2)} & \varepsilon_{\text{ФТ}(2)} \end{pmatrix}, \quad B := \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \end{pmatrix}.$$

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юмагулова Роза Хайбулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3596-1875>

Янгиров Тагир Айратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7267-9716>

Аюпова Альфия Равкатовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0479-4250>

Крайкин Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8826-8885>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-13-20024) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии

Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кромптон Т. Анализ пластиков. М.: Мир, 1988. 679 с.
2. Meehan E.J. // J. Polym. Sci. 1946. Vol. 1. N 3. P. 175. doi 10.1002/pol.1946.120010305
3. Gallo B.M., Russo S. // J. Macromol. Sci. (A). 1974. Vol. 8. N 3. P. 521. doi 10.1080/00222337408065847
4. Vala M.T., Haebig J., Rice S.A. // J. Chem. Phys. 1965. Vol. 43. N 3. P. 886. doi 10.1063/1.1696866
5. O'Driscoll K.F., Wertz W., Husar A. // J. Polym. Sci. (A). 1967. Vol. 1. N 5. P. 2159. doi 10.1002/pol.1967.150050831
6. Stützel B., Miyamoto T., Cantow H.-J. // Polym. J. 1976. Vol. 8. N 3. P. 247. doi 10.1295/polymj.8.247
7. Garcia-Rubio L.H. // J. Appl. Polym. Sci. 1982. Vol. 27. N 6. P. 2043. doi 10.1002/app.1982.070270617
8. Tobolsky A.V., Eisenberg A., O'Driscoll K.F. // Anal. Chem. 1959. Vol. 31. N 2. P. 203. doi 10.1021/ac60146a013
9. Тюрина Т.Г., Дмитрук Т.В., Зайцева В.В. // Высокомогл. соед. (Б). 1996. Т. 38. Вып. 8. С. 1435; Tyurina T.G., Dmitruk T.V., Zaitseva V.V. // Polym. Sci. (B). 1996. Vol. 38. N 7–8. P. 329.
10. Ramelow U., Baysal B.M. // J. Appl. Polym. Sci. 1986. Vol. 32. N 7. P. 5865. doi 10.1002/app.1986.070320718
11. Noël C., Monnerie L. // Polym. J. 1976. Vol. 8. N 4. P. 319. doi 10.1295/polymj.8.319
12. Melville H.W., Valentine L. // Trans. Faraday Soc. 1955. Vol. 51. P. 1474. doi 10.1039/TF9555101474
13. Scares B.G., de Souza Gomes A. // Polym. Bull. 1988. Vol. 20. N 6. P. 543. doi 10.1007/BF00263670
14. Kern W., Brawn D. // Macromol. Chem. 1958. Vol. 27. N 1. P. 23. doi 10.1002/macp.1958.020270102
15. Kämmerer H., Sextro G., Seyed-Mozaffari A. // J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 1976. Vol. 14. N 3. P. 609. doi 10.1002/pol.1976.170140310
16. Newell J.E. // Anal. Chem. 1951. Vol. 23. N 3. P. 445. doi 10.1021/ac60051a015
17. Garcia-Rubio L.H., Ro N. // Can. J. Chem. 1985. Vol. 63. N 1. P. 253. doi 10.1139/v85-042
18. Rao K.C., Rao K.S.V.K., Mallikarjuna N.N., Naidu B.V.K., Aminabhavi T.M. // J. Appl. Polym. Sci. 2005. Vol. 95. N 6. P. 1481. doi 10.1002/app.21397
19. Shah B.S., Patel M.B., Patel R.M. // Int. J. Polym. Mater. 2004. Vol. 53. N 7. P. 609. doi 10.1080/00914030490461720
20. Patel M.G., Patel H.J., Patel J.R., Patel K.H., Patel R.M. // Int. J. Polym. Mater. 2007. Vol. 57. N 2. P. 165. doi 10.1080/00914030701486179
21. Song L., Sun H., Chen X., Han X., Liu H. // Soft Matter. 2015. Vol. 11. N 24. P. 4830. doi 10.1039/C5SM00859J
22. Круглова Н.А., Савинова И.В. // Высокомогл. соед. (А). 1979. Т. 21. Вып. 2. С. 282; Kruglova N.A., Savinova I.V. // Polym. Sci. USSR. 1979. Vol. 21. N 2. P. 308. doi 10.1016/0032-3950(79)90246-6
23. Melad O., Esleem M. // Open J. Org. Polym. Mat. 2015. Vol. 5. N 2. P. 31. doi 10.4236/ojopm.2015.52003
24. Del Valle M.A., Motheo A., Ramirez A.M.R. // J. Chil. Chem. Soc. 2019. Vol. 64. N 3. P. 4553.
25. Bojinov V.B., Simeonov D.B. // J. Photochem. Photobiol. (A), 2006. Vol. 180. N 1–2. P. 205. doi 10.1016/j.jphotochem.2005.10.018
26. Крайкин В.А., Гилева Н.Г., Седова Э.А., Кузнецов С.И., Фатыхов А.А., Мусина З.Н., Салазкин С.Н. // Высокомогл. соед. (А). 2004. Т. 46. Вып. 10. С. 1686; Kraikin V.A., Gileva N.G., Sedova E.A., Kuznetsov S.I., Fatykhov A.A., Musina Z.N., Salazkin S.N. // Polym. Sci. (A). 2004. Vol. 46. N 10. P. 1027.
27. Крайкин В.А., Лебедев Ю.А., Седова Э.А., Сахипова И.И., Салазкин С.Н. // Докл. АН. 2011. Т. 437. Вып. 6. С. 772; Kraikin V.A., Lebedev Yu.A., Sedova E.A., Sakhipova I.I., Salazkin S.N. // Doklady Chem. 2011. Vol. 437. N 2. P. 124. doi 10.1134/S0012500811040112
28. Yangirov T.A., Yumagulova R.Kh., Ayupova A.R., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. Suppl. 1. P. S334. doi 10.1134/S1070363223140347
29. Аюпова А.Р., Янгиров Т.А., Абдуллин Б.М., Юмагулова Р.Х., Фатыхов А.А., Крайкин В.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. Вып. 9. С. 1804; Ayupova A.R., Yangirov T.A., Abdullin B.M., Yumagulova R.Kh., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 9. P. 1804. doi 10.1007/s11172-021-3286-0
30. Янгиров Т.А., Абдуллин Б.М., Фатыхов А.А., Захарова Е.М., Салазкин С.Н., Крайкин В.А. // Высокомогл. соед. (Б). 2021. Т. 63. Вып. 1. С. 16; Yangirov T.A., Abdullin B.M., Fatykhov A.A., Zakharova E.M., Salazkin S.N., Kraikin V.A. // Polym. Sci. (B). 2021. Vol. 63. N 1. P. 13. doi 10.1134/S1560090421010085
31. Аюпова А.Р., Янгиров Т.А., Юмагулова Р.Х., Фатыхов А.А., Крайкин В.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 6. С. 915; Ayupova A.R., Yangirov T.A., Yumagulova R.Kh., Fatykhov A.A., Kraikin V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 6. P. 996. doi 10.1134/S1070363222060111

Spectrophotometric Analysis of Copolyarylene Phthalides and Their Copolymers with Methyl Methacrylate and Styrene

R. Kh. Yumagulova^{1,*}, T. A. Yangirov¹, A. R. Ayupova¹, and V. A. Kraikin¹

¹ *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: jmagulova@anrb.ru*

Received August 4, 2024; revised September 2, 2024; accepted September 5, 2024

Sulfuric acid solutions of copolyarylene phthalides of the diphenyloxy series and their copolymers with methyl methacrylate and styrene were studied by the photometric method. According to spectral data, regardless of the ratio of single (α) and double ($\beta + \gamma$) phthalide groups in the macrochains of copolyarylene phthalides in their copolymers with methyl methacrylate, there are ~20–26 mol of MMA per 1 mol of phthalide units. The structure of copolyarylene phthalides is a determining factor in the formation of copolymers with styrene, in which either styrene units or phthalide fragments predominate (~15–40 and ~2–5 mol of styrene per mole of phthalide unit).

Keywords: polyarylene phthalide diphtalides, methyl methacrylate, styrene, sulfuric acid solutions, spectrophotometry

ГЕТЕРОЯДЕРНЫЕ ГЛИЦИНАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Fe(II), Fe(III) И Co(II), ИХ МОДЕЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ

© 2024 г. Г. Б. Бобоназарзода^{1,*}

¹ Научно-исследовательский институт Таджикского национального университета,
Душанбе, 734025 Таджикистан
*e-mail: eshova81@mail.ru

Поступило в редакцию 25 июля 2024 г.

После доработки 28 августа 2024 г.

Принято к печати 3 сентября 2024 г.

Методом окислительного потенциала Кларка–Никольского при температуре 298.15 К, ионной силе раствора $[Na(H)ClO_4]$ $I = 1.0$ моль/л изучена система Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O. Установлено формирование в системе моноядерных и гетероядерных соединений различного состава: $[FeHL(H_2O)_5]^{3+}$, $[Fe(HL)_2(H_2O)_4]^{3+}$, $[Fe(HL)(OH)(H_2O)_4]^{2+}$, $[CoL(H_2O)_5]^+$, $[Fe^{III}Co^{II}L(H_2O)_{11}]^{4+}$, $[Fe^{III}Co^{II}(L)_2(H_2O)_{10}]^{3+}$, $[FeL(H_2O)_5]^+$, $[Fe(HL)_2(H_2O)_4]^{2+}$, $[Fe(HL)(OH)(H_2O)_4]^+$ и $[Fe(HL)(OH)_2(H_2O)_3]^0$. Методом итерации окислительной функции Юсупова рассчитаны устойчивость и модельные параметры координационных соединений, построены их диаграммы распределения координационных соединений. Установлено, что гетероядерный комплекс $[Fe^{III}Co^{II}L(H_2O)_{11}]^{4+}$ является наиболее устойчивым, со степенью накопления 99.50%, существует до pH = 9.5.

Ключевые слова: окислительная функция, железо(II), железо(III), кобальт(II), глицин, комплексы, устойчивость, степень накопления

DOI: 10.31857/S0044460X24060092, **EDN:** EYPXZF

ВВЕДЕНИЕ

Координационные соединения – один из важнейших классов в неорганической химии. Это связано с тем, что многие комплексные соединения играют важную роль в биохимии (гемоглобин, хлорофилл, большое число ферментов, витаминов), в химической технологии (комплексонаты металлов, комплексо-катализаторы). В настоящей работе исследуется процесс образования комплексных соединений ионов Fe(II), Fe(III) и Co(II) с аминокислотой (глицин). Металлы переменной валентности, в том числе Fe(II) и Fe(III), образуют с различными органическими лигандами координационные соединения с уникальными свойствами. Прежде всего, это биологически активные соединения, которые могут быть основой лекарственных препаратов, микроудобрений-доноров жизненно важных макро- и микроэлементов. Наиболее важными являются

комплексы железа(II) и железа(III), входящие в состав сложных ферментов [1, 2].

Глицинатные комплексы железа(II), железа(III) и кобальта(II) представляют наибольший теоретический и практический интерес, так как для всех живых систем они являются донорами микроэлементов («металлов жизни») и органического лиганда. Кроме того, изучение процессов образования комплексов биометаллов, а также природы связи металл–лиганд развивают представления о фундаментальных основах всех направлений химической науки, помогает установить неизвестные ранее их свойства и аспекты применения [3, 4].

Спектрофотометрическим методом [5] изучена константа образования комплекса железа(III) с глициновым лигандом (Gly) в кислой среде (0.2 М. HNO₃, $I = 0.2$ М. при 28±1°C), при этом в качестве индикаторной реакции использовали

конкурирующую цветовую реакцию между Fe(III) и SCN^- . В указанных условиях Fe(III) образует комплексы состава 1:1, $[\text{Fe}(\text{SCN})]^{2+}$ и $[\text{Fe}(\text{Gly})]^{2+}$, с обоими этими лигандами.

В работе [6] указано, что комплексообразование между ионом железа(III) и глицином было изучено с помощью спектрофотометрических измерений и измерения ЭДС стеклянным электродом в среде 0.5 М. NaNO_3 при ~25 константах стабильности железа(III). Гидролитические соединения были определены в отдельных экспериментах и использованы при анализе системы железо(III)–глицин. Экспериментальные данные были объяснены образованием следующих комплексов: $[\text{FeGly}]^{2+}$ ($\lg\beta = 8.57 \pm 0.01$), $[\text{FeHGly}]^{3+}$ ($\lg\beta = 11.33 \pm 0.02$), $[\text{Fe}_2(\text{OH})_2\text{Gly}]^{2+}$ ($\lg\beta = 12.32 \pm 0.08$). Установлено, что константы устойчивости чистых гидролитических комплексов железа составляют: $\lg\beta = -2.58 \pm 0.03$ для $[\text{FeOH}]^{2+}$, $\lg\beta = -6.36 \pm 0.05$ для $[\text{Fe}(\text{OH})_2]$, $\lg\beta = -3.15 \pm 0.02$ для $[\text{Fe}_2(\text{OH})_2]$.

Методом дифференциальной импульсной катодной вольтамперометрии (DPCV) для системы железо(III)–глицин в водном растворе ($I = 0.6$ моль/л в NaClO_4 при $25 \pm 1^\circ\text{C}$) обнаружено, что константы стабильности комплексов железа(III) $[\text{Fe}(\text{Gly})_2]^+$ и $\text{Fe}(\text{Gly})_3$ составляют $\lg\beta_2 = 16.83 \pm 0.47$ и $\lg\beta_3 = 18.64 \pm 0.70$ соответственно[7].

В работе [8] указано, что при ионной силе 1.0 моль/л и температуре 25°C образуются глицинатные комплексы трехвалентного железа следующего состава: $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)]^{3+}$ ($\lg\beta = 1.47$), $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)_2]^{3+}$ ($\lg\beta = 3.49$), $[\text{Fe}(\text{HL}^\pm)_3]^{3+}$ ($\lg\beta = 0.32$).

В работе [9] для системы Fe(II)–Fe(III)–глицин– $\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4\text{--H}_2\text{O}$ при 298.16 К и в интервале pH = 0.5–8.0, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = 1 \cdot 10^{-3}$ и $c_{\text{Gly}} = 1 \cdot 10^{-3}$ моль/л показано образование глицинатных комплексов железа(II) и железа(III): $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{HL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HL})\text{L}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HL})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HL}) \times (\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^0$, $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{HL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$, $[\text{Fe}_2^{\text{III}}(\text{HL})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, а также гетеровалентного комплекса $[\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}(\text{HL})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})_6]^+$.

Целью настоящей работы является исследование гетероядерных глицинатных комплексов Fe(II), Fe(III) и Co(II), их модельных параметров в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly– H_2O при температуре 298.15 К, ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4]$ $I = 1.0$, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$ и $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Координационные соединения переходных металлов привлекают широкое внимание исследователей. Это связано с применением таких соединений в различных областях техники, науки, а также аграрной промышленности и медицины.

В настоящей работе методом окислительного потенциала Кларка–Никольского [13, 14] получены экспериментальные кривые зависимостей ЭДС системы от показателей концентрационных параметров. В качестве примера на рис. 1 приведена зависимость ЭДС (E , мВ) системы от pH среды.

Как видно из рисунка, ЭДС системы с увеличением pH уменьшается, согласно уравнению Нернста, это свидетельствует об образовании в растворе координационных соединений Fe(III). Этот процесс длится почти до pH = 5.0. Далее наклон кривой постепенно повышается. В соответствии с теорией оксидометрии, это связано с формированием комплексов Fe(II) и Co(II) или участием в процессах равновесия обеих форм образования гетероядерного комплексного соединения. Процесс комплексообразования протекает в очень широком интервале pH от 0.5 до 9.5. Далее, после pH 10, идет гидролиз Fe(III) с образованием осадка бурого цвета.

Согласно теории оксидометрии, последовательное формирование линейных участков с тангенсами углов наклона, равными 0, $-v$, $-2v$, $-3v$, $+v$, $-v$ и 0, свидетельствует о ступенчатом комплексообразовании Fe(III), Fe(II) и Co(II).

