

ISSN 0044-460X

Том 94, Номер 9

Сентябрь 2024



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 9, 2024

Синтез новых производных халькогеназоло[3,2- <i>a</i>]пиридиния реакцией аннелирования винилгетероатомных соединений пиридин-2-халькогенилгалогенидами <i>Р. С. Ишигеев, А. Г. Хабибулина, В. А. Потапов</i>	949
Синтез и свойства N-замещенных производных пурпуровой кислоты и их 2-тиоаналогов <i>К. А. Краснов, К. А. Феклистова, А. А. Краснова, В. Т. Папп, С. С. Гафт</i>	958
Особенности деструкции тетра(4-иод-5- <i>трет</i> -бутил)фталоцианина под влиянием <i>n</i> -бутиламина в среде бензол–диметилсульфоксид <i>О. А. Петров, Е. В. Шагалов, А. Н. Киселев, В. Е. Майзлин</i>	965
Термохимия растворения 5,10,15,20-тетракис(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида и 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида при 298.15 К <i>П. Д. Крутов, Н. М. Березина, О. Н. Крутова, М. И. Базанов, А. В. Волков, Е. Е. Киптикова</i>	973
Влияние растворителя на структурные и термодинамические характеристики комплексов брома и его производных с азотсодержащими донорами: квантово-химическое исследование <i>А. В. Помогаева, А. С. Лисовенко, А. Ю. Тимошкин</i>	979
Растворимость куркумина в воде и водных системах бромида тетрадецилтрифенилфосфония с образованием протомицелл <i>Т. Г. Мовчан, А. И. Русанов, Е. В. Плотникова</i>	987
Синтез и сравнительное исследование силиконовых композитов, содержащих диклофенак натрия с использованием новых типов сшивающих агентов <i>М. Л. Атабемян, З. М. Фармазян, Э. А. Акопян, М. С. Торосян, В. О. Топузьян, С. Г. Григорян</i>	1000

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХАЛЬКОГЕНАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИНИЯ РЕАКЦИЕЙ АННЕЛИРОВАНИЯ ВИНИЛГЕТЕРОАТОМНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПИРИДИН-2-ХАЛЬКОГЕНИЛГАЛОГЕНИДАМИ

© 2024 г. Р. С. Ишигеев¹, А. Г. Хабибулина¹, В. А. Потапов^{1,*}

¹ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: v_a_potapov@irioc.irk.ru

Поступило в редакцию 28 ноября 2024 г.

После доработки 28 ноября 2024 г.

Принято к печати 12 декабря 2024 г.

На основе реакций аннелирования пиридин-2-халькогенилгалогенидов с рядом винилгетероатомных соединений (дивиниловый и алкилвиниловые эфиры, дивинилсульфид, 2-винилсульфанилэтанол, тетравинилсилан) разработаны эффективные способы получения новых производных 2,3-дигидро[1,3]-тиазоло- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния с высокими выходами.

Ключевые слова: пиридин-2-сульфенилгалогениды, пиридин-2-селенилгалогениды, дивиниловый эфир, дивинилсульфид, тетравинилсилан, алкилвиниловые эфиры

DOI: 10.31857/S0044460X24090018, **EDN:** RPAJSK

ВВЕДЕНИЕ

Азотсодержащие гетероциклические соединения вызывают большой интерес ученых благодаря их использованию для получения медицинских препаратов и практически важных материалов [1, 2]. Следует отметить, что азотсодержащие гетероциклические структуры входят в состав большого числа применяемых в настоящее время лекарств и препаратов медицинского назначения [3].

В последнее время большое внимание уделяется синтезу конденсированных производных пиридина ввиду их разнообразной биологической активности [4–8]. В ряду производных пиридина, конденсированных с тиазольным циклом, выделяются тиазоло[3,2-*a*]пиридины, которые, в зависимости от природы заместителей, проявляют различные виды биологической активности [9–20]. Прежде всего, про-

изводным этого класса соединений присущ широкий спектр антибактериальной активности [12–16]. Кроме этого, соединения ряда тиазоло[3,2-*a*]пиридинов обладают антитрихомонадной [17], противогрибковой [18], противовирусной [19] и антиоксидантной активностью [20].

Пиридин-2-сульфенилгалогениды являются эффективными электрофильными реагентами для получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина [21–24]. Ранее мы сообщали о реакциях пиридин-2-сульфенил- и -селенилгалогенидов с рядом алкенов и природных соединений, приводящих к водорастворимым производным тиазоло- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния [25–27].

Продолжая исследования в области синтеза производных 2,3-дигидро[1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]пиридинийгалогенидов на основе аннелирования, нами проведены реакции пиридин-2-халькогенил-

галогенидов с рядом винилгетероатомных соединений (дивиниловый и алкилвиниловые эфиры, дивинилсульфид, винилсульфанилэтанол и тетравинилсилан), в результате чего получены ранее неизвестные производные 2- и 3-замещенных 2,3-дигидро[1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия с высокими выходами. Целью настоящей работы, наряду с разработкой способов получения новых производных халькогеназоло[3,2-*a*]пиридиния, было исследование влияния строения субстрата и природы атомов халькогена (серы и селена) на выход продуктов и селективность процесса аннелирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пиридин-2-сульфенилгалогениды **1**, **2** и пиридин-2-селанилгалогениды **3**, **4** получены взаимодействием бис(пиридин-2-ил)дисульфида и бис(пиридин-2-ил)диселенида с хлористым сульфуром или бромом и использованы без выделения в последующих реакциях (схема 1).

Ранее нами было показано, что реакция пиридин-2-халькогенилбромидов легко протекают с виниловыми эфирами с образованием соответствующих конденсированных продуктов с высокими выходами [24]. В данной работе в реакцию аннелирования с сульфенил- и -селенилхлоридами **1**, **3** впервые

вовлечен дивиниловый эфир (схема 2). Установлено, что реакция с дивиниловым эфиром селективно протекает при комнатной температуре в хлористом метиле с образованием 3-винилоксипроизводных **5** и **6** с выходами 90 и 86% соответственно (схема 2).

Проведение реакций пиридин-2-халькогенилхлоридов с 2-винилсульфанилэтанолом в аналогичных условиях дает низкий выход целевых продуктов. Установлено, что взаимодействие сульфенил- и -селенилхлоридов **1**, **3** с 2-винилсульфанилэтанолом эффективно реализуется при кипячении в хлороформе (который имеет более высокую температуру кипения, чем хлористый метил) и приводит к гетероциклам **7** и **8**, функционализированным гидроксиэтилсульфанильной группой, с выходами 87 и 80% (схема 2).

Реакция аннелирования халькогенилгалогенидов **1**, **3**, **4** с алкилвиниловыми эфирами при эквимольном соотношении реагентов селективно протекает в хлороформе при комнатной температуре и приводит к образованию продуктов **9–14** с высокими выходами (91–99%, схема 3).

Виниловые эфиры являются одними наиболее активных субстратов в электрофильных реакциях, и влияние природы атомов халькогена и галогена на выход продуктов в этом случае мало заметно.

Влияние природы атомов халькогена (серы и селена) в реакциях аннелирования сульфенил- и

Схема 1.

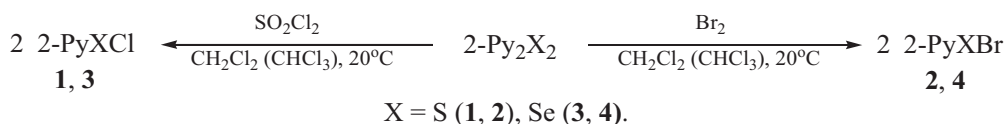


Схема 2.

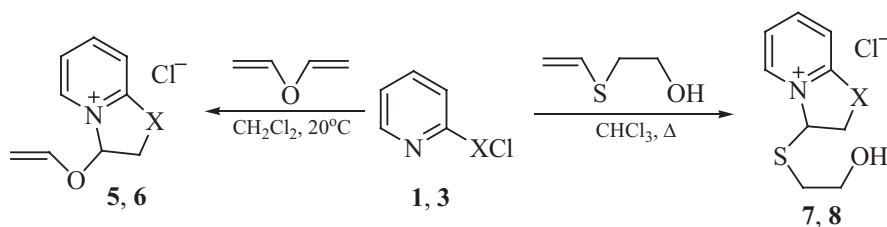
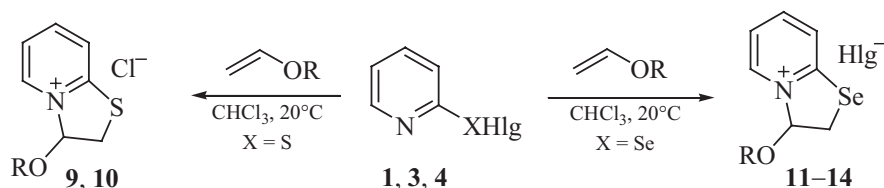


Схема 3.



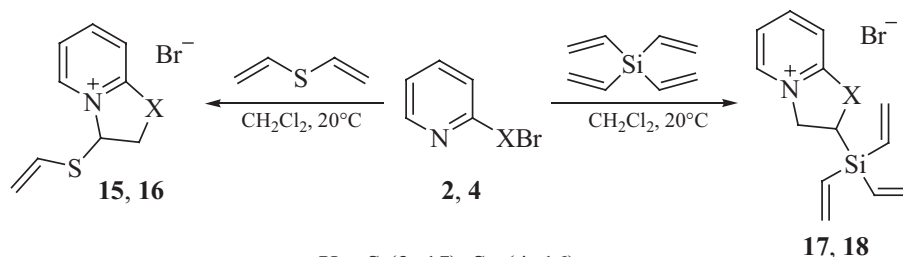
R = Bu (**9**, 98%), *i*-Bu (**10**, 94%); Hlg = Cl, R = Bu (**11**, 94%), *i*-Bu (**12**, 91%);
Hlg = Br, R = Bu (**13**, 99%), *i*-Bu (**14**, 97%).

-селенилбромидов **2**, **4** исследовано на примерах взаимодействия с дивинилсульфидом и тетравинилсиланом. Дивинилсульфид является ценным реакционноспособным реагентом, который легко вступает в реакции электрофильного и радикального присоединения [28].

Установлено, что реакции аннелирования сульфенил- и -селенилбромидов **2**, **4** с дивинилсульфидом протекают в мягких условиях при комнатной температуре в хлористом метиле с образованием конденсированных продуктов **15** и **16** с выходами 76 и 95% соответственно (схема 4).

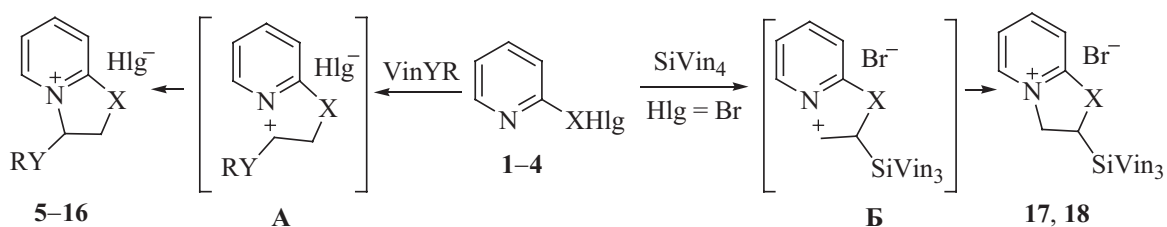
При исследовании реакций халькогенилбромидов **2** и **4** с тетравинилсиланом установлено, что процесс протекает региоселективно, но в отличие от реакции с дивинилсульфидом приводит к продуктам с противоположной региохимией. В этом случае атом халькогена присоединяется к α -углеродному атому винильной группы (схема 4). В результате образуются бромиды 2-тривинилсилил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло- и -селеназолопиридиния **17** и **18** с выходами 68 и 86% соответственно. Для селективного образования продуктов присоединения только по одной винильной группе использовался трехкратный мольный избыток тетравинилсилана. После окончания реакции

Схема 4.



X = S (**2**, **15**), Se (**4**, **16**).

Схема 5.



X = S, Se; Hlg = Cl, Br; Y = O, S.

избыточное количество тетравинилсилана удалялось вакуумированием реакционной смеси при перемешивании и собиралось в охлажденной ловушке.

Объяснение регионаправленности реакций представлено на схеме 5. Атомы кислорода и серы хорошо стабилизируют соседний карбокатионный центр [29]. Можно предполагать, что при присоединении халькогенилгалогенидов **1–4** в β -положении винилокси- и винилсульфанильной групп образуется интермедиат **A**, в котором карбокатионный центр стабилизирован соседним гетероатомом (схема 5). Однако электрофильная атака на винилсилильную группу обычно происходит по α -углеродному атому двойной связи, с образованием карбокатиона в β -положение (β -эффект, интермедиат **B**) [30]. Известный β -эффект атома кремния стабилизирует положительный заряд на β -углеродном атоме [31]. Известно, что реакции присоединения аренсульфенилхлоридов к виниловым эфирам и винилсульфидам приводят к марковниковским аддуктам [32], тогда как реакции аренсульфенилхлоридов с винилсиланам протекают с противоположной регионаправленностью [30].

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработаны селективные и эффективные методы синтеза ранее неизвестных производных 2,3-дигидро[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния **5–18**, растворимость которых в воде является важным свойством для возможного проявления биологической активности. Реакции аннелирования протекают достаточно эффективно как с сульфенилгалогенидами **1, 3**, так и селенилгалогенидами **2, 4**. Наиболее активными из субстратов в реакциях аннелирования являются виниловые эфиры. При использовании сульфенилхлорида **1** получены несколько более высокие выходы продуктов, чем с селенилхлоридом **3**. При сравнении данных по использованию сульфенил- и -селенилбромидов **2, 4** можно отметить, что несколько более высокие выходы продуктов наблюдаются при использовании селенилбромидов **4**. Следует отметить, что продукты **5, 6, 15–18** содержат винильную группу, которая потенциально способна к дальнейшей функционализации или олигомеризации с образованием новых водорастворимых материалов с возможной антибактериальной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе D_2O , внешний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание хлора и брома определено объемным методом [33].

В реакциях использовались абсолютные растворители и коммерчески доступные (Merck) бис(пиридин-2-ил)дисульфид, сульфурилхлорид, бром, бутилвиниловый эфир, *изо*-бутилвиниловый эфир, 2-винилсульфанилэтанол. Бис(пиридин-2-ил)диселенид получен по известной методике [34].

3-(Винилокси)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (5**).** К раствору 0.099 г (0.45 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 8 мл хлористого метилена, при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.061 г (0.45 ммоль) сульфурилхлорида в 3 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.063 г (0.90 ммоль) дивинилового эфира в 4 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.195 г (90%), медообразное вещество светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.89 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 4.17 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.2, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 4.56 д. д (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2, $^2J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц), 4.70 д. д (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.7, $^2J_{\text{HH}}$ 2.6 Гц), 6.68 д. д (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.7, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 6.96 д. д (1H, NCH , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2, $^3J_{\text{HH}}$ 2.4 Гц), 7.70–7.73 м (1H, CH_{Py}), 8.02–8.04 м (1H, CH_{Py}), 8.34–8.37 м (1H, CH_{Py}), 8.82–8.83 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C , (D_2O), δ_{C} , м. д.: 34.3 (SCH_2), 96.6 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 97.6 (NCH), 122.9 (C_{Py}), 123.8 (C_{Py}), 140.9 (C_{Py}), 146.4 (C_{Py}), 147.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 158.3 (NCS , C_{Py}). Найдено, %: C 49.86; H 4.79; N 6.37; Cl 16.27; S 15.09. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNOS}$. Вычислено, %: C 50.11; H 4.67; N 6.49; Cl 16.44; S 14.87.