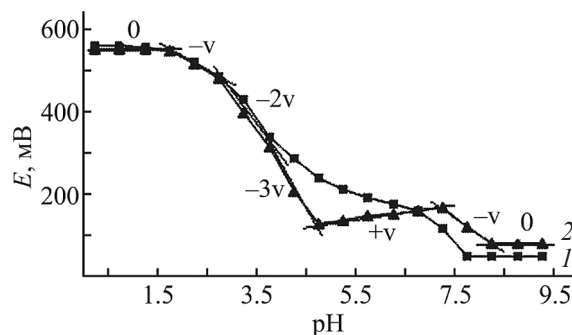


Рис. 1. Зависимость ЭДС системы от pH при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4]$ $I = 1.0$ моль/л. Концентрация, моль/л: 1 — $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$; 2 — $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Полный анализ экспериментальных зависимостей, их наклонов и первых производных окислительного потенциала от одного из концентрационных параметров при постоянстве всех остальных показал формирование в системе комплексов состава $[\text{FeHL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{CoL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$, $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$, $[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^{0+}$.

Равновесные концентрации металла окисленной и восстановленной формы с учетом констант образования гомо- и гетероядерных комплексов можно представить как:

$$c_{\text{ox}}/[\text{Fe}^{3+}] = \sum_{q=1}^q \sum_{j=0}^j \sum_{s=0}^s \sum_{l=0}^l \sum_{k=0}^k [qj\beta^{1/q} Q_{qj\text{slk}}^{(q-1)/q} \times [H_{b-n} L^{n-}]^{1/q} h^{-k/q} [M^{z+}]^{j/q}], \quad (1)$$

$$c_{\text{red}}/[\text{Fe}^{3+}] = \sum_{p=1}^p \sum_{j=0}^j \sum_{s=0}^s \sum_{l=0}^l \sum_{k=0}^k [pj\beta^{1/p} P_{pj\text{slk}}^{(p-1)/p} \times [H_{b-n} L^{n-}]^{1/p} h^{-k/p} [M^{(z-1)+}]^{j/p}]. \quad (2)$$

Из этих уравнений находим равновесные концентрации $[\text{Fe}(\text{III})]$ и $[\text{Fe}(\text{II})]$ и подставляем в уравнение Нернста, тогда общее уравнение окислительного потенциала системы примет следующий вид:

$$E = E_0 + \frac{v}{e} \lg \frac{c_{\text{ox}}}{c_{\text{red}}} + \frac{v}{e} \lg \sum_{q=1}^q \sum_{j=0}^j \sum_{s=0}^s \sum_{l=0}^l \sum_{k=0}^k [qj\beta^{1/q} Q_{qj\text{slk}}^{(q-1)/q} \times [H_{b-n} L^{n-}]^{1/q} n^{-k/q} [M^{z+}]^{j/q}] - \frac{v}{e} \lg \sum_{p=1}^p \sum_{j=0}^j \sum_{s=0}^s \sum_{l=0}^l \sum_{k=0}^k [pj\beta^{1/p} P_{pj\text{slk}}^{(p-1)/p} \times [H_{b-n} L^{n-}]^{1/p} n^{-k/p} [M^{(z-1)+}]^{j/p}]. \quad (3)$$

Здесь E – экспериментально измеренное значение ЭДС; E_0 – значение стандартной ЭДС; c_{red} – концентрация восстановленной формы металла; c_{ox} – концентрация окисленной формы металла; $Q_{qj\text{slk}}$ – константа устойчивости комплекса Fe(III) и $P_{pj\text{slk}}$ – константа устойчивости комплекса Fe(II); q – количество атомов Fe(III) во внутренней координационной сфере; p – количество атомов Fe(II); s – ступень протолитической диссоциации амина-

кислоты; l – количество глицинатных лигандов в комплексах Fe(III) и Fe(II); k – число гидроксильных групп во внутренней координированной сфере комплекса Fe(III) и Fe(II); h – концентрация ионов водорода; M – металл комплексообразователь; z – заряд металла или редокс-лиганда.

В общем, все указанные частицы составляют базисные параметры комплекса. Они значительно упрощают интерпретацию данных, составление химических моделей равновесий системы, по которым быстро и достоверно производятся все расчеты с помощью компьютерной программы.

Численные значения тангенсов угла наклона экспериментальных кривых зависимостей ЭДС системы от концентрационных параметров составили основу стехиометрической матрицы (математической модели) имеющихся в растворе равновесий (табл. 1, 2).

Полный анализ данных стехиометрической матрицы и установленных составов соединений показал формирование в изученной системе координационных соединений комплексов Fe(III) Fe(II) и Co(II).

Далее необходимо было определить константы образования формирующихся координационных соединений. Для этого использована окислительная функция Юсупова [12], теоретические и экспериментальные значения которой при последовательном

Таблица 1. Стехиометрическая матрица ионных равновесий образования комплексов Fe(III) и Co(II) в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 K и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4] I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л (L^- – анион глицина).

Состав комплекса	Наклон экспериментальных кривых зависимостей ЭДС от показателей концентрационных переменных				
	pH	pC _{ox}	pC _{red}	pC _{Co²⁺}	pC _{Gly}
Fe(H ₂ O) ₆ ³⁺	0	–v	–	–	0
[FeHL(H ₂ O) ₅] ³⁺	–v	–v	–	–	v
[Fe(HL) ₂ (H ₂ O) ₄] ³⁺	–2v	–v	–	–	2v
[Fe(HL)(OH)(H ₂ O) ₄] ²⁺	–2v	–v	–	–	v
[CoL(H ₂ O) ₅] ³⁺	–v	–	–	v	v
[Fe ^{III} Co ^{II} L(H ₂ O) ₁₁] ⁴⁺	–3v	–v	–	v	v
[Fe ^{III} Co ^{II} (L) ₂ (H ₂ O) ₁₀] ³⁺	–3v	–v	–	–	2v

Таблица 2. Стехиометрическая матрица ионных равновесий образования комплексов Fe(II) в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора [Na(H)ClO₄] $I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л (L^- – анион глицина).

Состав комплексов	Наклон экспериментальных кривых зависимостей ЭДС от показателей концентрационных переменных				
	pH	pC_{ox}	pC_{red}	$pC_{\text{Co}^{2+}}$	pC_{Gly}
Fe(H ₂ O) ₆ ²⁺	0	–	v	–	0
[FeL(H ₂ O) ₅] ⁺	–v	–		–	v
[Fe(HL) ₂ (H ₂ O) ₄] ²⁺	–2v	–	v	–	2v
[Fe(HL)(OH)(H ₂ O) ₄] ⁺	–2v	–	v	–	v
[Fe(HL)(OH) ₂ (H ₂ O) ₃] ⁰	–3v	–	v	–	v

приближении (итерации) позволяют определить истинные значения констант образования комплексов. Экспериментальная окислительная функция (f_3) вычисляется по экспериментально измеренным значениям ЭДС (E , мВ) от pH (рис. 1) при условии $c_{\text{ox}} < c_{\text{red}}$ или $c_{\text{ox}} > c_{\text{red}}$, (их неравенстве) согласно выражению (4):

$$f_3 = \frac{c_{\text{red}}}{c_{\text{ox}}} \exp(E - E_0) \frac{n}{v}. \quad (4)$$

Здесь $\exp$ – основание натурального логарифма, E – экспериментально измеренное значение ЭДС, E_0 – значение стандартной ЭДС, n – число электронов, участвующих в окислительно-восстановительной реакции, $v = 2.303RT/F$.

С учетом состава всех образующихся комплексов и их констант образования, а также существующего баланса равновесий системы, выведена теоретическая окислительная функция (f_T), которая имеет следующий вид:

$$f_T = (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2 + \beta_{001010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3) / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h^3). \quad (5)$$

Здесь h – концентрация ионов водорода; K_a – константа диссоциации глицина; c_a – общая концентрация

глицина; G_{02022} – равновесия концентрация координационного соединения; β – константа образования комплексов.

В общем, все указанные частицы составляют базисные параметры комплекса. Они значительно упрощают интерпретацию данных, составление химических моделей равновесий системы, по которым быстро и достоверно производятся все расчеты с помощью компьютерной программы. Мы осуществляли расчеты с использованием программы Excel [13].

Все величины из уравнения (6) вычислены по программе Excel до сокращенного вида (6). Численные значения окислительных функций представлены в табл. 3.

$$\begin{aligned} & \text{ОКРУГЛ}[\text{СУММПРОИЗВ}(J4+\$A\$45*\$L\$45*I4 \\ & +\$B\$45*\$L\$45*H4+\$C\$45*\$M\$45*H4 \\ & +\$K\$45*\$L\$45)*\$L\$45*I4]/[J4+\$Q\$52*\$L\$45*I4 \\ & +\$O\$45*\$L\$45*I4+\$P\$45*\$L\$45*H4 \\ & +\$Q\$45*\$M\$45*H4 \\ & +2*\text{КОРЕНЬ}(\$L\$52)*\text{КОРЕНЬ}(D4)*\$L\$45*I4 \\ & +2*\text{КОРЕНЬ}(\$N\$52)*\text{КОРЕНЬ}(D4)*\$M\$45*H4]. \quad (6) \end{aligned}$$

График зависимости логарифма f_3 от pH представлен на рис. 2. Максимальное совпадение зависимостей логарифма теоретической и экспериментальной окислительной функции от pH свидетельствует о достоверности результатов.

В настоящей работе определены константы устойчивости образующихся координационных соединений, рассчитаны их мольные доли (степени накопления) и построены диаграммы распределения по шкале pH.

Для расчета мольных долей (степеней накопления) комплексов использовано известное уравнение (7):

$$N_i = n_i / \sum n_{ij}. \quad (7)$$

На основе равенства (7) степени накопления ($\alpha_{\text{компл}}$, %) комплексов можно записать в следующем виде:

$$\alpha_{\text{компл}} = c_{\text{компл}} / c_{\text{ox}} \quad \text{и} \quad \alpha_{iM^{z+}} = [M^{z+}] / c_{\text{ox}}, \quad (8)$$

$$\alpha_{\text{компл}} = c_{\text{компл}} / c_{\text{red}} \quad \text{и} \quad \alpha_{iM^{(z-1)+}} = [M^{(z-1)+}] / c_{\text{red}}. \quad (9)$$

Таблица 3. Значения ЭДС, экспериментальной (f_3), теоретической (f_T) окислительных функций, их логарифмов в зависимости от pH для системы Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора [Na(H)ClO₄] $I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$ и $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л, значение кажущейся стандартной ЭДС (E_0) равно 554 мВ.

pH	E , мВ	f_3	f_T	$\lg f_3$	$\lg f_T$
0.5	554	1	9.90E-01	0	–0.00
1.0	554	1	9.67E-01	0	–0.01
1.5	554	1	8.93E-01	0	–0.05
2.0	550	0.85	6.61E-01	–0.08	–0.17
2.5	518	0.24	2.51E-01	–0.61	–0.60
3.0	484	0.07	4.00E-02	–1.19	–1.39
3.5	400	0.002	4.05E-03	–2.61	–2.39
4.0	315	8.90E-05	3.08E-04	–4.05	–3.51
4.5	238	4.41E-06	1.78E-05	–5.35	–4.75
5.0	168	2.87E-07	1.00E-06	–6.54	–6.00
5.5	138	8.89E-08	1.25E-07	–7.05	–6.90
6.0	138	8.89E-08	5.28E-08	–7.05	–7.28
6.5	130	6.51E-08	3.98E-08	–7.19	–7.40
7.0	122	4.76E-08	3.63E-08	–7.32	–7.44
7.5	120	4.40E-08	3.52E-08	–7.36	–7.45
8.0	112	3.23E-08	3.49E-08	–7.49	–7.46
8.5	80	9.25E-09	3.48E-08	–8.03	–7.46
9.0	80	9.25E-09	3.47E-08	–8.03	–7.46
9.5	80	9.25E-09	3.47E-08	–8.03	–7.46

Здесь $c_{\text{компл}}$ – равновесная концентрация комплекса, $[M^{z+}]$ и $[M^{(z-1)+}]$ – равновесные концентрации свободных ионов металла, α_i – молярные доли равновесных форм компонентов реакций комплексообразования,

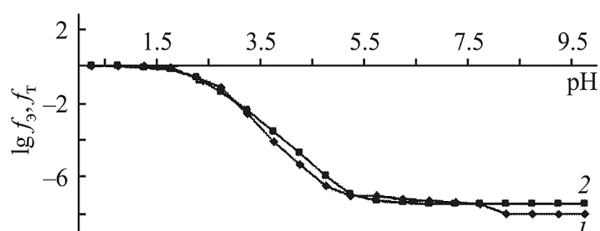


Рис. 2. Зависимости логарифмических значений экспериментальной f_3 (1) и теоретической f_T (2) окислительных функций от pH для системы Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора [Na(H)ClO₄] $I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

$c_{\text{ок}}$ и $c_{\text{ред}}$ – общие концентрации окисленной и восстановленной формы металла.

Аналогичным образом можно получить выражения для расчета молярных долей свободных частиц и координационных соединений (10–22):

$$\alpha_{\text{Fe(II)}} = h^5 / (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2), \quad (10)$$

$$\alpha_{[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+} = \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 / (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2), \quad (11)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}} = \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 / (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2), \quad (12)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^+} = \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 / (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2), \quad (13)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]_0} = \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2 / (h^5 + \beta_{100010} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + \beta_{100220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{100111} K_{a1} c_a h^3 + \beta_{100112} K_{a1} c_a h^2), \quad (14)$$

$$\alpha_{\text{Fe(III)}} = h^5 / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h), \quad (15)$$

$$\alpha_{[\text{FeHL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}} = \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h), \quad (16)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}} = \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h), \quad (17)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}} = \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h), \quad (18)$$

$$\alpha_{[\text{FeIII}(\text{CoIII}(\text{H}_2\text{O})_{11})]^{4+}} = 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 / (h^5 + \beta_{010110} K_{a1} c_a h^4 + \beta_{010220} K_{a1}^2 c_a^2 h^3 + \beta_{010111} K_{a1} c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1} K_{a2} c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2} G_{02022}^{1/2} K_{a1}^2 K_{a2}^2 c_a^2 h), \quad (19)$$

$$\alpha_{[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}} = 2\beta_{011220}^{1/2}G_{02022}^{1/2}K_{a1}^2K_{a2}^2c_a^2h/(h^5 + \beta_{010110}K_{a1}c_a h^4 + \beta_{010220}K_{a1}^2c_a^2h^3 + \beta_{010111}K_{a1}c_a h^3 + 2\beta_{011110}^{1/2}G_{02022}^{1/2}K_{a1}K_{a2}c_a h^3 + 2\beta_{011220}^{1/2}G_{02022}^{1/2}K_{a1}^2K_{a2}^2c_a^2h), \quad (20)$$

$$\alpha_{\text{Co(II)}} = h^5/(h^5 + \beta_{001010}K_{a1}K_{a2}c_a h^3), \quad (21)$$

$$\alpha_{[\text{CoL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+} = \beta_{001010}K_{a1}K_{a2}c_a h^3/(h^5 + \beta_{001010}K_{a1}K_{a2}c_a h^3). \quad (22)$$

Уравнения (10–22) позволили вычислить молярные доли свободных и связанных в комплексе ионов железа и кобальта, которые представлены в виде диаграмм распределения на рис. 3–5. Необходимо отметить, что диаграммы содержат распределение аквакомплексов Fe(III) $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, Co(II) $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (рис. 3, 4, кривая 1) и Fe(II) $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ (рис. 5, кривая 1).

Полученные экспериментальные результаты показывают, что в изученной системе при указанной температуре, ионной силе раствора и концентрационных параметрах на перхлоратном фоне образуются координационные соединения следующего состава: $[\text{FeHL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{CoL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$, $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\times\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$, $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$, $[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$, $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, $[\text{Fe}(\text{HL})\times(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^{0+}$.

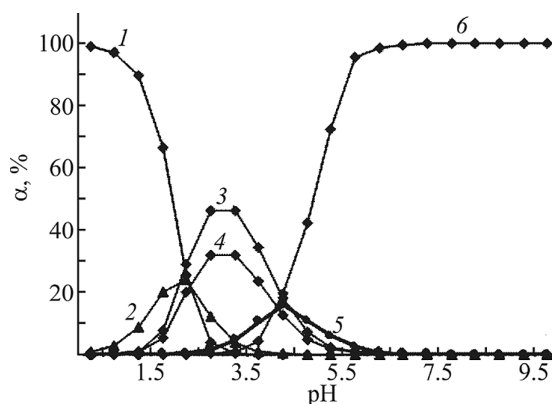


Рис. 3. Зависимость степени накопления комплексов Fe(III) от pH для системы Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4] I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л. 1 – $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, 2 – $[\text{FeHL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$, 3 – $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$, 4 – $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, 5 – $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$, 6 – $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$.