3-(Винилокси)-2,3-дигидро[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (6**).** К раствору 0.056 г (0.17 ммоль) бис(пиридин-2-ил)диселенида в 5 мл хлористого метилена, добавляли раствор сульфурилхлорида 0.024 г (0.17 ммоль) в 2 мл хлористого метилена. Перемешиваем 10 мин, затем добавляли

раствор 0.025 г (0.35 ммоль) дивинилового эфира в 2 мл хлористого метилена и перемешиваться при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.080 г (86%), медообразное вещество светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.86–3.90 м (1H, SeCH_2), 4.20 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.2, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 4.54–4.57 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.69–4.73 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.66–6.71 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.95 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5, $^3J_{\text{HH}}$ 3.1 Гц), 7.76–7.78 м (CH_{Py}), 8.16–8.18 м (CH_{Py}), 8.23–8.28 м (CH_{Py}), 8.85–8.87 м (CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 28.3 (SeCH_2), 96.5 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 100.1 (NCH), 123.5 (1H, CH_{Py}), 127.8 (1H, CH_{Py}), 141.8 (1H, CH_{Py}), 144.4 (1H, CH_{Py}), 147.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 159.8 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: С 40.86; Н 4.02; N 5.51; Cl 13.27; Se 29.81. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNOSe}$. Вычислено, %: С 41.16; Н 3.84; N 5.33; Cl 13.50; Se 30.07.

3-[(2-Гидроксиэтил)сульфанил]-2,3-дигидро[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (7). К раствору 0.107 г (0.48 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 7 мл хлороформа при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.066 г (0.48 ммоль) сульфурилхлорида в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.101 г 2-(винилсульфанил)этанола (0.97 ммоль) в 5 мл хлороформа и перемешивали 2 ч при температуре кипения растворителя. Смесь фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали четыреххлористым углеродом и сушили в вакууме. Выход 0.211 г (87%), медообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.03–3.06 м (1H, CH_2), 3.78–3.85 м (3H, CH_2), 3.94 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.4, $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 4.29 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.4, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 6.48 т (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.73–7.76 м (1H, CH_{Py}), 7.94–7.97 м (1H, CH_{Py}), 8.27–8.31 м (1H, CH_{Py}), 8.98–9.00 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 32.8 (CH_2), 35.5 (SCH_2), 60.3 (OCH_2), 76.4 (NCH), 123.0 (C_{Py}), 123.4 (C_{Py}), 140.8 (C_{Py}), 144.9 (C_{Py}), 159.3 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: С 42.94; Н 5.03; N 5.48; Cl 13.98; S 25.51. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NCIOS}_2$. Вычислено, %: С 43.28; Н 4.84; N 5.61; Cl 14.19; S 25.68.

3-[(2-Гидроксиэтил)сульфанил]-2,3-дигидро[1,3]-селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (8). К раствору 0.042 г (0.13 ммоль) бис(пиридин-2-ил)-диселенида в 4 мл хлороформа при перемешивании

по каплям добавляли раствор 0.018 г (0.13 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.027 г (0.26 ммоль) 2-(винилсульфанил)этанола в 3 мл хлороформа и перемешивали 2 ч при температуре кипения растворителя. Смесь фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали четыреххлористым углеродом и сушили в вакууме. Выход 0.060 г (80%), медообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 3.02–3.05 м (1H, CH_2), 3.14–3.30 м (1H, CH_2), 3.76–3.86 м (1H, CH_2), 3.92–3.99 м (1H, CH_2), 4.20–4.32 м (2H, SCH_2), 6.42–6.46 м (1H, NCH), 7.75–7.79 м (1H, CH_{Py}), 8.08–8.10 м (1H, CH_{Py}), 8.19–8.23 м (1H, CH_{Py}), 9.05–9.09 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 29.8 (CH_2), 33.0 (SCH_2), 60.5 (OCH_2), 79.2 (NCH), 123.8 (C_{Py}), 127.7 (C_{Py}), 142.4 (C_{Py}), 144.3 (C_{Py}), 155.7 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: С 36.19; Н 3.97; N 5.03; Cl 12.10; S 11.12; Se 26.99. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NCIOSSe}$. Вычислено, %: С 36.44; Н 4.08; N 4.72; Cl 11.95; S 10.81; Se 26.61.

Реакция сульфенилхлорида 1 с виниловыми эфирами. К раствору 0.110 г (0.5 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 8 мл хлороформа, при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.067 г (0.5 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор винилового эфира (1.05 ммоль) в 4 мл хлороформа и перемешивали 26 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме.

3-Бутокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (9). Выход 0.241 г (98%), масло светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.4 Гц), 1.34 д. д (2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 14.8, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 1.61 д. д (2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 14.1, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 3.84 (2H, SCH_2 , OCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 15.1, $^3J_{\text{HH}}$ 4.2 Гц), 4.09 д. д (2H, OCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.62–6.63 м (1H, NCH), 7.71–7.74 м (1H, CH_{Py}), 8.01–8.03 м (1H, CH_{Py}), 8.33–8.37 м (1H, CH_{Py}), 8.84–8.85 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 12.9 (CH_3), 18.4 (CH_2), 30.5 (CH_2), 34.6 (SCH_2), 70.4 (OCH_2), 99.4 (NCH), 122.7 (C_{Py}), 123.8 (C_{Py}), 140.7 (C_{Py}), 146.0 (C_{Py}), 156.0 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: С 54.05; Н 6.73; N 5.52; Cl 14.69; S 12.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$. Вычислено, %: С 53.76; Н 6.56; N 5.70; Cl 14.43; S 13.05.

3-(2-Метилпропокси)-2,3-дигидро[1,3]-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (10). Выход 0.231 г (94%) масло светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.84–0.88 м (6H, CH_3), 1.82–1.89 м (1H, CH), 3.56–3.65 м (2H, OCH_2), 3.81 д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.0 Гц), 4.07 д. д (1H, SCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.61–6.62 м (1H, NCH), 7.69–7.72 м (1H, CH_{Py}), 7.99–8.00 м (1H, CH_{Py}), 8.31–8.35 м (1H, CH_{Py}), 8.83–8.84 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 17.6 (CH_3), 17.7 (CH_3), 27.3 (CH), 34.0 (SCH_2), 76.4 (OCH_2), 99.1 (NCH), 122.2 (C_{Py}), 123.1 (C_{Py}), 140.3 (C_{Py}), 145.6 (C_{Py}), 159.3 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 53.41; H 6.72; N 5.89; Cl 14.29; S 12.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$. Вычислено, %: C 53.76; H 6.56; N 5.70; Cl 14.43; S 13.05.

Реакция селенилхлорида 3 с виниловыми эфирами. К раствору 0.044 г (0.14 ммоль) бис(пиридин-2-ил)диселенида в 5 мл хлороформа, при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.019 г (0.14 ммоль) сульфурилхлорида в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор винилового эфира (0.3 ммоль) в 3 мл хлороформа и перемешивали 26 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме.

3-Бутокси-2,3-дигидро[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (11). Выход 0.077 г (94%), масло светло-желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J_{HH} 7.4 Гц), 1.30–1.39 м (2H, CH_2), 1.56–1.65 м (2H, CH_2), 3.81 д. д (2H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 3.85–3.91 м (2H, OCH_2), 4.14 д. д (2H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 6.62 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 7.77–7.81 м (1H, CH_{Py}), 8.16–8.18 м (1H, CH_{Py}), 8.26–8.31 м (1H, CH_{Py}), 8.89–8.90 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 13.0 (CH_3), 18.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.7 (SeCH_2), 70.7 (OCH_2), 101.9 (NCH), 123.4 (C_{Py}), 127.9 (C_{Py}), 142.2 (C_{Py}), 145.2 (C_{Py}), 157.6 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: C 44.86; H 5.68; N 4.96; Cl 11.92; Se 27.35. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNOSe}$. Вычислено, %: C 45.14; H 5.51; N 4.79; Cl 12.11; Se 26.98.

3-(2-Метилпропокси)-2,3-дигидро[1,3]-селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия хлорид (12). Выход 0.074 г (91%), масло желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.88–0.93 м (6H, CH_3), 1.90 д. д (1H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 13.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 3.62–3.69 м (2H, OCH_2),

3.83 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.1 Гц), 4.15 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 5.5 Гц), 6.62–6.64 м (1H, NCH), 7.77–7.80 м (1H, CH_{Py}), 8.16–8.18 м (1H, CH_{Py}), 8.27–8.31 м (1H, CH_{Py}), 8.89–8.90 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 18.1 (CH_3), 27.8 (CH), 28.9 (SCH_2), 77.0 (OCH_2), 101.9 (NCH), 123.3 (C_{Py}), 127.8 (C_{Py}), 142.1 (C_{Py}), 145.0 (C_{Py}), 157.5 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: C 44.85; H 5.79; N 4.62; Cl 12.45; Se 27.31. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNOSe}$. Вычислено, %: C 45.14; H 5.51; N 4.79; Cl 12.11; Se 26.98.

Реакция селенилбромида 4 с виниловыми эфирами. К раствору 0.035 г (0.112 ммоль) бис(пиридин-2-ил)диселенида в 5 мл хлороформа при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.018 г (0.112 ммоль) брома в 2 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор винилового эфира (0.23 ммоль) в 2 мл хлороформа и перемешивали 28 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме.

3-Бутокси-2,3-дигидро[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (13). Выход 0.0747 г (99%), масло оранжевого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH_3 , $^2J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 1.31–1.40 м (2H, CH_2), 1.59–1.66 м (2H, CH_2), 3.82 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 3.86–3.94 м (2H, OCH_2), 4.16 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4 Гц), 6.64 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.4, $^3J_{\text{HH}}$ 3.3 Гц), 7.78–7.82 м (1H, CH_{Py}), 8.25–8.32 м (2H, CH_{Py}), 8.90–8.92 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 13.0 (CH_3), 18.5 (CH_2), 29.2 (CH_2), 30.7 (SeCH_2), 70.7 (OCH_2), 101.8 (NCH), 123.4 (C_{Py}), 128.0 (C_{Py}), 142.3 (C_{Py}), 145.2 (C_{Py}), 157.6 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: C 38.91; H 4.93; N 4.26; Br 24.56; Se 23.78. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrNOSe}$. Вычислено, %: C 39.19; H 4.78; N 4.15; Br 23.70; Se 23.42.

3-(2-Метилпропокси)-2,3-дигидро[1,3]-селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (14). Выход 0.0732 г (97%), масло оранжевого цвета. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 0.86 д (6H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 1.88 д. д (1H, CH, $^2J_{\text{HH}}$ 13.4, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Гц), 3.63 д. д (2H, OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.7, $^2J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 3.80 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 4.12 д. д (1H, SeCH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 12.0, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 6.60 д. д (1H, NCH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.3, $^3J_{\text{HH}}$ 3.2 Гц), 7.73–7.77 м (1H, CH_{Py}), 8.14–8.16 м (1H, CH_{Py}), 8.23–8.27 м (1H, CH_{Py}), 8.84–8.88 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 17.8 (CH_3),

17.9 (CH₃), 27.5 (CH), 28.6 (SCH₂), 76.7 (OCH₂), 101.6 (NCH), 123.0 (C_{Py}), 127.5 (C_{Py}), 141.8 (C_{Py}), 144.8 (C_{Py}), 157.2 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: C 39.34; H 4.93; N 4.34; Br 24.01; Se 23.61. C₁₁H₁₆BrNOSe. Вычислено, %: C 39.19; H 4.78; N 4.15; Br 23.70; Se 23.42.

3-Винилсульфанил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (15). К раствору 0.072 г (0.32 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 7 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.052 г (0.32 ммоль) брома в 2 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор дивинилсульфида 0.056 г (0.65 ммоль) в 5 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.137 г (76%), медообразное желтое вещество. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 3.91 д. д (1H, SCH₂, ²J_{HH} 12.5, ³J_{HH} 7.6 Гц), 4.28 д. д (1H, SCH₂, ²J_{HH} 12.5, ³J_{HH} 8.1 Гц), 5.60–5.65 м (2H, CH=CH₂), 6.52–6.59 м (2H, NCH, CH=CH₂), 7.68–7.72 м (1H, CH_{Py}), 7.91–7.93 (1H, CH_{Py}), 8.19–8.24 (1H, CH_{Py}), 8.82–8.83 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 34.6 (SCH₂), 75.5 (NCH), 122.5 (C_{Py}), 123.0 (C_{Py}), 123.9 (CH=CH₂), 124.8 (CH=CH₂), 143.5 (C_{Py}), 144.6 (C_{Py}), 159.0 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 38.76; H 3.50; N 4.85; Br 29.25; S 22.97. C₉H₁₀BrNS₂. Вычислено, %: C 39.13; H 3.65; N 5.07; Br 28.93; S 23.22.

3-Винилсульфанил-2,3-дигидро[1,3]-селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (16). К раствору 0.058 г (0.18 ммоль) бис(пиридин-2-ил)диселенида в 6 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.029 г (0.18 ммоль) брома в 4 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор дивинилсульфида 0.032 г (0.37 ммоль) 4 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 0.057 г (95%), медообразное желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 3.95 д. д (1H, SeCH₂, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 7.4 Гц), 4.30 д. д (1H, SeCH₂, ²J_{HH} 11.6, ³J_{HH} 7.2 Гц), 5.63–5.69 м (2H, CH=CH₂), 6.55–6.65 м (2H, NCH, CH=CH₂), 7.73–7.77 м (1H, CH_{Py}), 8.10–8.12 (1H, CH_{Py}), 8.19–8.23 (1H, CH_{Py}), 8.91–8.93 м (1H, CH_{Py}).

Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 29.2 (SeCH₂), 78.7 (NCH), 123.6 (C_{Py}), 124.2 (C_{Py}), 127.6 (CH=CH₂), 127.6 (CH=CH₂), 142.3 (C_{Py}), 144.2 (C_{Py}), 157.9 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 33.17; H 2.96; N 4.48; Br 25.02; S 10.12; Se 24.68. C₉H₁₀BrNSSe. Вычислено, %: C 33.45; H 3.12; N 4.33; Br 24.73; S 9.92; Se 24.44.

2-(Тривинилсилил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (17). К раствору 0.059 г (0.26 ммоль) бис(пиридин-2-ил)дисульфида в 10 мл хлористого метилена, при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.043 г (0.26 ммоль) брома в 3 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.146 г (1.00 ммоль) тетравинилсилана в 5 мл хлористого метилена и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе, остаток промывали четыреххлористым углеродом и сушили в вакууме. Выход 0.120 г (68%), медообразное масло желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 3.94 д. д (1H, SCH, ³J_{HH} 13.0, ³J_{HH} 8.2 Гц), 4.92–4.98 м (1H, NCH₂), 5.30 д. д (1H, NCH₂, ²J_{HH} 13.0, ³J_{HH} 8.2 Гц), 6.00–6.06 м (3H, CH=CH₂), 6.21–6.34 м (6H, CH=CH₂), 7.59–7.62 м (1H, CH_{Py}), 7.89–7.91 м (1H, CH_{Py}), 8.17–8.21 м (1H, CH_{Py}), 8.60–8.62 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ_C, м. д.: 30.6 (SCH), 63.1 (NCH₂), 122.7 (C_{Py}), 123.3 (C_{Py}), 129.64 (CH=CH₂), 139.0 (CH=CH₂), 141.4 (C_{Py}), 144.5 (C_{Py}), 160.3 (NCS, C_{Py}). Найдено, %: C 47.54; H 5.20; N 4.47; Br 24.30; S 10.13; Si 8.48. C₁₃H₁₆BrNSiS. Вычислено, %: C 47.85; H 4.94; N 4.29; Br 24.49; S 9.83; Si 8.61.