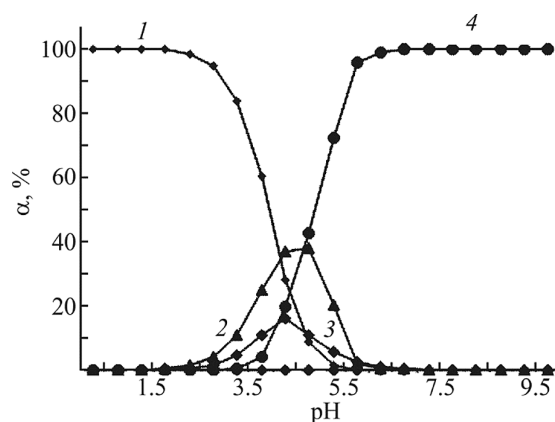


Рис. 4. Зависимость степени накопления комплексов Co(II) от pH для системы Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4] I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л. 1 – $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, 2 – $[\text{CoL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$, 3 – $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$, 4 – $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$.

Первый комплекс трехвалентного железа $[\text{FeHL}\times(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ начинает формироваться в кислой области и существует в интервале pH от 0.5 до 4.5. Константа его образования $\lg\beta_{010110} = 4.24$, максимальная степень накопления – 24.20% при pH = 2.5. При таких параметрах вести направленный синтез такого комплекса неэффективно.

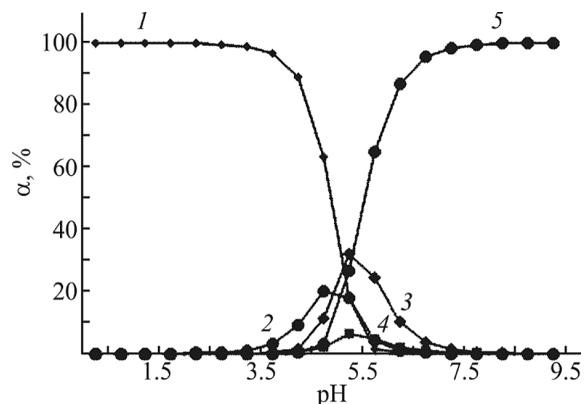


Рис. 5. Зависимость степени накопления комплексов Fe(II) от pH для системы Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4] I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л. 1 – $[\text{Fe}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, 2 – $[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$, 3 – $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$, 4 – $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, 5 – $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^{0+}$.

Второй комплекс образуется ступенчато вслед за первым и имеет состав $[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$, к центральному иону комплексообразователю присоединяются два лиганда. Он также имеет очень продолжительную область существования от pH 1.0 до 7.0 (6 единиц pH), константа его образования $\lg\beta_{010220} = 8.58$, он относительно первого комплекса прочнее, так как при присоединении двух лигандов вероятность образования прочных координационных соединений хелатного типа возрастает.

Максимальная степень накопления $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ незначительная и составляет 32.00% при pH = 3.0. Из всех образующихся координационных соединений его константа образования минимальная ($\lg\beta_{010110} = 1.66$), при выделении этого комплекса из раствора в твердом виде выход продукта будет незначительным.

Гетероядерное координационное соединение состава $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$ образуется с возрастанием pH, в интервале 3.0 до 9.5. Такие комплексы имеют хелатное строение. Этот комплекс наиболее

устойчивый среди образующихся соединений в изученной системе, $\lg\beta_{011220} = 17.78 \pm 0.03$, имеет самую высокую максимальную степень накопления 99.90% при pH = 8.0. Выделение этого соединения в твердом виде не представляет трудностей, так как высокие устойчивость и степень накопления позволяют осуществить синтез.

Численные значения максимальных степеней накопления комплексов, полученные расчетным путем, интервал их доминирования по шкале pH являются индивидуальными и их модельных параметров (табл. 4, 5). При выполнении вычислительных работ и статистической обработки данных были сделаны приближения в значениях равновесных концентраций гетероядерного комплекса, поэтому доверительная вероятность (P) была выбрана равной 0.90. Погрешность полученных констант оценивали по распределению коэффициента Стьюдента.

Координационные соединения двухвалентного железа $[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^0$ формируются при pH

Таблица 4. Модельные параметры координационных соединений Fe(III) и Co(II), образующихся в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4]$ $I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Область существования комплекса по шкале pH	Состав комплекса	α , %	pH	$\lg\beta$
0.5–4.5	$[\text{FeHL}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$	24.20	2.5	4.24 ± 0.09
1.0–7.0	$[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{3+}$	46.30	3.0	8.58 ± 0.04
1.0–7.0	$[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$	32.00	3.0	1.66 ± 0.04
1.5–7.5	$[\text{CoL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$	37.50	5.0	2.38 ± 0.07
2.0–7.5	$[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$	15.80	4.5	13.08 ± 0.02
3.0–9.5	$[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$	99.90	8.0	17.78 ± 0.03

Таблица 5. Модельные параметры координационных соединений Fe(II), образующихся в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К и ионной силе раствора $[\text{Na}(\text{H})\text{ClO}_4]$ $I = 1.0$ моль/л, $c_{\text{Fe(II)}} = c_{\text{Fe(III)}} = c_{\text{Co(II)}} = 1 \cdot 10^{-3}$, $c_{\text{Gly}} = 3 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

Область существования комплекса по шкале pH	Состав комплекса	α , %	pH	$\lg\beta$
2.5–7.0	$[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_5]^+$	20.00	5.0	1.26 ± 0.01
4.0–8.5	$[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_4]^+$	32.00	5.5	-3.98 ± 0.01
4.5–8.0	$[\text{Fe}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$	6.20	5.5	2.07 ± 0.01
4.5–9.5	$[\text{Fe}(\text{HL})(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_3]^0$	99.90	9.0	-9.56 ± 0.08

от 4.5–9.5 и существует в области 5.0 единиц pH. Смешанно-лигандные гидроксокомплексы железа с анионами других органических кислот обычно прочнее, чем гомолигандные. Максимальная степень его накопления при pH = 9.0 равна 99.90%. Практика показывает, что направленный синтез комплекса с такими базисными показателями осуществим.

В изучаемой системе наблюдается конкурентное комплексообразование между глицином и ионами гидроксила за обладание места во внутренней координационной сфере, что приводит к образованию смешанно-лигандных гидроксоглицинатных комплексных соединений [14].

ВЫВОДЫ

На основании совместного анализа экспериментальных зависимостей ЭДС от концентрации параметров установлены составы образующихся глицинатных координационных соединений железа(II), железа(III) и кобальта(II). Определены интервалы существования координационных соединений по pH. Методом окислительного потенциала Кларка–Никольского изучены процессы образования координационных соединений Fe(II), Fe(III) и Co(II) в системе Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O при температуре 298.15 К, ионной силе раствора [Na(H)ClO₄] $I = 1.0$ моль/л в широком интервале pH. Показано образование 10 координационных соединений трех- и двухвалентного железа и двухвалентного кобальта различного состава с цвиттер- и анионом глицина, а также гетероядерные комплексы $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}\text{L}(\text{H}_2\text{O})_{11}]^{4+}$ и $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Co}^{\text{II}}(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_{10}]^{3+}$.

Итерацией окислительной функции рассчитаны концентрационные константы образования глицинатных координационных соединений Fe(II), Fe(III) и Co(II). Установлено, что наиболее устойчивым является гетероядерный комплекс с максимальной степенью накопления 99.90%, который доминирует в большом интервале pH от 3.0 до 9.5. Полученные данные являются ценным справочным материалом для составления биомоделей и осуществления термодинамических расчетов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глицин марки ЧДА (Raanal, Венгрия) применяли без дополнительной очистки. Концентрацию NaClO₄ (Алтайхимпром, Россия), предварительно

очищенного перекристаллизацией, определяли весовым методом [16]. Хлорную кислоту марки ХЧ (АО «База 1 химреактивов», Россия) использовали без предварительной очистки. Сульфат кобальта марки ЧДА (Реахим, Россия) применяли без дополнительной очистки. Концентрацию NaOH (ООО «Баум-Люкс», Россия) определяли методом прямого титрования 0.1 М. раствором соляной кислоты HCl из фиксаля (ООО «Химтитры», Россия) [17].

Подготовку и проверку электродов (стеклянного, платинового, хлорсеребряного), синтез и стандартизацию исходных растворов солей металлов и лиганда выполняли по методикам, описанным в работах [15, 16].

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта Научно-исследовательского института Таджикского национального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кебец Н.М. Смешаннолигандные комплексы биометаллов с витаминами и аминокислотами и их биологические свойства. Кострома, 2005. 234 с.
2. Травень В.Ф. Органическая химия. М.: Бином, 2013. Т. 3. 356 с.
3. Манорик П.А. Разнолигандные биокордиационные соединения металлов в химии, биологии и медицине. Киев: Наукова думка, 1991. 272 с.
4. Добрынина Н.А., Зинина О.Т. Бионеорганическая химия. М.: МГУ, 2007. 36 с.
5. Prasad R., Prasad S. // J. Chem. Educ. 2009. Vol. 86. N 4. P. 494. doi 10.1021/ed086p494
6. Predrag D. // Trans. Met. Chem. 1990. Vol. 15. P. 345.
7. Vlado C., Ivanka P., Marko B. // J. Electroanal. Chem. 2005. Vol. 583. N 1. P. 140. doi 10.1016/j.jelechem.2005.05.011
8. Якубов Х.М., Щербакowa И., Пальчевский В.В., Бухаризода Р.А. // Докл. АН Тадж. ССР. 1975. Т. 18. № 4. С. 36.
9. Davlatshoeva J.A., Eshova G.B., Rahimova M.M., Guriev M.O., Kyatkovskay L.V. // Am. J. Chem. 2017. Vol. 7. N 2. P. 58. doi ???
10. Никольский Б.П., Пальчевский В.В., Пендин, А.А., Якубов Х.М. Оксрeдметрия. Л.: Химия, 1975. 305 с.
11. Захарьевский М.С. Оксрeдметрия. Л.: Химия, 1967. 118 с.

12. Юсупов З.Н. Пат. TJ295PT; Б. И. 2000. 21, 8, 97000501.
13. Уокенбах Д. Формулы в Excel 2013. М.: Диалектика, 2019. 720 с.
14. Оффенгенден Е.Я., Раджабов У., Якубов Х.М. // Ж. коорд. хим. 1987. Т. 13. Вып. 5. С. 630.
15. Заворотный В.Л., Калачева Н.А. Методическое руководство к лабораторным работам по аналитической химии. Титриметрический анализ. М.: РГУ нефти и газа им. И. М. Губкина, 2007. 44 с.
16. Сусленникова В.М. Киселева Е.К. Руководство к приготовлению титрованных растворов. Л.: Химия, 1968. 144 с.
17. Шарло Г. Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений. М.: Химия, 1965. 976 с.

Heteronuclear Glycinate Complexes of Fe(II), Fe(III) and Co(II), Their Model Parameters

G. B. Bobonazarzoda^{1,*}

¹ Research Institute of the Tajik National University, Dushanbe, 734025 Tajikistan

*e-mail: eshova81@mail.ru

Received July 25, 2024; revised August 28, 2024; accepted September 3, 2024

The system Fe(II)–Fe(III)–Co(II)–Gly–H₂O was studied by the Clark–Nikolsky oxidation potential method at a temperature of 298.15 K, ionic strength of the solution [Na(H)ClO₄] *I* = 1.0 mol/l. The formation of mononuclear and heteronuclear compounds of various compositions in the system was found: [FeHL(H₂O)₅]³⁺, [Fe(HL)₂(H₂O)₄]³⁺, [Fe(HL)(OH)(H₂O)₄]²⁺, [CoL(H₂O)₅]⁺, [Fe^{III}Co^{II}L(H₂O)₁₁]⁴⁺, [Fe^{III}Co^{II}(L)₂(H₂O)₁₀]³⁺, [FeL(H₂O)₅]⁺, [Fe(HL)₂(H₂O)₄]²⁺, [Fe(HL)(OH)(H₂O)₄]⁺ and [Fe(HL)(OH)₂(H₂O)₃]⁰. The stability and model parameters of coordination compounds were calculated by the Yusupov oxidation function iteration method, and their coordination compound distribution diagrams were constructed. It was found that the heteronuclear complex [Fe^{III}Co^{II}L(H₂O)₁₁]⁴⁺ is the most stable, with an accumulation degree of 99.50%, and exists up to pH = 9.5.

Keywords: oxidation function, iron(II), iron(III), cobalt(II), glycine, complexes, stability, accumulation degree

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ КАРБАМОИЛМЕТИЛФОСФИНОКСИДОВ НА ЭКСТРАКЦИЮ ЛАНТАНИДОВ(III) ИЗ АЗОТНОКИСЛЫХ РАСТВОРОВ В ПРИСУТСТВИИ ДИНОНИЛНАФТАЛИНСУЛЬФОКИСЛОТЫ

© 2024 г. А. Н. Туранов¹, В. К. Карандашев², О. И. Артюшин³, Е. В. Шарова^{3,*}

¹ Институт физики твердого тела имени Ю. А. Осипьяна Российской академии наук,
Черноголовка, 142432 Россия

² Институт проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов Российской академии наук,
Черноголовка, 142432 Россия

³ Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
Москва, 119334 Россия
*e-mail: sharovaev@mail.ru

Поступило в редакцию 21 июня 2024 г.

После доработки 16 августа 2024 г.

Принято к печати 25 августа 2024 г.

Установлено, что экстракция лантанидов(III) из азотнокислых растворов растворами карбамоилметилфосфиноксидов значительно возрастает в присутствии динонилнафталинсульфокислоты. Определена стехиометрия экстрагируемых комплексов, рассмотрено влияние состава водной фазы, природы органического растворителя и структуры карбамоилметилфосфиноксидов на эффективность извлечения ионов металлов в органическую фазу.

Ключевые слова: экстракция, синергизм, лантаниды(III), карбамоилметилфосфиноксиды, динонилнафталинсульфокислота

DOI: 10.31857/S0044460X24060106, **EDN:** EYPTMH

ВВЕДЕНИЕ

С развитием атомной энергетики возрастает актуальность решения экологических проблем, связанных с переработкой радиоактивных отходов. Экстракционные методы широко используются для извлечения, концентрирования и разделения актинидов и лантанидов в процессах переработки отработанного ядерного топлива [1]. Высокой экстракционной способностью по отношению к этим элементам обладают полидентатные нейтральные экстрагенты [2–6], в том числе оксиды (диалкилкарбамоилметил)диарилфосфинов [7, 8]. В последнее время все больший интерес привле-

кают карбамоилметилфосфиноксиды, содержащие вторичный амидный фрагмент, $C(O)NHAlk$ ($Alk = C_2-C_{12}$). По эффективности извлечения $Am(III)$ из азотнокислых растворов эти соединения не уступают своим N,N -диалкилзамещенным аналогам, существенно выигрывая у них в синтетической доступности [9].

Известно, что введение в одну молекулу экстрагента нескольких комплексообразующих группировок (например, карбамоилметилфосфиноксидов) способствует многократному повышению эффективности процесса экстракции [10]. Ранее мы показали, что связывание двух координирую-

щих $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -фрагментов через амидные атомы азота ди- или триэтиленгликолевым спейсером, а также алкиленовым или ариленовым мостиком существенно увеличивает эффективность экстракции $\text{Ln}(\text{III})$, $\text{U}(\text{VI})$ и $\text{Th}(\text{IV})$ из азотнокислых растворов [11–14].

Для повышения степени извлечения ионов металлов при их экстракции широко используются смеси экстрагентов, дающие синергетический эффект – неаддитивное увеличение коэффициентов распределения ионов металлов [15–18]. Значительный синергетический эффект обнаружен при экстракции $\text{Ln}(\text{III})$ смесями карбамоилметилфосфиноксидов и реагентов кислотного характера, такими как β -дикетоны [19], хлорированный дикарболид кобальта [20], а также ди-2-этилгексилфосфорная кислота [21–23] в органических растворителях.