2-(Тривинилсилил)-2,3-дигидро[1,3]-селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия бромид (18). К раствору 0.057 г (0.18 ммоль) бис(пиридин-2-ил)диселенида в 10 мл хлористого метилена при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.029 г (0.18 ммоль) брома в 5 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли раствор 0.099 г (0.72 ммоль) тетравинилсилана и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли на роторном испарителе, непрореагировавший тетравинилсилан отгоняли в вакууме в охлажденную ловушку. Остаток промывали четыреххлористым углеродом и сушили в вакууме. Выход 0.116 г (86%), медообразное масло желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м. д.: 4.10 д. д (1H, SCH, ³J_{HH} 12.1, ³J_{HH} 7.3 Гц), 5.02–5.08 м (1H, NCH₂), 5.42 д. д (1H, NCH₂,

$^2J_{\text{HH}}$ 13.4, $^3J_{\text{HH}}$ 7.3 Гц), 6.02–6.08 м (3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.24–6.34 м (6H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.68–7.72 м (1H, CH_{Py}), 8.08–8.10 м (1H, CH_{Py}), 8.14–8.18 м (1H, CH_{Py}), 8.70–8.71 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 30.3 (SCH), 65.7 (NCH₂), 123.5 (C_{Py}), 127.3 (C_{Py}), 130.29 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 138.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 142.5 (C_{Py}), 143.7 (C_{Py}), 158.0 (NCSe, C_{Py}). Найдено, %: C 42.13; H 4.20; N 4.05; Br 21.14; Se 20.89; Si 7.70. C₁₃H₁₆BrNSiSe. Вычислено, %: C 41.84; H 4.32; N 3.75; Br 21.41; Se 21.16; Si 7.53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишигеев Роман Семенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0843-4818>

Хабибуллина Альфия Галимулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3523-9794>

Потапов Владимир Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-6726>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kabir E., Uzzaman M. // Results Chem. 2022. Vol. 4. P. 100606. doi 10.1016/j.rechem.2022.100606
- Mohammad Abu-Taweel G., Ibrahim M.M., Khan S., Al-Saidi H.M., Alshamrani M., Alhumaydhi F.A., Alharthi S.S. // Crit. Rev. Anal. Chem. 2024. Vol. 54. P. 599. doi 10.1080/10408347.2022.2089839
- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. P. 10257. doi 10.1021/jm501100b
- Marinescu M., Popa C.-V. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. P. 5659. doi 10.3390/ijms23105659
- Islam M.B., Islam M.I., Nath N., Emran T.B., Rahman M.R., Sharma R., Matin M.M. // BioMed Res. Int. 2023. Vol. 2023. P. 9967591. doi 10.1155/2023/9967591
- Sahu D., Sreekanth P.S.R., Behera P.K., Prandhan M.K., Patnaik A., Salunkhe S., Cep R. // Eur. J. Med. Chem. 2024. Vol. 12. P. 100210. doi 10.1016/j.ejmc.2024.100210
- El-Gaby M.S.A., Al-Sehemi A.G., Mohamed Y.A., Ammar Y.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2006. Vol. 181. P. 631. doi 10.1080/10426500500269885
- Rida S.M., Habib N.S., Badawey E.A.M., Fahmy H.T.Y., Ghozlan H.A. // Arch. Pharm. 1995. Vol. 328. P. 325. doi 10.1002/ardp.19953280406
- Boominathan M., Nagaraj M., Maheshwaran C., Muthusubramanian S., Bhuvanesh N. // J. Heterocycl. Chem. 2014. Vol. 51. P. 244. doi 10.1002/jhet.1650
- Nagaraju A., Ramulu B.J., Shukla G., Srivastava A., Verma G.K., Raghuanshi K., Singh M.S. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. P. 3422. doi 10.1016/j.tet.2015.03.087
- Лутвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Химия тиенопиридинов и родственных систем. М.: Наука, 2006. С. 174.
- El-Emary T.I., Khalil A., El-Hag Ali G.A.M., El-Adasy A.A.A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon. 2005. Vol. 180. P. 19. doi 10.1080/10426500490494778
- El-Hag Ali G., Khalil A., Lamphon R., El-Maghraby A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2005. Vol. 180. P. 1909. doi 10.1080/104265090889620
- Park H., Hwang K.Y., Oh K.H., Kim Y.H., Lee J.Y., Kim K. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. P. 284. doi 10.1016/j.bmc.2007.09.036
- Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. P. 3056. doi 10.1002/jhet.4011
- Mohamed H.A., Ammar Y.A., Elhagali G.A.M., Eyada H.A., Aboul-Magd D.S., Ragab A. // J. Mol. Struct. 2023. Vol. 1287. P. 135671. doi 10.1016/j.molstruc.2023.135671
- Walker K.A., Sjogren E.B., Matthews T.R. // J. Med. Chem. 1985. Vol. 28. P. 1673. doi 10.1021/jm00149a023
- Al-Thebeiti M.S. // II Farmaco. 2000. Vol. 55. P. 109. doi 10.1016/S0014-827X(99)00130-5
- Chorell E., Pinkner J.S., Phan G., Edvinsson S., Buelens F., Remaut H., Waksman G., Hultgren S.J., Almqvist F. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. P. 5690. doi 10.1021/jm100470
- Shi F., Li C., Xia M., Miao K., Zhao Y., Tu S., Zheng W., Zhang G., Ma N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 5565. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.046
- Борисов А.В., Мацулевич Ж.В., Османов В.К., Борисова Г.Н., Маммадова Г.З., Махаррамов А.М., Хрусталева В.Н. // ХГС. 2012. Т. 48. Вып. 7. С. 1180; Borisov A.V., Matsulevich Zh.V., Osmanov V.K., Borisova G.N., Mammadova G.Z., Maharramov A.M., Khrustaleva V.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 7. P. 1098. doi 10.1007/s10593-012-1104-1
- Потапов В.А., Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Амосова С.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1965; Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Amosova S.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2601. doi 10.1134/S1070363219120429

23. *Ishigeev P.S., Potapov V.A., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V.* // ХГС 2020. Т. 56. Вып. 12. С. 1586; *Ishigeev R.S., Potapov V.A., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 12. P. 1586. doi 10.1007/s10593-020-02853-8
24. *Ishigeev P.S., Amosova S.V., Potapov V.A.* // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 9. С. 1480; *Ishigeev R.S., Amosova S.V., Potapov V.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1720. doi 10.1134/S1070363222090146
25. *Potapov V.A., Musalova M.V., Ishigeev R.S., Musalov M.V., Panov V.A., Khabibulina A.G., Amosova S.V., Bhasin K.K.* // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 5341. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.066
26. *Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N.* // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. P. 475. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.001
27. *Potapov V.A., Ishigeev R.S., Shkurchenko I.V., Zinchenko S.V., Amosova S.V.* // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 376. doi 10.3390/molecules25020376
28. *Трофимов Б.А., Амосова С.В.* Дивинилсульфид и его производные. Новосибирск: Наука, 1983. 264 с.
29. *Реутов О.А., Куриц А.Л., Бутин К.П.* Органическая химия. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005. Т. 1. С. 407.
30. *Cooke F., Moerck R., Schwindeman J., Magnus P.* // J. Org. Chem. 1980. Vol. 45. P. 1046. doi 10.1021/jo01294a026
31. *Wierschke S.G., Chandrasekhar J., Jorgensen W.L.* // Am. Chem. Soc. 1985. Vol. 107. P. 1496. doi 10.1021/JA00292A008
32. *Коваль И.В.* // Усп. хим. 1995. Т. 64. Вып. 8. С. 781; *Koval' I.V.* // Russ. Chem. Rev. 1995. Vol. 64. P. 731. doi 10.1070/RC1995v064n08ABEH000172
33. *Климова В.А.* Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975. С. 101.
34. *Hodage A.S., Prabhu C.P., Phadhis P.P., Wadawale A., Priyadarsini K.I., Jain V.K.* // J. Organomet. Chem. 2012. Vol. 720. P. 19. doi 10.1016/j.jorganchem.2012.08.035