Показано, что экстракция ионов $\text{Ln}(\text{III})$ нейтральными экстрагентами – триоктилфосфиноксидом или краун-эфирами – из слабокислых растворов возрастает в присутствии динонилнафталинсульфокислоты

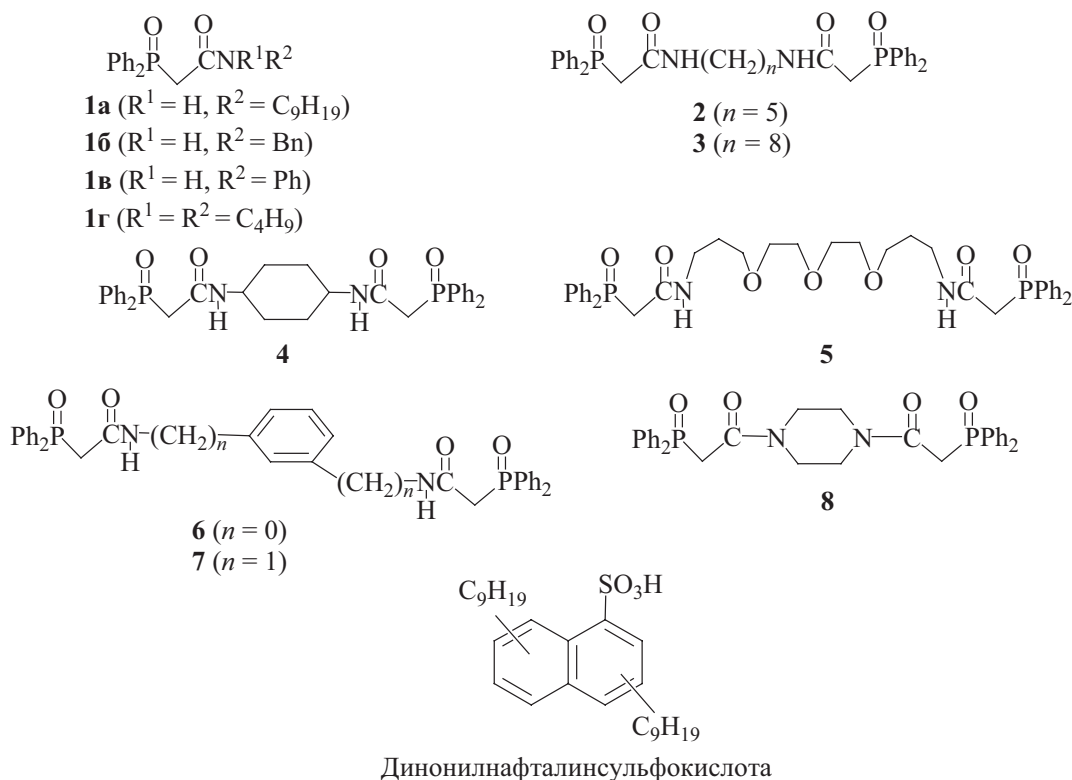
[24], которая является известным катионообменным экстрагентом [25, 26]. Однако сведения о влиянии динонилнафталинсульфокислоты на экстракцию ионов металлов растворами карбамоилметилфосфиноксидов ограничены [27, 28]. Известно, что строение карбамоилметилфосфиноксидов оказывает существенное влияние на их экстракционную способность и селективность в азотнокислых средах [7, 8].

В данной работе исследовано влияние строения карбамоилметилфосфиноксидов, содержащих вторичный амидный фрагмент и отличающихся природой заместителей при атомах азота, а также характером фрагмента, соединяющего координирующие группы, на их экстракционную способность по отношению к ионам $\text{Ln}(\text{III})$ в азотнокислых средах в присутствии динонилнафталинсульфокислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экстракции ионов $\text{Ln}(\text{III})$ из раствора HNO_3 смесями карбамоилметилфосфиноксида **1a** и динонилнафталинсульфокислоты (схема 1) в дихлорэтано-

Схема 1.



происходит значительное увеличение извлечения этих ионов в органическую фазу (рис. 1). Наблюдаемый синергетический эффект, по-видимому, связан с участием гидрофобных анионов динонилнафталинсульфокислоты в образовании экстрагируемых комплексов. Это приводит к увеличению их гидрофобности по сравнению с координационно-сольватированными нитратами Ln(III).

Присутствие динонилнафталинсульфокислоты в органической фазе существенно изменяет характер зависимости эффективности экстракции ионов Ln(III) растворами соединения **1a** от концентрации HNO_3 в водной фазе (рис. 2). В отсутствие динонилнафталинсульфокислоты при экстракции Eu(III) наблюдается зависимость $\lg D_{\text{Eu}} - [\text{HNO}_3]$ с максимумом, что соответствует экстракции координационно-сольватированных нитратов Eu(III) [29]. При экстракции смесями соединения **1a** и динонилнафталинсульфокислоты наблюдается снижение D_{Eu} с увеличением $[\text{HNO}_3]$, что отмечалось и при экстракции Eu(III) смесями ди-2-этилгексилфосфорной кислоты и карбамоилметилфосфиноксидов [24]. Величина синергетического эффекта $SC = D(D_L + D_{\text{HD}})^{-1}$ (где D_L , D_{HD} и D – коэффициенты распределения иона металла при экстракции карбамоилметилфосфиноксидами, динонилнафталинсульфокислотой и их смесью соответственно) уменьшается с увеличением $[\text{HNO}_3]$, однако синергизм наблюдается даже в области высокой концентрации HNO_3 (рис. 2).

Для сравнения экстракционной способности карбамоилметилфосфиноксидов **1a–г** по отношению к Ln(III) определены величины D_{Ln} при экстракции из раствора 3 моль/л HNO_3 растворами 0.05 моль/л этих реагентов в дихлорэтано в присутствии 0.05 моль/л динонилнафталинсульфокислоты. При экстракции смесями соединений **1a–г** и динонилнафталинсульфокислоты наблюдается тенденция уменьшения D_{Ln} с увеличением атомного номера (Z) лантанида (рис. 3). Такой же характер зависимости $D_{\text{Ln}} - Z$ отмечался ранее при экстракции Ln(III) растворами карбамоилметилфосфиноксидов из азотнокислых растворов и был объяснен увеличением энергии гидратации ионов Ln^{3+} вследствие уменьшения их ионных радиусов с возрастанием Z [8].

Природа заместителей при атоме азота в молекулах карбамоилметилфосфиноксидов оказывает заметное влияние на экстракцию ионов Ln(III) этими реагента-

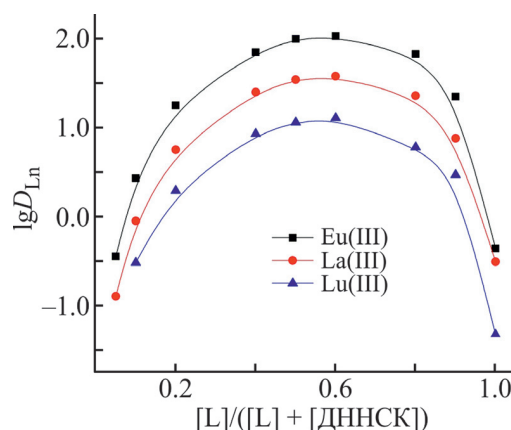


Рис. 1. Экстракция Ln(III) из растворов 3 моль/л HNO_3 изомольными смесями **1a** и динонилнафталинсульфокислоты (ДННСК) в дихлорэтано. $[\mathbf{1a}] + [\text{ДННСК}] = 0.05$ моль/л.

ми в присутствии динонилнафталинсульфокислоты (рис. 3). Экстракционная способность соединений возрастает в ряду **1в** < **1б** < **1a**. Такая зависимость, связанная со снижением донорной способности $\text{C}=\text{O}$ группы молекулы экстрагента по мере увеличения электроотрицательности заместителя, отмечалась ранее при экстракции Am(III) растворами карбамоилметилфосфиноксидов из азотнокислых сред [30]. Обращает на себя внимание тот факт, что

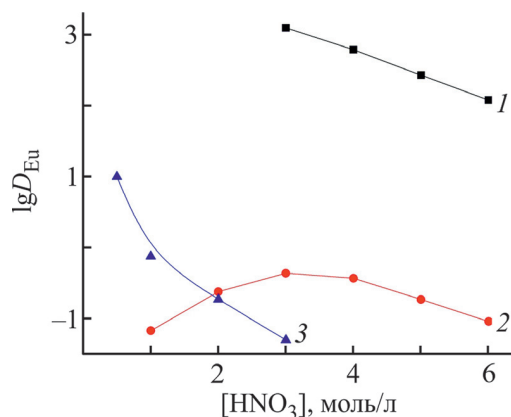


Рис. 2. Зависимость коэффициентов распределения Eu(III) от концентрации HNO_3 в водной фазе при экстракции растворами соединения **1a** (2), динонилнафталинсульфокислоты (3) и смесью соединения **1a** и динонилнафталинсульфокислоты (1) в дихлорэтано. Концентрация соединения **1a** и динонилнафталинсульфокислоты равна 0.05 моль/л.

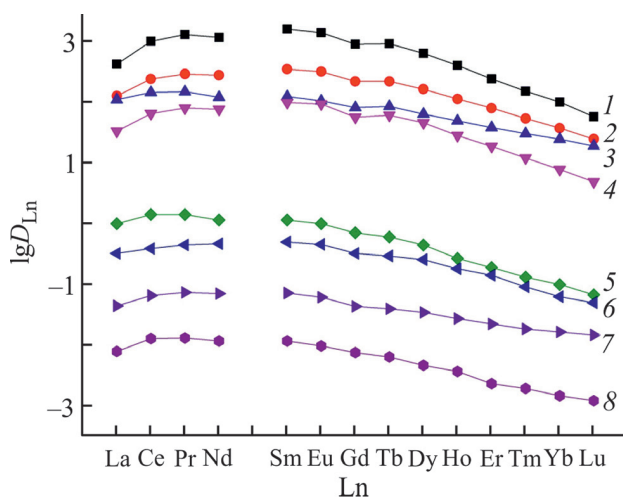


Рис. 3. Коэффициенты распределения Ln(III) при экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 растворами 0.05 моль/л соединений **1a** (1, 6), **1b** (2, 7), **1в** (4, 8) и **1г** (3, 5) в дихлорэтано (5–8) и дихлорэтано, содержащем 0.05 моль/л динонилнафталинсульфокислоты (1–4).

в присутствии динонилнафталинсульфокислоты соединение **1a**, содержащее вторичный амидный фрагмент, экстрагирует Ln(III) значительно более эффективно, чем карбамоилметилфосфиноксид **1г** в аналогичных условиях, хотя в отсутствие динонил-

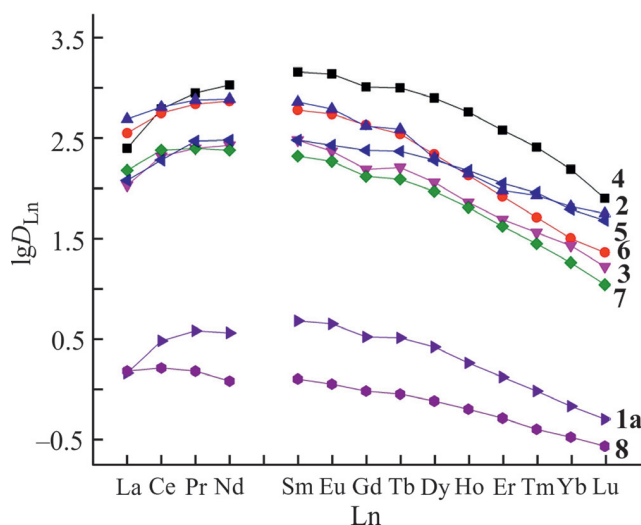


Рис. 4. Коэффициенты распределения Ln(III) при экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 растворами **1a** и **2–8** в дихлорэтано, содержащем 0.02 моль/л динонилнафталинсульфокислоты. Концентрация соединений **2–8** равна 0.005 моль/л, соединения **1a** – 0.01 моль/л.

нафталинсульфокислоты в органической фазе эффективность соединения **1a** несколько ниже, чем его N,N-диалкилзамещенного аналога **1г** (рис. 3). По-видимому, наличие второго алкильного радикала при атоме азота молекулы **1г** вызывает более заметные стерические препятствия образованию комплексов с участием аниона динонилнафталинсульфокислоты, чем в случае лиганда **1a**.

Поскольку эффект синергизма в системе карбамоилметилфосфиноксид–динонилнафталинсульфокислота связан с вытеснением нитрат ионов из координационной сферы комплекса $\text{LnL}_s(\text{NO}_3)_3$ (L – молекула карбамоилметилфосфиноксида, s – сольватное число) и заменой их на анионы динонилнафталинсульфокислоты, чем менее устойчив комплекс $\text{LnL}_s(\text{NO}_3)_3$, тем легче происходит такая замена и выше величина синергетического эффекта SC. Например, при экстракции Eu(III) из раствора 3 моль/л HNO_3 величина SC возрастает в ряду карбамоилметилфосфиноксидов **1г** (105) < **1a** (3020) < **1b** (5130) < **1в** (9550).

Соединения **2–7** (схема 1) с двумя координирующими фрагментами $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ в смеси с динонилнафталинсульфокислотой экстрагируют ионы Ln(III) из азотнокислых растворов значительно более эффективно, чем их моноаналог **1a** при равной концентрации карбамоилметилфосфиноксидных групп в органической фазе (рис. 4). Величины D_{Ln} при экстракции из раствора 3 моль/л HNO_3 растворами 0.005 моль/л этих бискарбамоилметилфосфиноксидов в дихлорэтано в присутствии 0.02 моль/л динонилнафталинсульфокислоты на два порядка выше, чем D_{Ln} для их моноаналога **1a**.

Природа фрагмента, соединяющего координирующие группы, оказывает определенное влияние на экстракционную способность бискарбамоилметилфосфиноксидов по отношению к ионам Ln(III) в азотнокислых средах в присутствии динонилнафталинсульфокислоты. Увеличение расстояния между координирующими группами молекулы экстрагента приводит к снижению величин D_{Ln} для большинства Ln(III) в ряду соединений **3** < **2** < **4** и **7** < **6** (рис. 4). Соединение **5** с полиэфирным мостиком между группами $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ экстрагирует Ln(III) более эффективно, чем соединение **3** с алкиленовым мостиком. В системе с соединением **8**, в молекуле которого координирующие карбамоильные группы

заблокированы жестким пиперазиновым фрагментом, кооперативный эффект не проявляется. Величины D_{Ln} в системе с этим реагентом заметно ниже, чем в системе с соединением **1a** (рис. 4).

Стехиометрические соотношения Ln(III):**1a** и Ln(III):**2** в комплексах, экстрагируемых из растворов 3 моль/л HNO_3 смесями карбамоилметилфосфиноксидов и динонилнафталинсульфокислоты определены методом сдвига равновесия. Угловые наклоны зависимостей $lgD_{Ln}-lg[L]$ близки к 3 для соединения **1a** и к 2 для соединения **2** (рис. 5). Это указывает на экстракцию ионов Ln(III) смесями карбамоилметилфосфиноксидов и динонилнафталинсульфокислоты в виде ди- и трисольватов в случае соединений **2** и **1a** соответственно. Уменьшение сольватного числа в системе с бискарбамоилметилфосфиноксидом **2** может быть следствием полидентатной координации в системе с этим лигандом.

Увеличение концентрации динонилнафталинсульфокислоты в органической фазе сопровождается увеличением коэффициентов распределения Ln(III) (рис. 6). При экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 угловой наклон линейного участка зависимости $lgD_{Ln}-lg[ДННСК]$ близок к 2, что соответствует переходу ионов Ln(III) в органическую фазу в виде комплексов, включающих два аниона динонилнафталинсульфокислоты. При концентрации динонилнафталинсульфокислоты >0.01 моль/л ее увеличение менее заметно влияет на увеличение D_{Ln} . Одной из причин этого может быть образование аддуктов между карбамоилметилфосфиноксидом и кислотным экстрагентом в органической фазе [22], что приводит к снижению концентрации свободного экстрагента в органической фазе.