Synthesis of New Chalcogenazolo[3,2-*a*]pyridinium Derivatives by the Annulation Reaction of Vinyl Heteroatom Compounds with Pyridine-2-chalcogenyl Halides

R. S. Ishigeev¹, A. G. Khabibulina¹, and V. A. Potapov^{1,*}

¹ A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: v_a_potapov@irioc.irk.ru

Received November 28, 2024; revised November 28, 2024; accepted December 12, 2024

Based on the annulation reactions of pyridine-2-chalcogenyl halides with a number of vinyl heteroatomic compounds (divinyl and alkyl vinyl ethers, divinyl sulfide, 2-vinylsulfanylethanol, tetravinylsilane), effective methods have been developed for obtaining new 2,3-dihydro[1,3]thiazolo- and -selenazolo[3,2-*a*]pyridinium derivatives in high yields.

Keywords: pyridine-2-sulfenyl halides, pyridine-2-selenyl halides, divinyl ether, divinyl sulfide, tetravinylsilane, alkyl vinyl ethers

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРПУРОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ 2-ТИОАНАЛОГОВ

© 2024 г. К. А. Краснов^{1,*}, К. А. Феклистова¹, А. А. Краснова¹, В. Т. Папп¹, С. С. Гафт¹

¹ Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, 192019 Россия
*e-mail: institute@toxicology.ru

Поступило в редакцию 25 сентября 2024 г.
После доработки 6 декабря 2024 г.
Принято к печати 10 декабря 2024 г.

Разработан новый метод синтеза N-замещенных производных пурпуровой кислоты на основе конденсации метиленактивных барбитуровых кислот с соответствующими производными 5-оксииминобарбитуровой кислоты. Аналогичным методом впервые получены 2-тиоаналоги пурпуровой кислоты. Изучены спектральные свойства и гидролитическая устойчивость синтезированных пурпуратов.

Ключевые слова: пурпуровая кислота, мурексид, 2-тиоаналоги пурпуровой кислоты, 5-оксииминобарбитуровые кислоты

DOI: 10.31857/S0044460X24090029, EDN: ROZXFJ

ВВЕДЕНИЕ

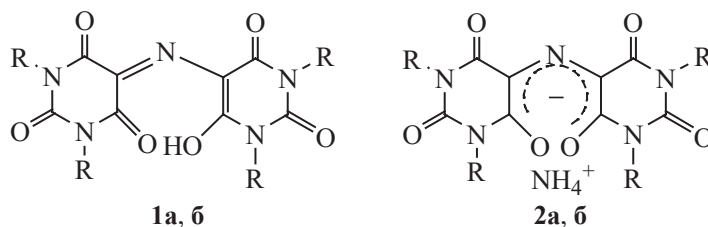
Пурпуровая кислота **1a** в виде солей используется в органической химии очень давно. Пурпурат аммония **2a** (мурексид, схема 1), впервые полученный в 1830 г., стал одним из первых синтетических красителей [1].

В свое время мурексид широко применялся в аналитической химии в качестве комплексонометрического индикатора для определения катионов

кальция, магния, меди, никеля, кобальта и других металлов [2–7]. В биохимическом анализе тест «мурексидная проба» до сих пор используется для обнаружения пуриновых веществ [8].

Роль мурексида как индикатора в настоящее время снижается, однако как комплексоны пурпуровые кислоты могут быть интересны для биологии. Так, различные комплексообразующие средства находят применение в медицине для выведения тяжелых

Схема 1.



металлов и радионуклидов из организма [9], а в последние годы у подобных веществ обнаруживаются новые интересные свойства [10, 11]. Например, молекулы, хелатирующие железо, вызывают внимание как противоопухолевые агенты [12]. Некоторые комплексоны снижают нейтротоксичность катионов железа, марганца и меди [13], в связи с чем рассматриваются как потенциальные средства терапии нейродегенеративных расстройств [14, 15]. Имеются данные о том, что хелатирующие агенты способны усиливать действие антимикробных средств [16]. В связи с этим, производные пурпуровой кислоты, как комплексоны, структурно родственные природным пиримидиновым основаниям, могут представлять серьезный интерес для биологических исследований.

Однако структурная база пурпуратов ограничена всего двумя примерами. Так, к настоящему времени описаны соли незамещенной кислоты **1** и ее N,N,N,N-тетраметилпроизводного **2**, но методы синтеза других производных не отработаны. Мурексид **2а** получают обработкой аллоксана аммиаком [17], окислением пуриновых веществ [8, 18], или окислением урамила [19]. Аналогичными путями можно получить тетраметилмурексид **2б**, но для синтеза других N-замещенных пурпуратов и их 2-тиоаналогов данные подходы неудобны из-за труднодоступности исходных соединений. Еще можно упомянуть, что пурпуровые кислоты обнаруживались в качестве примесей в составе продуктов нитрозирования барбитуровой или 2-тиобарбитуровой кислот [20], однако такие примеси не выделялись.

Целью настоящего исследования состояла в разработке удобного подхода к синтезу N-замещенных пурпуратов и их 2-тиоаналогов, представляющих потенциальный интерес для биоскрининга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы установили, что производные 5-оксииминобарбитуровой (виолуровой) кислоты **3** в присутствии ацетата аммония в мягких условиях взаимодействуют с метиленактивными барбитуровыми кислотами **4**, образуя аммониевые соли соответствующих пурпуровых кислот **2**, **5** (схема 2).

Данная реакция, очевидно, имеет общий характер, учитывая, что в нее вступают как кислородные виолуровые кислоты, так и их 2-тиоаналоги. Характер замещения при атомах азота не оказывает существенного влияния на скорость процесса.

Реакции проводили в ДМСО при 40–70°C, конечные продукты – производные пурпуровой и тиопурпуровой кислот выделяли в виде аммониевых, натриевых или калиевых солей (табл. 1).

Выходы симметрично замещенных N-алкилпурпуратов **2а**, **2б**, **5а**, **5в**, **5д–ж** достаточно высоки (50–80%), но при получении асимметрично замещенных продуктов, таких как соединения **5б** и **5и**, требовалась дополнительная очистка, что существенно снижало конечный выход (табл. 1). Образование примесей в данном случае связано с побочной реакцией обмена, протекающей между исходным субстратом **4** и конечным продуктом (пурпуратом). Также низкий выход получен в случае N,N'-дифенилзамещенного тиопурпурата **5з**, что обусловлено повышенной гидролитической лабильностью этого соединения.

Все пурпураты представляют собой ярко окрашенные вещества, в электронных спектрах которых присутствуют характерные полосы поглощения: А ($\lambda_{\max} = 245\text{--}250$ нм), В ($\lambda_{\max} = 315\text{--}340$ нм) и С ($\lambda_{\max} = 530\text{--}570$ нм) (рис. 1, табл. 2).

Схема 2.

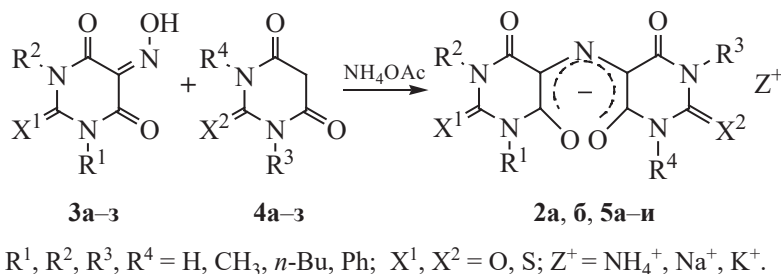


Таблица 1. Структура и выход производных пурпуровой и 2-тиопурпуровой кислот **2, 5**.