Природа органического растворителя оказывает существенное влияние на эффект синергизма при экстракции ионов металлов [31]. При экстракции Ln(III) из растворов 3 моль/л HNO_3 смесями карбамоилметилфосфиноксида **2** и динонилнафталинсульфокислоты значения D_{Ln} возрастают по мере увеличения полярности органического растворителя в ряду *o*-ксилол < хлороформ < 1,2-дихлорэтан < нитробензол (рис. 7). Ранее было установлено, что увеличение полярности разбавителя способствует увеличению D_{Ln} при экстракции Ln(III) смесями карбамоилметилфосфиноксида **1g** и динонилнафталинсульфокислоты [27]. Такая же зависимость

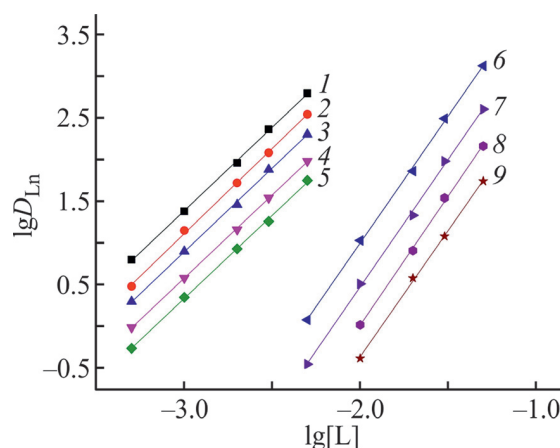


Рис. 5. Зависимость коэффициентов распределения Eu (1, 6), Tb (2), Dy (3), Er (4), La (7), Tm (8) и Lu (5, 9) от концентрации соединений **1a** (6–9) и **2** (1–5) в дихлорэтано, содержащем 0.05 (6–9) и 0.02 моль/л (1–5) динонилнафталинсульфокислоты, при экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 .

эффективности экстракции Ln(III) из азотнокислых сред от полярности органического растворителя наблюдалась и при экстракции растворами карбамоилметилфосфиноксидов [32] и других полифункциональных соединений [33] без добавки динонилнафталинсульфокислоты в органическую фазу. Следует отметить, что при экстракции Ln(III)

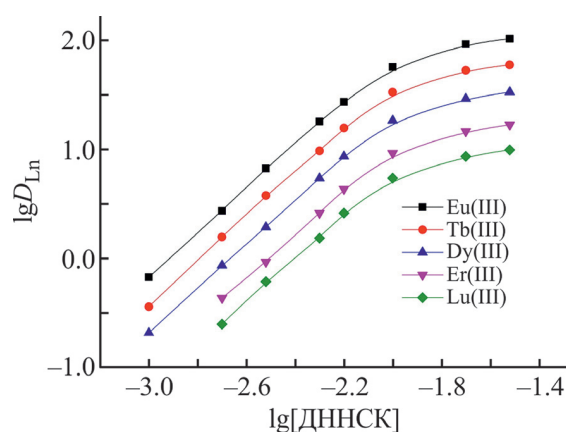


Рис. 6. Зависимость коэффициентов распределения Eu (1), Tb (2), Dy (3), Er (4) и Lu (5) от концентрации динонилнафталинсульфокислоты (ДННСК) в дихлорэтано, содержащем 0.002 моль/л соединения **2**, при экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 .

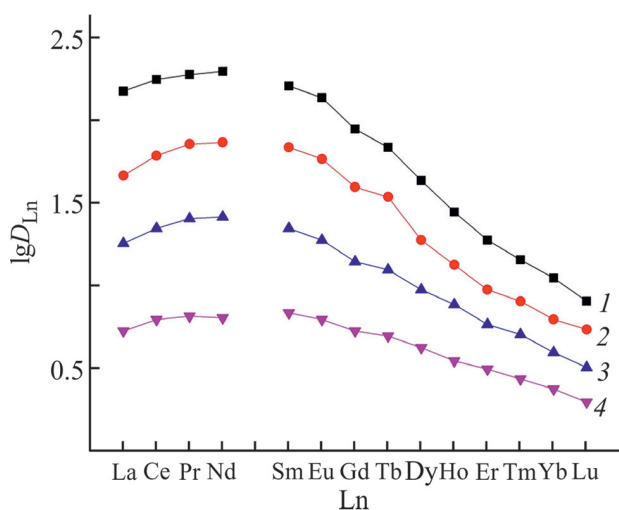


Рис. 7. Коэффициенты распределения Ln(III) при экстракции из растворов 3 моль/л HNO_3 растворами 0.002 моль/л соединения **2** в нитробензоле (1), 1,2-дихлорэтаноле (2), хлороформе (3) и *o*-ксилоле (4), содержащими 0.01 моль/л динонилнафталинсульфокислоты.

из растворов 3 моль/л HNO_3 смесями карбамоилметилфосфиноксида **2** и динонилнафталинсульфокислоты увеличение полярности органического растворителя приводит к увеличению селективности экстракции. Величины коэффициентов разделения La и Lu ($\beta_{\text{La/Lu}} = D_{\text{La}}/D_{\text{Lu}}$) увеличиваются в ряду растворителей: *o*-ксилол (2.7) < хлороформ (5.6) < 1,2-дихлорэтан (8.3) < нитробензол (18.6). Напротив, увеличение полярности органического растворителя приводит к снижению величины $\beta_{\text{La/Lu}}$ при экстракции растворами тетрабутилдиамида 1,10-фенантролин-2,9-дикарбоновой кислоты [33].

ВЫВОДЫ

Представленные данные показали, что эффективность экстракции Ln(III) из азотнокислых растворов растворами карбамоилметилфосфиноксидов значительно возрастает в присутствии динонилнафталинсульфокислоты в органической фазе. Наблюдаемый синергетический эффект связан с участием гидрофобных анионов динонилнафталинсульфокислоты в образовании экстрагируемых комплексов Ln(III). Природа заместителей при атоме азота в молекулах карбамоилметилфосфиноксидов оказывает заметное влияние на экстракцию ионов Ln(III) этими реагента-

ми в присутствии динонилнафталинсульфокислоты. Экстракционная способность монокарбамоилметилфосфиноксидов возрастает в ряду **1в** < **1б** < **1а**. Соединения **2–7** с двумя координирующими фрагментами $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ в смеси с динонилнафталинсульфокислотой экстрагируют ионы Ln(III) из азотнокислых растворов значительно более эффективно, чем их моноаналог **1а** при равной концентрации карбамоилметилфосфиноксидных групп в органической фазе. Увеличение расстояния между координирующими группами молекулы экстрагента приводит к снижению величин D_{Ln} для большинства Ln(III) в ряду соединений: **3** < **2** < **4** и **7** < **6**. Соединение **5** с полиэфирным мостиком между группами $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ экстрагирует Ln(III) более эффективно, чем соединение **3** с алкиленовым мостиком.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance-300 в растворе ДМФА- d_7 с использованием сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей в качестве внутреннего стандарта (^1H). В спектре ЯМР ^{31}P в качестве внешнего стандарта использовали 85%-ную H_3PO_4 . ИК спектр записан на приборе UR-20 и инфракрасном Фурье-спектрометре Magna-IR 750 (Nicolet) в тонком слое, в виде таблеток с KBr (разрешение – 2 см^{-1} , число сканов – 128).

Соединения **1а** [34], **1б**, **в**, **6**, **7** [35], **1г** [36], **2**, **3** [37], **5** [13] и **8** [38] получены по описанным ранее методикам. Динонилнафталинсульфокислоту (Sigma-Aldrich) очищали по методике [39]. В качестве органических растворителей использовали нитробензол, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и *o*-ксилол марки ХЧ без дополнительной очистки. Растворы экстрагентов в органических растворителях готовили по точным навескам.

N,N'-(Циклогексан-1,4-диил)бис[2-(дифенилфосфинил)ацетамид] (4). К раствору 0.25 г (1.15 ммоль) метилбутилимидазолийбромид в 15 мл толуола прибавляли 0.3 г (0.15 ммоль) дифенилфосфорилуксусной кислоты и 0.06 г (0.54 ммоль) 1,4-диаминоциклогексана. Смесь перемешивали при 100°C до растворения исходных веществ (~30 мин), охлаждали до 50°C и прибавляли в токе аргона 0.11 г (0.35 ммоль) трифенилфосфита. Смесь перемешивали при 110°C

до прекращения образования белого порошка (~40 мин). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали последовательно водой (3×10 мл), метанолом (10 мл), диэтиловым эфиром (3×10 мл) и выдерживали в вакууме масляного насоса. Выход 0.08 г (25%), т. пл. 324°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1182 (P=O), 1661 (C=O), 1537 (NH), 3256 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07–1.21 м (4H_{ax}, C²H, C³H, C⁵H, C⁶H, cHex), 1.59–1.73 м (4H_{eq}, C²H, C³H, C⁵H, C⁶H, cHex), 3.36–3.57 м (2H, C¹HNH, C⁴HNH, cHex), 3.56 д (4H, PCH₂, ²J_{PH} 14.6), 7.56–7.62 м (12H, *o,n*-C₆H₅P), 7.85–7.90 м (8H, *m*-C₆H₅P), 8.00 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (121.49 МГц): δ_r 28.82 м. д. Найдено, %: C 67.81; H 5.88; N 4.55. C₃₄H₃₆N₂O₄P₂. Вычислено, %: C 68.22; H 6.06; N 4.68.

Исходные водные растворы Ln(III) готовили растворением соответствующих нитратов в воде с последующим добавлением HNO₃. Экстракцию ионов Ln(III) изучали при изменении концентрации HNO₃ в диапазоне 0.1–6.0 моль/л и исходной концентрации каждого из элементов 1·10⁻⁵ моль/л. Соотношение объемов органической и водной фаз составляло 1:1. Перемешивание фаз проводили при комнатной температуре (22±2°C) на роторном аппарате со скоростью 60 об/мин в течение 1 ч. Предварительно установлено, что этого времени достаточно для установления постоянных значений коэффициентов распределения элементов в экстракционных системах.

Концентрацию Ln(III) в исходных и равновесных водных растворах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой с использованием масс-спектрометра XSeries 2 (ThermoScientific, США). Содержание элементов в органической фазе определяли как разницу между концентрациями до и после экстракции. Когда эта разница была мала, содержание элементов в органической фазе определяли после реэкстракции водным раствором 0.1 моль/л оксиэтилидендифосфоновой кислоты. Коэффициенты распределения элементов рассчитывали как отношение их концентраций в равновесных органической и водной фазах. Погрешность определения коэффициентов распределения не превышала 10%. Концентрацию HNO₃ в равновесной водной фазе определяли потенциометрическим титрованием раствором NaOH.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Туранов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-191X>

Карандашев Василий Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0684-272X>

Артюшин Олег Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6333-5973>

Шарова Елена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5428-596X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания Института физики твердого тела им. Ю. А. Осипяна РАН, Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (№ 075-00277-24-00) на 2024 г. с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН. Масс-спектральные измерения выполнены в Центре коллективного пользования научным оборудованием Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Myasoedov B.F., Kalmykov S.N.* // *Mendeleev Commun.* 2015. Vol. 25. N 5. P. 319. doi 10.10016/j.mencom.2015.09.001
2. *Leoncini A., Huskens J., Verboom W.* // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. P. 7229. doi 10.1039/C7CS00574A
3. *Аляпышев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А.* // *Усп. хим.* 2016. Т. 85. № 9. С. 943; *Alyapyshev M.Yu., Babain V.A., Ustynyuk Yu.A.* // *Russ. Chem. Rev.* 2016. Vol. 85. N 9. P. 943. doi 10.1070/RCR4588
4. *Wilson A.M., Bailey P.J., Tasker P.A.* // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43. P. 123. doi 10.1039/C3CS60275C
5. *Werner E.J., Biro S.M.* // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. P. 2067. doi 10.1039/C9QO00242A
6. *Bhattacharyya A., Mohapatra P.K.* // *Radiochim. Acta.* 2019. Vol. 107. P. 931. doi 10.1515/ract-2018-3064

7. Horwitz E.P., Martin K.A., Diamond H., Kaplan L. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 1986. Vol. 4. N 3. P. 449. doi 10.1080/07366298608917877
8. Чмутова М.К., Литвина М.Н., Прибылова Г.А., Иванова Л.А., Смирнов И.В., Шадрин А.Ю., Мясоедов Б.Ф. // *Радиохимия.* 1999. Т. 41. № 4. С. 331.
9. Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. // *Усп. хим.* 2014. Т. 83. № 2. С. 95; Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // *Russ. Chem. Rev.* 2014. Vol. 83. N 2. P. 95. doi 10.1070/RC2014v083n02ABEH004384
10. Dam H.H., Reinhoudt D.N., Verboom W. // *Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol. 36. P. 367. doi 10.1039/b603847f
11. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. // *Радиохимия.* 2010. Т. 52. С. 219; Turanov A.N., Karandashev V.K., Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // *Radiochemistry.* 2010. Vol. 52. P. 258. doi 10.1134/S1066362210030069
12. Turanov A.N., Karandashev V.K., Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 2012. Vol. 30. P. 604. doi 10.1080/07366299.2012.671117
13. Turanov A.N., Karandashev V.K., Sharova E.V., Artyushin O.I. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 2016. Vol. 34. P. 26. doi 10.1080/07366299.2015.1129197
14. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Шарова Е.В., Артюшин О.И., Одинец И.Л. // *Радиохимия.* 2012. Т. 54. С. 47; Turanov A.N., Karandashev V.K., Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L. // *Radiochemistry.* 2012. Vol. 54. P. 48. doi 10.1134/S1066362212010067
15. Atanassova M., Kukeva R., Kurteva V. // *Molecules.* 2023. Vol. 28. P. 7476. doi 10.3390/molecules28227467
16. Atanassova M., Vassilev N., Tashev E., Lachkova V., Varbanov S. // *Sep. Sci. Technol.* 2016. Vol. 51. P. 49. doi 10.1080/01496395.2015.1078358
17. Varbanov S., Tashev E., Vassilev N., Atanassova M., Lachkova V., Tosheva T., Shenkov S., Dukov I. // *Polyhedron.* 2017. Vol. 134. P. 135. doi 10.1016/j.poly.2017.06.013
18. Atanassova M., Kurteva V. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 11303. doi 10.1039/C5RA22306G
19. Rao L., Xia Y., Rapko B.M., Martin P.F. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 1998. Vol. 16. P. 913. doi 10.1080/07366299808934560
20. Смирнов И.В. // *Радиохимия.* 2007. Т. 49. № 1. С. 40; Smirnov I.V. // *Radiochemistry.* 2007. Vol. 49. N 1. P. 44. doi 10.1134/S1066362207010080
21. Lumetta G.J., Gelis A.V., Vandergrift G.F. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 2010. Vol. 28. P. 287. doi 10.1080/07366291003684253
22. Tkac P., Vandergrift G.F., Lumetta G.J., Gelis A.V. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2012. Vol. 51. P. 10433. doi 10.1021/ie300326d
23. Агафонова-Мороз М.С., Красников Л.В., Мишина Н.Е., Шадрин А.Ю., Шмидт О.В. // *Радиохимия.* 2009. Т. 51. № 4. С. 355; Agafonova-Moroz M.S., Krasnikov L.V., Mishina N.E., Shadrin A.Yu., Shmidt O.V. // *Radiochemistry.* 2009. Vol. 51. N 4. P. 403. doi 10.1134/S1066362209040134
24. Ramadan A., Mahmoud M., Khalifa S.M., Souka N. // *J. Radioanal. Chem. Lett.* 1993. Vol. 176. P. 457. doi 10.1007/BF02177682
25. Hogfeldt E., Chiarizia R., Danesi P.R., Soldatov V.S. // *Chem. Scr.* 1981. Vol. 18. P. 13.
26. Otu E.O., Westland A.D. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 1991. Vol. 9. P. 875. doi 10.1080/07366299108918088
27. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Яркевич А.Н. // *Радиохимия.* 2018. Т. 60. № 6. С. 520; Turanov A.N., Karandashev V.K., Yarkevich A.N. // *Radiochemistry.* 2018. Vol. 60. N 6. P. 607. doi 10.1134/S1066362218060073
28. Turanov A.N., Karandashev V.K. // *Solvent Extr. Ion Exch.* 2023. Vol. 41. P. 868. doi 10.1080/07366299.2023.2248197
29. Розен А.М., Крупнов Б.В. // *Усп. хим.* 1996. Т. 65. № 11. С. 1052; Rozen A.M., Krupnov B.V. // *Russ. Chem. Rev.* 1996. Vol. 65. N 11. P. 973. doi 10.1070/RC1996v065n11ABEH000241
30. Чмутова М.К., Литвина М.Н., Прибылова Г.А., Нестерова Н.П., Клименко В.Е., Мясоедов Б.Ф. // *Радиохимия.* 1995. Т. 37. № 5. С. 430.
31. Atanassova M., Kurteva V., Dukov I. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 81250. doi 10.1039/C6RA18478B
32. Шадрин А.Ю., Бабаин В.А., Киселева Р.Н. // *Радио-химия.* 1993. Т. 35. № 1. С. 45.
33. Ustynyuk Yu.A., Zhokhova N.I., Gloriov Z.P., Matveev P.I., Evsiunina M.V., Lempert P.S., Pozdeev A.S., Petrov V.G., Yatsenko A.V., Tafteenko V.A., Nenajdenko V.G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 15538. doi 10.3390/ijms232415538
34. Артюшин О.И., Шарова Е.В., Одинец И.Л., Лене-вич С.В., Моргалюк В.П., Тананаев И.Г., Прибыло-ва Г.А., Мясоедова Г.В., Мاستрюкова Т.А., Мясо-едов Б.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. Т. 53. № 11. С. 2394; Artyushin O.I., Sharova E.V., Odinets I.L., Lenevich S.V., Morgalyuk V.P., Tananaev I.G., Pribulova G.A., Myasoedova G.V., Mastryukova T.A., Myasoedov B.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. N 11. P. 2499. doi 10.1007/s11172-005-0146-2
35. Артюшин О.И., Шарова Е.В., Одинец И.Л., Лысен-ко К.А., Голованов Д.Г., Мастрюкова Т.А., Прибы-лова Г.А., Тананаев И.Г., Мясоедова Г.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2006. Т. 55. № 8. С. 1387; Artyushin O.I., Sharova E.V., Odinets I.L., Lyssenko K.A., Golovanov D.G., Mastryukova T.A., Pribulova G.A., Tananaev I.G., Mya-soedova G.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2006. Vol. 55. N 8. P. 1440. doi 10.1007/s11172-006-0437-2
36. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Харитонов А.В., Лежнев А.Н., Сафронова З.В., Яркевич А.Н., Цвет-ков Е.Н. // *ЖОХ.* 1999. Т. 69. № 7. С. 1109; Turanov A.N., Karandashev V.K., Kharitonov A.N., Lezhnev A.N.,