Продукт	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X ¹	X ²	Z ⁺	Выход, %	Исходные соединения	
2a	H	H	H	H	O	O	NH ₄ ⁺	71	3a	4a
2б	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	O	NH ₄ ⁺	82	3б	4б
5a	H	CH ₃	CH ₃	H	O	O	Na ⁺	64	3в	4в
5б	H	H	CH ₃	CH ₃	O	O	Na ⁺	22 ^a	3a	4б
5в	H	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	H	O	O	K ⁺	49	3г	4г
5г	H	H	<i>n</i> -Bu	H	O	O	Na ⁺	31 ^a	3a	4г
5д	H	Ph	Ph	H	O	O	NH ₄ ⁺	66	3д	4д
5е	H	H	H	H	S	S	NH ₄ ⁺	70	3е	4е
5ж	H	CH ₃	CH ₃	H	S	S	NH ₄ ⁺	50	3ж	4ж
5з	H	Ph	Ph	H	S	S	NH ₄ ⁺	25	3з	4з
5и	H	H	H	H	S	O	NH ₄ ⁺	33 ^a	3е	4a

^a Выход указан после повторной кристаллизации.

По данным спектрофотометрии, замена водорода при атомах азота в соединении **2a** на алкильные или арильные заместители сопровождается гиперхромным эффектом. При замене кислорода на серу в положениях 2(2') гиперхромный эффект еще более выражен, при этом наблюдается также батохромный сдвиг длинноволновой полосы C (табл. 2).

Характеризуя свойства синтезированных соединений, важно оценить их гидролитическую устойчивость в водных растворах. Как известно, мурексид в подкисленных растворах разрушается на аллоксан и урамил, гидролиз ускоряется с пони-

жением pH среды [21]. Аналогичная зависимость прослеживается и для пурпуратов **5**, при этом скорость гидролиза зависит также и от структуры заместителя. Константа скорости гидролиза мурексида $K_r = 1.9 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$, для его N-алкилпроизводных **5a**, **5в** $K_r = 1 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ (pH = 2.7, 25°C), т. е. последние почти в 2 раза устойчивее мурексида в данных условиях. Дифенилпроизводное **5д** в кислой среде еще более устойчиво ($K_r = 3 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ при pH = 2.7), однако в слабощелочных растворах (pH = 8) оно гидролизовалось быстрее, чем мурексид и его N-алкилпроизводные **5a**, **5в**. 2,2'-Дитиоаналоги

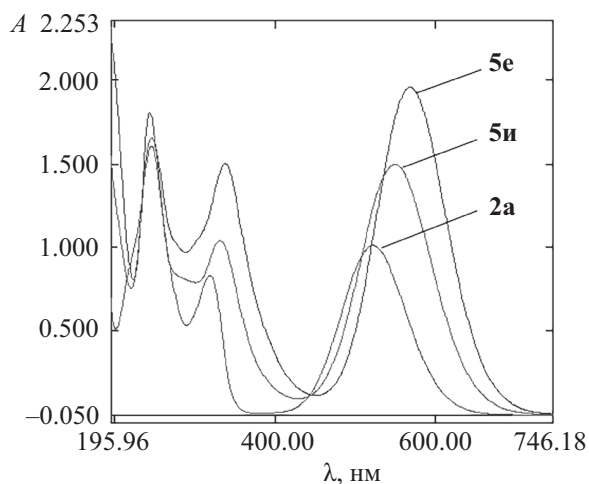


Рис. 1. Спектры поглощения соединений **2a**, **5e**, **5и** в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л (вода, pH = 7).

Таблица 2. Максимумы поглощения (λ_{max}) и молярные коэффициенты экстинкции (ϵ) производных пурпуровой и 2-тиопурпуровой кислот **2, 5**.

Соединение	λ_{max} , нм ($\epsilon \times 10^{-4}$)		
	A	B	C
2a	246.5 (1.60)	320.0 (0.83)	521.0 (1.04)
2б	252.0 (1.69)	317.0 (1.19)	529.5 (1.36)
5a	249.0 (1.62)	321.5 (0.77)	525.5 (1.33)
5б	247.5 (1.83)	322.0 (0.86)	525.5 (1.44)
5в	250.0 (1.58)	322.0 (0.95)	528.5 (1.29)
5г	247.5 (1.55)	323.0 (0.75)	525.0 (1.21)
5д	248.0 (1.66)	321.0 (0.82)	526.5 (1.38)
5е	244.5 (1.80)	337.0 (1.50)	568.5 (1.95)
5ж	243.0 (2.54)	339.0 (2.27)	571.5 (2.68)
5з	246.0 (2.16)	339.5 (1.74)	572.0 (1.81)
5и	246.5 (1.65)	331.0 (1.04)	549.5 (1.50)

пурпуровой кислоты **5е**, **5ж**, **5з** гидролитически менее устойчивы, чем соответствующие кислородные производные, особенно соединение **5з** ($K_r = 0.01 \text{ с}^{-1}$ при $\text{pH} = 2.7$ и $K_r = 2 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ при $\text{pH} = 8$). В целом, можно отметить, что пурпураты наиболее устойчивы в нейтральных растворах, а сдвиг pH как в кислую, так и в щелочную область приводит к ускорению гидролиза.

ВЫВОДЫ

Таким образом, найден простой и удобный подход к синтезу N-замещенных производных пурпуровой кислоты и их 2-тиоаналогов. Полученные соединения представляют интерес для биологического тестирования. В частности, по прогнозу, сделанному с помощью программы PASS Online, они с высокой (0.98) вероятностью могут быть перспективны как средства для лечения синдрома непереносимости глютена, а также как ингибиторы тестостерон-17 β -дегидрогеназы, птерин-деаминазы, транслгутаминазы-2 и ряда других ферментов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве стандарта использовали мурексид категории ЧДА с чистотой не менее 99%. Электронные спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 с использованием стандартных кварцевых кювет. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты в $\text{DMSO-}d_6$ на приборе Bruker Avance 400WB при рабочей частоте 400 и 100 МГц соответственно. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ВЭЖХ на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с СФ детектором диодно-матричного типа. Разделение проводили на обращенно-фазной колонке монолитного типа (Chromolit Performance-RP) длиной 10 см, в качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил (фаза А) и водный раствор ацетата аммония 0.1% (фаза Б) в условиях градиентного элюирования.

Скорость гидролиза производных пурпуровой кислоты **2**, **5** в водных растворах оценивали спектрофотометрически по изменению оптической плотности в видимой области спектра с заданными значениями pH при 25°C , при концентрации исследуемых соединений от $1 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

Исходные барбитуровые кислоты **3** получены из замещенных мочевины и малонового эфира,

виолуровые кислоты **4** синтезированы нитрозированием соответствующих барбитуровых кислот **3** по методике, описанной в работе [22]. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

(5E)-5-[(6-Гидрокси-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]пиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триона аммониевая соль (мурексид) (2a). 0.005 моль (0.785 г) виолуровой кислоты **3a** и 0.005 моль (0.64 г) барбитуровой кислоты **4a** растворяли в 10 мл ДМСО при 50°C . К этому раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем разбавляли ее 25 мл 3%-ного водного раствора ацетата аммония и выдерживали 1 ч при комнатной температуре для формирования осадка. Осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора ацетата аммония, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при 50°C . Получали 1.0 г соединения **2a** в виде темно-красного порошка с т. разл. свыше 250°C . Электронный спектр **2a** соответствует стандартному образцу и данным работы [23].

Аналогично получали соединения **5д–ж**, и.