- Safronova Z.V., Yarkevich A.N., Tsvetkov E.N.* // Russ. J. Gen. Chem. 1999. Vol. 69. N 7. P. 1068.
37. *Turanov A.N., Karandashev V.K., Sharova E.V., Artyushin O.I., Odinets I.L.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2010. Vol. 28. N 5. P. 579. doi 10.1080/07366299.2010.499297
38. *Яркевич А.Н., Брель В.К., Махаева Г.Ф., Серебрякова О.Г., Болтнева Н.П., Ковалева Н.В.* // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 7. С. 1120; *Yarkevich A.N., Brel V.K., Makhaeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Kovaleva N.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 7. P. 1644. doi 10.1134/S1070363215070129
39. *Danesi P.R., Chiarizia R., Scibona G.* // J. Inorg. Nucl. Chem. 1973. Vol. 35. N 11. P. 3926. doi 10.1016/0022-1902(73)80089-2

Influence of the Structure of Carbamoylmethylphosphine Oxides on the Extraction of Lanthanides(III) from Nitric Acid Solutions in the Presence of Dinonylnaphthalenesulfonic Acid

A. N. Turanov¹, V. K. Karandashev², O. I. Artyushin³, and E. V. Sharova^{3,*}

¹ *Yu. A. Osipyan Institute of Solid State Physics of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

² *Institute of Microelectronics Technology and High Purity Materials of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

³ *A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia*
*e-mail: sharovaev@mail.ru

Received June 21, 2024; revised August 16, 2024; accepted August 25, 2024

It was found that the extraction of lanthanides(III) from nitric acid solutions with solutions of carbamoylmethylphosphine oxides increases significantly in the presence of dinonylnaphthalene sulfonic acid. The stoichiometry of the extracted complexes was determined, and the influence of the composition of the aqueous phase, the nature of the organic solvent, and the structure of carbamoylmethylphosphine oxides on the efficiency of extraction of metal ions into the organic phase was considered.

Keywords: extraction, synergism, lanthanides(III), carbamoylmethylphosphine oxides, dinonylnaphthalene sulfonic acid

ТЕРМИЧЕСКИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА РАЗНОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЕВРОПИЯ(III) С ПИРАЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

© 2024 г. И. В. Калиновская^{1,*}, А. Н. Задорожная², В. Г. Курявый¹, Л. Д. Попов³

¹ Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук,
Владивосток, 690022 Россия

² Тихоокеанский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, 690002 Россия

³ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344090 Россия
*e-mail: kalinovskaya@ich.dvo.ru

Поступило в редакцию 30 мая 2024 г.

После доработки 6 сентября 2024 г.

Принято к печати 6 сентября 2024 г.

Синтезированы соединения Eu(III) с пирaziновой кислотой и дополнительными азот- и фосфорсодержащими нейтральными лигандами. Методами химического элементного, термического анализа и ИК спектроскопии установлен состав комплексов и способ координации карбоксилат-ионов. Выявлены наиболее термически устойчивые соединения. Изучены люминесцентные характеристики комплексных соединений. Установлено, что максимальная интенсивность люминесценции характерна для пиразината европия(III) с трифенилфосфиноксидом. Определено морфологическое строение и дисперсность комплексов.

Ключевые слова: термическая устойчивость, комплексы европия(III), пирaziновая кислота, люминесценция

DOI: 10.31857/S00444460X24060116, **EDN:** EYJVJK

ВВЕДЕНИЕ

Установление взаимосвязи строения и спектрально-люминесцентных свойств новых комплексных соединений редкоземельных элементов (РЗЭ) с ароматическими кислотами является актуальной задачей современной неорганической химии и материаловедения, что связано с возможностью их использования в оптоэлектронных устройствах, медицине и сельском хозяйстве [1–4]. Характерной особенностью такого класса соединений редкоземельных элементов является интенсивная люминесценция и высокая фотоустойчивость [5–7]. Помимо этого соединения лантаноидов должны обладать термической устойчивостью и хорошей растворимостью в органических растворителях.

Известно, что соединения европия(III) с обычными моно- и дикарбоновыми кислотами имеют небольшой квантовый выход люминесценции [6]. В литературе широко описаны свойства комплексов РЗЭ с бензойной кислотой и ее производными [8–12]. Наиболее высок квантовый выход люминесценции у комплексных соединений европия(III) с пиридинкарбоновыми кислотами, проявляющих наибольшую дентатность вследствие наличия в качестве заместителя атома азота. Известно, что введение дополнительного атома азота в бензольное кольцо кислоты приводит в большинстве случаев к эффективной передаче энергии на редкоземельный ион [13]. Так, в структуре пирaziновой кислоты в отличие от бензойной помимо атома углерода присутствуют два атома азота в ароматическом кольце,

что увеличивает комплексообразующую способность и может способствовать увеличению интенсивности люминесценции иона лантаноида. Сочетание высокой растворимости и люминесцентных свойств гидратов пиразинатов лантаноидов открывает перспективы использования их водных растворов для создания люминесцентных материалов и люминесцентных меток в биологических объектах. Известно, что пиразиновая кислота широко применяется в медицине для лечения устойчивых к пиразинамиду штаммов *Mycobacterium tuberculosis* [14].

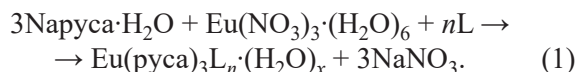
Следует отметить, что число работ, посвященных изучению состава, строения и спектрально-люминесцентных свойств комплексных соединений металлов с пиразиновой кислотой ограничено [15–18]. В работах [15, 16, 18] описаны кристаллические структуры 2-пиразинкарбоксилатов с некоторыми металлами: марганцем(II), кобальтом(II), никелем(II), медью(II) и европием(III). Кристаллическая структура $[\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{H}_2\text{O})_2]_n \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ состоит из зигзагообразных цепей, которые за счет межмолекулярных взаимодействий пиразиновых колец образуют трехмерный каркас. Молекула пиразиновой кислоты способна к различным типам координации при комплексообразовании [13, 19]. Авторами показано, что к иону металла кислота координируется не только атомом кислорода карбоксильной группы, но и атомом азота пиразинового кольца. В работе [13] показано, что некоторые соединения лантаноидов с пиразиновой кислотой являются хорошо растворимыми в большинстве растворителей, в том числе и в воде. Изучены спектрально-люминесцентные свойства соединения $\text{Ce}(\text{pyca})_3 \cdot 1.5(\text{H}_2\text{O})$. Авторами показано, что его синие-зеленая люминесценция отнесена к люминесценции с переносом заряда [15]. С учетом этих практически важных свойств комплексов актуальным является синтез новых разнолигандных комплексных соединений с пиразиновой кислотой, изучение их строения и люминесцентных характеристик.

В настоящей работе синтезированы новые комплексные соединения европия(III) с пиразиновой кислотой состава $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{L}_n \cdot (\text{H}_2\text{O})_x$, где pyca – анион пиразиновой кислоты, L – дифенилгуанидин (dphg), 2,2' – дипиридил (dipy) $n = 2$, $x = 2$; 1,10 – фенантролин (phen), трифенилфосфиноксид (trpo) $n = 1$, $x = 1$. Изучен их состав, способ координации

пиразиновой кислоты к Eu(III) , термические и люминесцентные свойства, морфологическое строение и дисперсность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разнолигандные комплексные соединения европия(III) с пиразиновой кислотой получены при взаимодействии шестиводного нитрата европия(III) с натриевой солью пиразиновой кислоты и нейтральным лигандом по реакции (1):



Полученные разнолигандные комплексные соединения Eu(III) с пиразиновой кислотой не разлагаются при длительном хранении. На основании данных химического элементного анализа и термогравиметрии был установлен состав комплексных соединений.

Синтезированные комплексные соединения представляют собой стекловидные мелкокристаллические порошки белого цвета, обладающие растворимостью в воде и донорном растворителе диметилформамиде.

Методом рентгеновской порошковой дифрактометрии определены кристаллографические параметры (межплоскостные расстояния и относительные интенсивности линий) новых комплексных соединений европия(III) с пиразиновой кислотой и исходных веществ (пиразиновой кислоты и нейтральных лигандов). Фазовый анализ показал отсутствие линий исходных веществ в рентгенограммах (рис. 1).

Морфологическое строение и дисперсность синтезированных комплексных соединений изучали с помощью электронного сканирующего микроскопа. Полученные соединения имеют однотипную форму кристаллов. Мелкокристаллические соединения европия(III) с пиразиновой кислотой состоят из стержнеобразных кристаллов (рис. 2). Просматриваются также и частицы осколочного типа. Средние размеры частиц кристаллов комплексных соединений: длина 4–400 мкм, ширина 1–10 мкм.

Для установления состава соединений, создания оптических полимерных материалов, применяемых в сельском хозяйстве и оптоэлектронике необходимо использовать термоустойчивые комплексные соединения редкоземельных элементов. В связи с этим

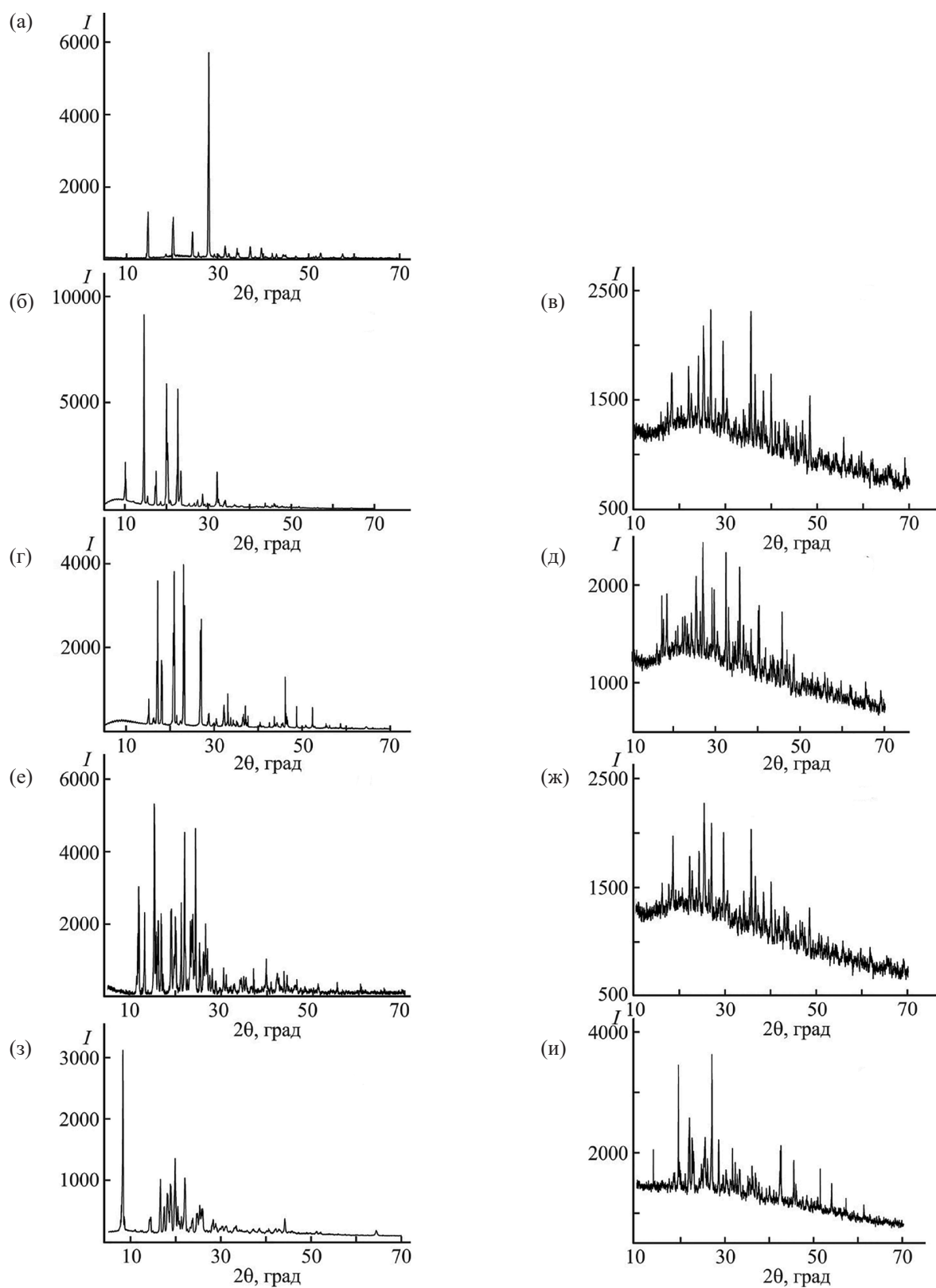


Рис. 1. Порошковые дифрактограммы руса (а), phen (б), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{phen}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (в), dipy (г), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dipy})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (д), tppo (е), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{tppo}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (ж), dphg (з), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (и).

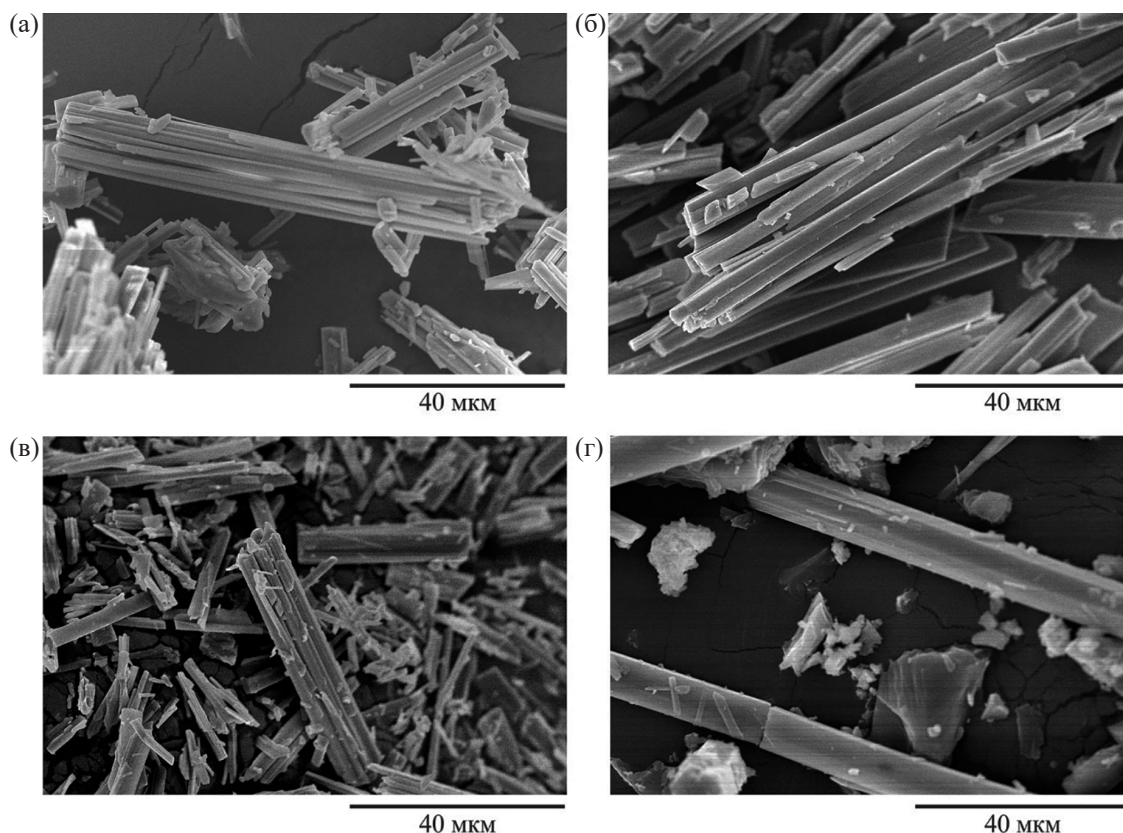


Рис. 2. Морфологическое строение пиразинатов европия: $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{tppo} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (а), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{phen} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (б), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dpyr})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (в), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (г).

нами было осуществлено изучение термического разложения соединений европия(III) с пиразиновой кислотой.

Термогравиметрический анализ разнолигандных комплексных соединений европия(III) с пиразиновой кислотой был проведен в интервале температур 30–800°C. На рис. 3 изображены кривые ТГ, ДТГ и ДТА синтезированных пиразинатов европия(III). На основании полученных кривых можно сделать вывод, что термическое разложение комплексных соединений происходит сложно – в несколько этапов, и сопровождается рядом эндо- и экзотермических эффектов.

На первом этапе термолиза (в интервале температур 88–200°C) наблюдается потеря молекул координированной воды, что хорошо согласуется с теоретическими рассчитанными данными. Данный процесс осуществляется в одну стадию и сопровождается эндотермическим эффектом.

При термическом разложении гидрата европия(III) с пиразиновой кислотой (от 157°C) наблюдается деструкция органической части комплексного соединения с выделением CO_2 . В диапазоне температур от 180 до 525°C происходит отщепление как координированных нейтральных молекул (dphg, dpyr, phen), так и аниона пиразиновой кислоты. Это отражается экзотермическими и эндотермическими пиками на кривой ДТА.

В случае пиразината европия(III) с трифенилфосфиноксидом на второй стадии термического разложения происходит отщепление одного пиразинат аниона. Этому процессу на кривой ДТА соответствует эндотермический эффект (184°C). Далее наблюдается отщепление молекул трифенилфосфиноксида и аниона пиразиновой кислоты (361–524°C).

Проведенное термогравиметрическое исследование показало, что на термическую устойчивость разнолигандных комплексных соединений евро-

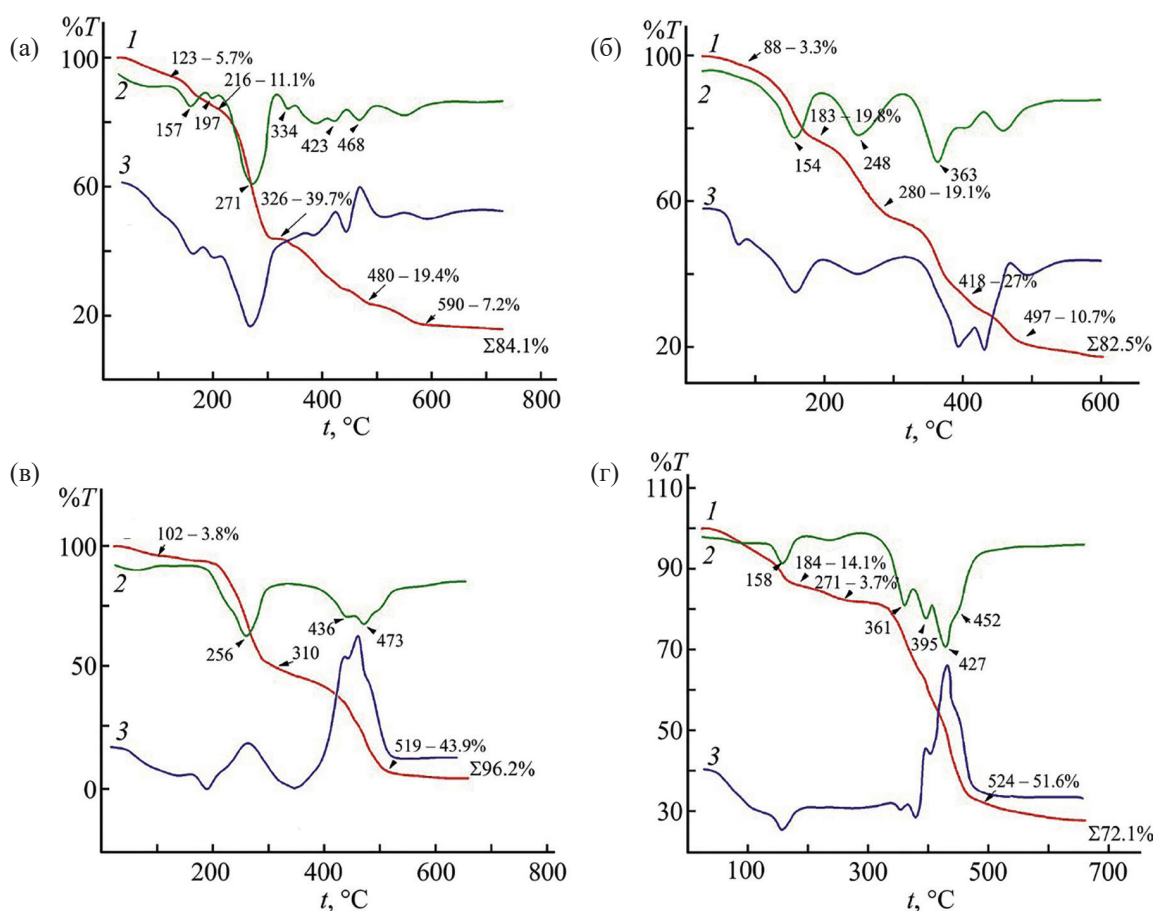


Рис. 3. Термограммы пиразинатов европия(III): $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{H}_2\text{O})_2$ (а), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dipy})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (б), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (в), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{trpo} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (г).

пия(III) с пиразиновой кислотой оказывает влияние, главным образом, координированный к иону европия нейтральный лиганд. Температура начала потери массы определяется устойчивостью к отщеплению нейтрального лиганда.

Конечным продуктом осуществляемого термического разложения всех комплексных соединений является образование в интервале температур 400–590°C оксида европия(III).

Согласно данным термогравиметрического анализа распад органической части синтезированных соединения европия(III) с пиразиновой кислотой, азот- и фосфорсодержащими лигандами начинается после 180°C. Таким образом, данные соединения являются термоустойчивыми и могут быть использованы в качестве добавок для внедрения в полимерные материалы.

Определение координации аниона пиразиновой кислоты и нейтральных лигандов к иону $\text{Eu}(\text{III})$ осуществлялось методом ИК спектроскопии. Отнесение характеристических полос поглощения основных функциональных групп в их ИК спектрах проведено в соответствии с данными для пиразинатов различных металлов и накопленными авторами сведениями в ходе систематического исследования координационных соединений редкоземельных элементов [16, 20–24].

В ИК спектрах исследуемых соединений поглощение карбонильной группы свободной кислоты $\nu(\text{C}=\text{O})$ при 1700 cm^{-1} отсутствует (рис. 4). На наличие депротонированной карбоксильной группы пиразиновой кислоты в разнолигандных комплексных соединениях указывает исчезновение в ИК спектрах полосы деформационного колебания OH -группы при 1000 cm^{-1} [20].

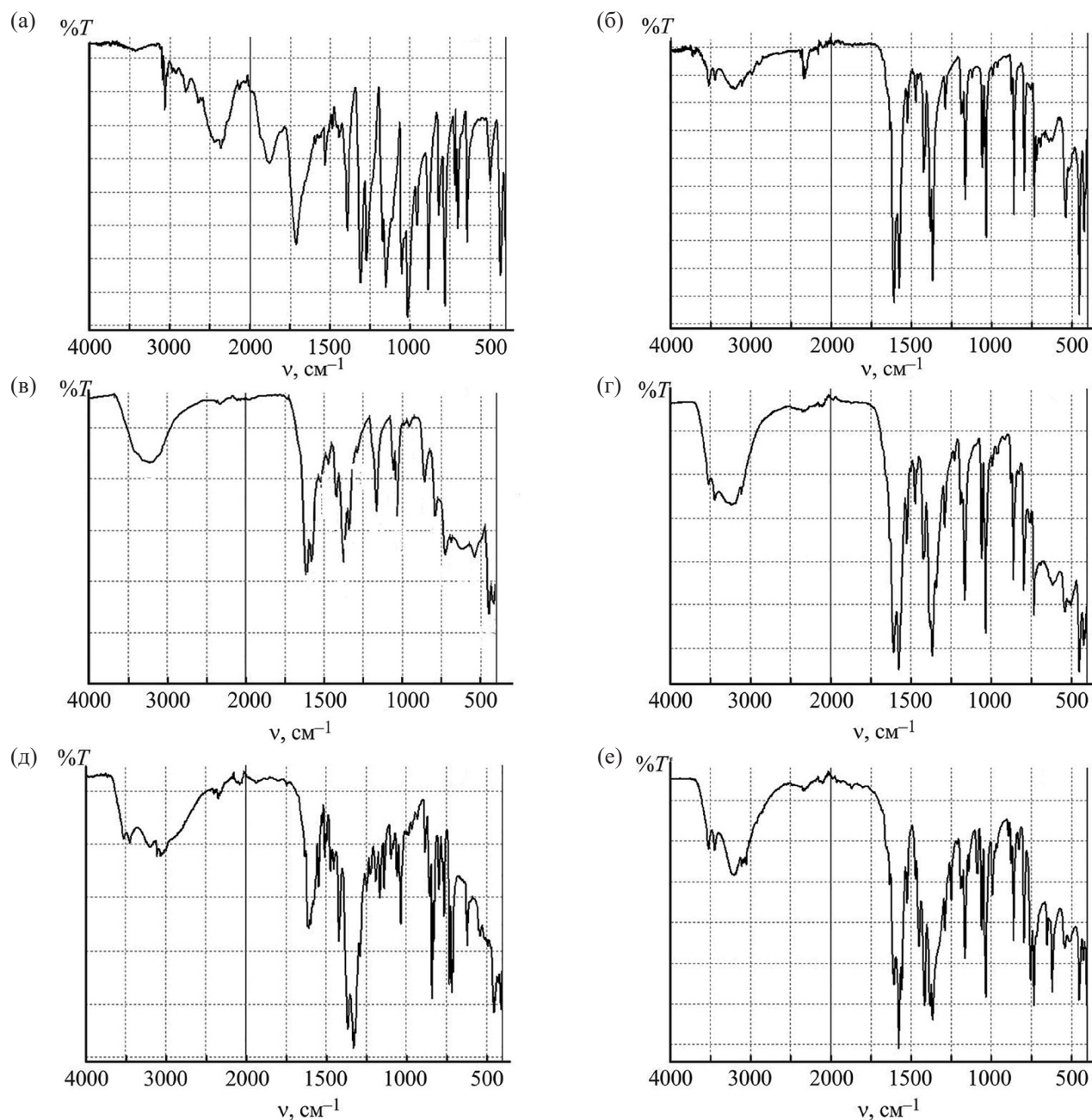


Рис. 4. ИК спектры образцов: руса (а), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{tpno}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (б), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{H}_2\text{O})_2$ (в), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (г), $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{phen}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (д), $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dipy})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (е).

Интенсивные полосы при $1620\text{--}1610$, $1420\text{--}1350\text{ cm}^{-1}$, которые относятся к $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ соответственно. Разность частот $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ составляет $190\text{--}270\text{ cm}^{-1}$, что, согласно данным [21, 22], свидетельствует о монодентатной координации COO^- -группы ионом $\text{Eu}(\text{III})$.

Наряду с ними, в ИК спектрах также присутствуют полосы, соответствующие колебаниям связей с европием: $\nu(\text{Eu}\text{--}\text{O})$ $615\text{--}650\text{ cm}^{-1}$. Полосы средней интенсивности в области $540\text{--}560\text{ cm}^{-1}$ характерны для связи $\text{Eu}\text{--}\text{N}$ и подтверждают координацию пиразиновой кислоты через атомы азота бензольного

кольца [16]. Следовательно, независимо от нейтрального лиганда координация пиразиновой кислоты в соединениях к атому европия осуществляется монодентатно карбоксильными группами и атомами азота. Поглощение при $1580\text{--}1510\text{ см}^{-1}$ может быть обусловлено валентными колебаниями связей $\text{C}=\text{C}$ пиразиновой кислоты.

О координации фосфорсодержащего лиганда к пиразинату европия указывает появление характеристической полосы поглощения $\nu(\text{P}=\text{O})$ в области 1180 см^{-1} . Причем полоса поглощения $\nu(\text{P}=\text{O})$ в ИК спектре полученных соединений смещена в сторону низких частот по сравнению с ее положением в спектрах несвязанных фосфорсодержащих лигандов [$\nu(\text{P}=\text{O}) \sim 1210\text{--}1195\text{ см}^{-1}$] на $15\text{--}30\text{ см}^{-1}$, что свидетельствует о координации последних через фосфорильный кислород [23].

В ИК спектре $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ наблюдается полоса поглощения в области 3450 см^{-1} , которая может быть отнесена к валентным колебаниям NH -группы дифенилгуанидина соответственно. В области $3300\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ регистрируется размытая полоса, обусловленная валентными колебаниями молекул воды [23].

Спектры возбуждения люминесценции разнолигандных соединений европия(III) с пиразиновой кислотой состоят из широкой высокочастотной полосы, обусловленной полосами поглощения лигандов. В спектрах возбуждения разнолигандных соединений европия присутствуют полосы $\pi\text{--}\pi^*$ -переходов пиразиновой кислоты и соответствующего азот- или фосфорсодержащего нейтрального лиганда (рис. 5а), что приводит к эффективной передаче энергии как с триплетных уровней кислоты, так и с уровней нейтрального лиганда на европий.

Синтезированные разнолигандные соединения европия(III) с пиразиновой кислотой люминесцируют как 293 К (рис. 5б), так и при 77 К красным цветом. Спектры люминесценции соединений европия при комнатной температуре и 77 К однотипны. Общий характер спектров люминесценции по ряду полученных соединений европия(III) с азот- и фосфорсодержащими нейтральными лигандами сохраняется. Спектры люминесценции дискретны, отчетливо можно выделить полосы $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_j$ ($j = 1\text{--}4$) переходов.

В спектрах люминесценции комплексных соединений наиболее интенсивные полосы относятся

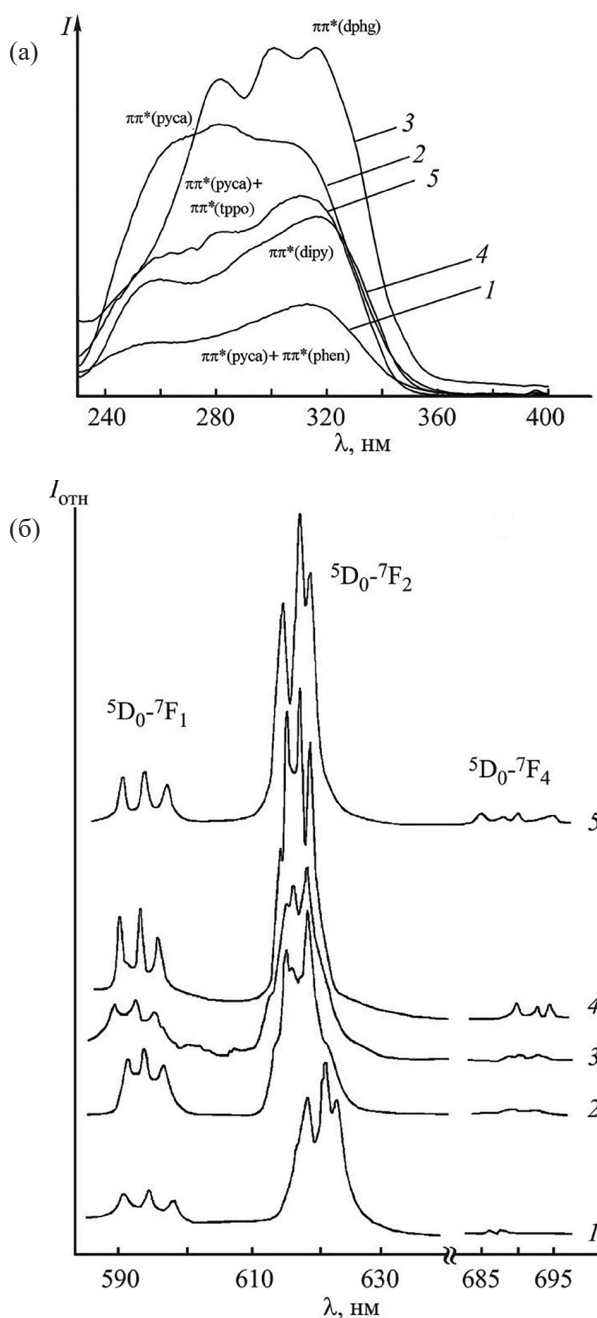


Рис. 5. Спектры возбуждения люминесценции (а) и люминесценции (б): 1 – $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{phen}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 2 – $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{H}_2\text{O})_2$, 3 – $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dphg})_2(\text{H}_2\text{O})_2$, 4 – $\text{Eu}(\text{pyca})_3(\text{dipy})_2(\text{H}_2\text{O})_2$, 5 – $\text{Eu}(\text{pyca})_3\text{trpo}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (293 К).

к электродипольному $^5\text{D}_0\text{--}^7\text{F}_2$ переходу. Данный переход является наиболее чувствительным к замене нейтрального лиганда в разнолигандных комплексах: наблюдается перераспределение интенсивностей отдельных линий и изменения в структуре расщепле-

ния штарковских компонент 7F_2 -уровня. В спектрах люминесценции комплексных соединений в области электродипольного ${}^5D_0-{}^7F_2$ перехода наблюдается до 4 компонент. Интенсивность полос магнитно-дипольного перехода ${}^5D_0-{}^7F_1$ на порядок ниже интенсивности полос электродипольного ${}^5D_0-{}^7F_2$ перехода. Расщепление полос магнитнодипольного ${}^5D_0-{}^7F_1$ перехода существенно меняется при замене нейтрального лиганда, что указывает на вхождение его в координационную сферу иона европия(III). Наибольшей интенсивностью люминесценции среди полученных комплексных соединений обладает соединение европия(III) с трифенилфосфиноксидом.

ВЫВОДЫ

Таким образом, получены новые люминесцирующие, термоустойчивые разнолигандные комплексные соединения европия(III) с пиразиновой кислотой, азот- и фосфорсодержащими нейтральными лигандами. Показано, что при термоллизе комплексных соединений отрыв молекулы воды и нейтрального лиганда происходит в две стадии с эндотермическими эффектами. Разнолигандные комплексные соединения устойчивы до 180°C. Методом ИК спектроскопии установлено, что в комплексах пиразиновая кислота координируется к европию монодентатно карбоксильными группами и атомами азота бензольных колец. Наибольшей интенсивностью люминесценции среди полученных комплексных соединений обладает соединение европия(III) с трифенилфосфиноксидом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза разнолигандных комплексных соединений европия(III) с пиразиновой кислотой использовали $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ (Ч, АО «Вектон»), пиразиновую кислоту (Clearsynth), дифенилгуанидин (97%, АО «Вектон»), трифенилфосфиноксид (99%, Acros organics), 1,10-фенантролин (98%, Acros organics), 2,2'-дипиридил (99%, Acros organics), NaOH (ХЧ, АО «Вектон»), 25%-ный водный раствор аммиака (ЧДА, ООО «Сигма Тек»), этиловый спирт (95%, ООО «Гиппократ»). Для термогравиметрии применяли Al_2O_3 (Ч, АО «Вектон»), который прокаливали при 800°C в течение 1 ч.

Элементный анализ комплексных соединений выполняли на анализаторе Euro EA 3000 (Eurovector

Instruments). Содержание воды определяли титрованием по Фишеру. Содержание европия устанавливали весовым методом: прокаливая навеску вещества до постоянной массы Eu_2O_3 . Рентгенографическое исследование соединений проводили порошковым методом. Порошкограммы образцов снимали на дифрактометре ДРОН-2.0 (НПП «Буревестник») при CuK_α -излучении. Термогравиметрическое исследование проводили с использованием дериватографа Q-1000 (Paulik–Paulik) в открытом платиновом тигле на воздухе. Вещество сравнения – прокаленный Al_2O_3 (Ч, АО «Вектон»), скорость нагревания – 5 град/мин. ИК спектры поглощения образцов регистрировали на приборе Shimadzu IR Tracer–100 на приставке ATR. Образцы соединений в виде порошка наносили на приставку. Съемку спектров проводили в диапазоне 4000–350 cm^{-1} при комнатной температуре с разрешением 8 cm^{-1} . Для изучения люминесцентных свойств использовали спектрофлуориметр Shimadzu RF-5000 (293 K). Спектры люминесценции ($\lambda_{\text{возб}} = 315 \text{ нм}$) и возбуждения люминесценции ($\lambda_{\text{возб}} = 618 \text{ нм}$) образцов соединений снимали в порошке. Для определения размеров частиц и их морфологического строения использовали электронный сканирующий микроскоп Hitachi S5500 и приставку для локальной энергодисперсионной спектроскопии Thermo Scientific.

Синтез $\text{NaPyca} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Смесь 0.06 г NaOH, растворенного в 10 мл дистиллированной воды, и 0.201 г пиразиновой кислоты, растворенной в 30 мл 95%-ного этилового спирта, перемешивали в течение 20 мин при 30°C. Полученный раствор соли использовали далее без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза разнолигандных соединений $\text{Eu}(\text{III})$. К полученному раствору натриевой соли пиразиновой кислоты добавляли нейтральный лиганд (0.27 г дифенилгуанидина или 0.28 г трифенилфосфиноксида или 0.18 г 2,2'-дипиридила или 0.2 г 1,10-фенантролина), растворенный в 10 мл 95%-ного этилового спирта и 0.22 г $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$, растворенного в 5 мл дистиллированной воды. pH реакционной смеси доводили до 6–7 10%-ным раствором аммиака. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из 50%-ного водно-этанольного раствора. Сушили в эксикаторе над P_2O_5 .

Eu(пуца)₃(H₂O)₂. Выход 0.24 г (86%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3000–3500 (C–H, O–H), 1612 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$], 1582, 1519 (C=C); 1474, 1420, 1370 и 1343 [$\nu_s(\text{COO}^-)$, C–N, C=C], 617 (Eu–O), 540 (Eu–N). Найдено, %: C 33.57; H 2.25; N 15.42; Eu 27.42. EuC₁₅H₁₃N₆O₈. Вычислено, %: C 32.32; H 2.33; N 15.08; Eu 27.29.

Eu(пуца)₃(dphg)₂(H₂O)₂. Выход 0.38 г (78%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3450 (NH), 3100–3300 (C–H, O–H), 1620 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$]; 1580, 1530 (C=C); 1484, 1420, 1380 и 1350 [$\nu_s(\text{COO}^-)$, C–N, C=C] 640 (Eu–O), 540 (Eu–N). Найдено, %: C 50.57; H 4.25; N 17.42; Eu 15.22. EuC₄₁H₃₉N₁₂O₈. Вычислено, %: C 50.26; H 3.98; N 17.16; Eu 15.50.

Eu(пуца)₃tppo·H₂O. Выход 0.30 г (74%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3000–3500 (C–H, O–H), 1610 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$]; 1560, 1520 (C=C); 1480, 1430, 1390 и 1350 [$\nu_s(\text{COO}^-)$, C–N, C=C], 1180 (P–O), 650 (Eu–O), 550 (Eu–N). Найдено, %: C 48.47; H 3.18; N 10.28; Eu 18.60. EuC₃₃H₂₆N₆O₈P. Вычислено, %: C 48.85; H 3.4; N 10.75; Eu 18.12.

Eu(пуца)₃(dipy)₂(H₂O)₂. Выход 0.35 г (81%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3000–3600 (C–H, O–H), 1620 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$]; 1550, 1520 (C=C); 1450, 1420, 1390 и 1350 [$\nu_s(\text{COO}^-)$, C–N, C=C], 640 (Eu–O), 550 (Eu–N). Найдено, %: C 48.65; H 3.84; N 16.75; Eu 17.19. EuC₃₅H₂₉N₁₀O₈. Вычислено, %: C 48.30; H 3.34; N 16.10; Eu 17.49

Eu(пуца)₃phen·H₂O. Выход 0.29 г (79%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2900–3600 (C–H, O–H), 1610 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$], 1520 (C=C); 1425, 1360 и 1325 [$\nu_s(\text{COO}^-)$, C–N, C=C], 640 (Eu–O), 560 (Eu–N). Найдено, %: C 50.21; H 5.62; N 3.68; Eu 17.84. EuC₂₇H₁₉N₈O₇. Вычислено, %: C 49.94; H 5.20; N 3.24; Eu 17.57.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Задорожная Анна Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1494-3769>

Калиновская Ирина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6858-6595>

Попов Леонид Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-8005>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (номер темы государственного задания 0265-2014-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. de Sá G.F., Malta O.L., de Mello Donegá C., Simas A.M., Longo R.L., Santa-Cruz P.A., da Silva E.F., Jr. // *Coord. Chem. Rev.* 2000. Vol. 196. P. 165. doi 10.1016/S0010-8545(99)00054-5
2. Kalinovskaya I.V., Zadorozhnaya A.N. // *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1157. P. 14. doi 10.1016/j.molstruc.2017.11.035
3. Kataoka H., Kitano T., Takizawa T., Hirai Y., Nakanishi T., Hasegawa Y. // *J. Alloys Compd.* 2014. Vol. 601. P. 293. doi 10.1016/j.jallcom.2014.01.165
4. Hasegawa Y., Nakanishi T. // *RSC. Adv.* 2015. Vol. 5. P. 338. doi 10.1039/C4RA09255D
5. Deacon G.B., Forsyth C.M., Junk P.C., Leary S.G. // *Z. anorg. allg. Chem.* 2008. Vol. 634. N 1. P.91. doi 10.1002/zaac.200700359
6. Николаев А.А., Кулясов А.Н., Панюшкин В.Т. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 1. С. 131. doi 10.31857/S0044460X21010145; Nikolaev A.A., Kulyasov A.N., Panyushkin V.T. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 2498. doi 10.1134/S1070363220120439
7. Bunzli J.-C.G., Eliseeva S.V. // *J. Chem. Sci.* 2013. Vol. 4. N 5. P. 1939. doi 10.1039/C3SC22126A
8. Калиновская И.В., Задорожная А.Н., Савченко Н.Н. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 11. С. 1780. doi 10.1134/S0044460X19110192; Kalinovskaya I.V., Zadorozhnaya A.N., Savchenko N.N. // *Russ. J. Gen. chem.* 2019. Vol. 89. N 11. P. 2285. doi 10.1134/S1070363219110197
9. Калиновская И.В., Задорожная А.Н., Привар Ю.О. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 2. С. 238. doi 10.31857/S0044460X21020074; Kalinovskaya I.V., Zadorozhnaya A.N., Privar Yu.O. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 2. P. 196. doi 10.1134/S1070363221020079
10. Utochnikova V.V., Kovalenko A.D., Burlov A.S., Marciniak L., Ananyev I.V., Kalyakina A.S., Kurchavov N.A., Kuzmina N.P. // *Dalton Trans.* 2015. Vol. 44. P. 12660. doi 10.1039/C5DT01161B
11. Serward C., Hu N.X. Wang J. // *Chem. Soc. Dalton Trans.* 2001. Vol. 1. P. 134. doi 10.1039/B007866M
12. Bukvetskii B.V., Kalinovskaya I.V. // *J. Fluoresc.* 2017. Vol. 27. N 3. P. 773. doi 10.1007/s10895-016-2009-7
13. Mesquita M.E., Sa G.F., Malta O.L. // *J. Alloys Compd.* 1997. Vol. 250. P. 417. doi 10.1016/S0925-8388(96)02561-3
14. Киселева Е.А. // *Вестн. ЦНИИТ.* 2021. С. 68. doi 10.7868/S2587667821050289
15. Eliseeva S.V., Mirzov O.V., Troyanov S.I., Vitukhnovsky A.G., Kuzmina N.P. // *J. Alloys Compd.* 2004. Vol. 374. P. 293. doi 10.1016/j.jallcom.2003.11.123

16. Гасанова С.С., Гасанова У.М., Мамедова Л.Н., Мовсумов Е. // Евразийский союз ученых. 2020. Т. 81. № 12. С. 24. doi 10.31618/ESU.2413-9335.2020.3.81.1155
17. Kunkely H., Vogler A. // J. Photochem. Photobiol. (A). 2002. Vol. 151. P. 45. doi 10.1016/S1010-6030(02)00171-5
18. Ptasiiewicz-Bak H., Leciejewicz J., Zachara J. // J. Coord. Chem. 1995. Vol. 36. P. 317. doi 10.1080/00958979508022682
19. Андреев Г.Б., Буданцева Н.А., Перминов В.П., Федосеев А.М. // Радиохимия. 2005. Т. 47. № 1. С. 35.
20. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991. 536 с.
21. Misra S.N., Singh M. // J. Ind. Chem. Soc. 1983. Vol. 60. N 2. P. 115.
22. Pimentel P.M., Oliveira V.S., Silva Z.R., Melo D.M.A., Zinner L.B., Vicentini G., Bombieri G. // Polyhedron. 2000. Vol. 19. P. 2651. doi 10.1016/S0277-5387(01)00868-3
23. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: ИЛ, 1963. 590 с.

Thermal and Luminescent Properties of Multi-Ligand Complexes of Europium(III) with Pyrazine-2-carboxylic Acid

I. V. Kalinovskaya^{1,*}, A. N. Zadorozhnaya², V. G. Kuryavyi¹, and L. D. Popov³

¹ Institute of Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022 Russia

² Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, 690002 Russia

³ Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

*e-mail: kalinovskaya@ich.dvo.ru

Received May 30, 2024; revised September 6, 2024; accepted September 6, 2024

Eu(III) compounds with pyrazine-2-carboxylic acid and nitrogen- and phosphorus-containing neutral ligands were synthesized. Using the methods of chemical elemental and thermal analysis and IR spectroscopy, the composition of the complexes and the method of coordination of carboxylate ions were established. The most thermally stable compounds have been identified. The luminescent characteristics of complex compounds have been studied. It was found that the maximum luminescence intensity is characteristic of europium(III) pyrazinate with triphenylphosphine oxide. The morphological structure and dispersion of the complexes were determined.

Keywords: thermal stability, europium(III) complexes, pyrazine-2-carboxylic acid, luminescence