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-фенил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-фенилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона аммониевая соль (5д) получали из 1-фенилвиолуровой кислоты **3д** и 1-фенилбарбитуровой кислоты **4д**. Темно-красный порошок с т. разл. $>250^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 6.7–8.5 уш. с ($4\text{H}, \text{NH}_4^+$), 7.23 м ($4\text{H}, \text{Ar}$), 7.39 м ($6\text{H}, \text{Ar}$), 10.0–11.0 уш. с ($2\text{H}, 2\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 119.6 ($\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$), 127.7 (2C_{Ar}), 128.6 (4C_{Ar}), 129.3 (4C_{Ar}), 136.1 (2C_{Ar}), 150.0 ($2\text{C}^2\text{O}$), 155–165 уш. (4CO).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-пиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5е) получали из 2-тиовиолуровой кислоты **3е** и 2-тиобарбитуровой кислоты **4е**. Красно-фиолетовый порошок с т. разл. $>200^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 121.8 ($\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$), 157.5 уш. (4CO), 175.5 (2CS).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-метил-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-метилпиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5ж) получали из 1-метил-2-тиовиолуровой кислоты **3ж** и 1-метил-2-тиобарби-

туровой кислоты **4ж**. Темно-фиолетовый порошок с т. разл. $>200^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.53 с (6H, NCH₃), 8.0–10.0 уш. с (6H, 2NH + NH₄⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 33.7 (2CH₃), 121.9 (C⁵ + C^{5a}), 157.0 уш. (4CO), 176.5 (2CS).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-пиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона аммониевая соль (5и) получали из 2-тиовиолуровой кислоты **3е** и барбитуровой кислоты **4а**. Темно-красный порошок с т. разл. $>200^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 118.9 (C⁵), 121.8 (C^{5a}), 150.0 (C^{2O}), 156.1 уш. (2CO), 162.3 уш. (2CO), 175.0 (CS).

(5E)-5-[(6-гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1,3-диметилпиримидин-2,4,6-(1H,3H,5H)-триона аммониевая соль (мурексид) (2б). 0.005 моль 1,3-диметилвиолуровой кислоты **3б** и 0.005 моль 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **4б** растворяли в 7 мл ДМСО при 40°C . К этому раствору при перемешивании добавляли 0.01 моль (0.77 г) ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, затем разбавляли ее 25 мл 3%-ного метанольного раствора ацетата аммония и выдерживали 2 ч при 10°C . Выделившийся осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора ацетата аммония, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при 50°C . Получали 1.43 г соединения **2б** в виде темно-красного порошка с т. разл. $>250^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.17 с (12H, NCH₃), 7.0–8.0 уш. с (4H, NH₄⁺). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.6 (4CH₃), 117.5 (C⁵ + C^{5a}), 150.1 (2C^{2O}) 159.0 уш. (4CO).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-метилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5а). 0.005 моль 1-метилвиолуровой кислоты **3в** и 0.005 моль 1-метилбарбитуровой кислоты **4в** растворяли в 8 мл ДМСО при 40°C . К этому раствору при перемешивании добавляли раствор 0.01 моль (0.77 г) ацетата аммония, растворенного в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и затем разбавляли 30 мл 3%-ного водного раствора гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре для формирования осадка. Осадок

отделяли на фильтре, промывали 20 мл 1%-ного водного раствора NaHCO₃, затем 10 мл воды и сушили на воздухе при 40°C . Получали 0.99 г соединения **5а** в виде темно-красного порошка с т. разл. $>250^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.14 с (6H, NCH₃), 10.94 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.2 (2CH₃), 117.6 (C⁵ + C^{5a}), 150.4 (2C^{2O}), 155.0 уш. (2CO), 163.3 уш. (2CO).

Аналогично получали соединения **5б–г**.

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-пиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5б) получали из виолуровой кислоты **3а** и 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **4б**. Темно-красный порошок с т. разл. $>250^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.17 с (6H, NCH₃), 8.47 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.9 (CH₃), 28.0 (CH₃), 118.2 (C⁵), 119.6 (C^{5a}), 150.0 (C^{2O}), 151.0 (C^{2aO}), 156.0 уш. (2CO), 162.8 уш. (2CO).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-бутил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-бутилпиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона калиевая соль (5в) получали из 1-бутилвиолуровой кислоты **3г** и 1-бутилбарбитуровой кислоты **4г**. Темно-красный порошок с т. разл. $>250^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.89 т (6H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.28 м (4H, CH₂), 1.50 м (4H, CH₂), 3.72 к (4H, NCH₂, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.7 (2CH₃), 19.6 (2CH₂), 30.0 (2CH₂), 79.1 (2CH₂N), 118.1 (C⁵ + C^{5a}), 150.8 (2C^{2O}), 156.6 уш. (2CO), 162.5 уш. (2CO).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-бутил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]пиримидин-(1H,3H,5H)-2,4,6-триона натриевая соль (5г) получали из виолуровой кислоты **3а** и 1-бутилбарбитуровой кислоты **4г**. Темно-красный порошок с т. разл. $>250^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.28 м (2H, CH₂), 1.49 м (2H, CH₂), 3.72 к (4H, NCH₂, J 7.2 Гц), 4.5 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.7 (CH₃), 19.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 79.1 (CH₂N), 119.3 (C⁵ + C^{5a}), 150.2 (2C^{2O}) 155.5 уш. (2CO), 162.2 уш. (2CO).

(5E)-5-[(6-Гидрокси-1-фенил-2-тио-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)имино]-1-фенилпиримидин-(1H,3H,5H)-2-тио-4,6-диона калиевая соль (5з). 1.24 г (0.005 моль) 1-фенил-2-тиовиолуровой кислоты **3з** и 1.1 г (0.005 моль) 1-фенил-2-тиобарбитуровой кислоты **4з** растворяли

в 10 мл ДМСО при 40°C. К реакционной смеси при перемешивании добавляли 0.77 г (0.01 моль) ацетата аммония, растертого с 3 мл ДМСО. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин и затем разбавляли 30 мл 3%-ного водного раствора KHCO_3 с добавкой 0.1 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 20 мин при 10°C до формирования осадка. Осадок отделяли на фильтре Шотта, промывали 10 мл 1%-ного водного раствора KHCO_3 , затем 5 мл воды и сушили на воздухе при комнатной температуре. Получали 0.56 г соединения **5з** в виде красно-фиолетового порошка с т. разл. >200°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.23 м (4H, Ar), 7.38 м (6H, Ar), 12.28 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 119.6 ($\text{C}^5 + \text{C}^{5a}$), 127.7 (2C_{Ar}), 128.6 (4C_{Ar}), 129.3 (4C_{Ar}), 136.1 (2C_{Ar}), 150.0 ($2\text{C}^2\text{O}$), 155–165 уш. (4CO).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснов Константин Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>

Феклистова Кристина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3670-2145>

Краснова Александра Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1666-2161>

Гафт Семен Самуилович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5092-8161>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-клинического центра токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России на 2024–2026 г.г. (шифр «Виолурат»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morris P.J.T., Travis A.S. // *Am. Dyest. Rep.* 1991. Vol. 81. N 11. P. 59.
- Lewis M.J. // *Int. J. Dairy Technol.* 2011. Vol. 64. P. 1. doi 10.1111/j.1471-0307.2010.00639.x
- Kohn R. // *Chem. Zvesti.* 1969. Vol. 23. P. 721.
- Fathi M.R., Shamsipur M. // *Spectrosc. Lett.* 1993. Vol. 26. N 9. P. 1797. doi 10.1080/00387019308010777
- Masoud M.S., Kassem T.S., Shaker M.A., Ali A.E. // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2006. Vol. 84. N 3. P. 549. doi 10.1007/s10973-005-9991-3
- Grochala W., Bukowska J. // *Vib. Spectrosc.* 1998. Vol. 17. N 2. P. 145. doi 10.1016/S0924-2031(98)00024-1
- Khaled M.E., Fatma M.N., Abdunaser M.E.-A., Noor el Huda E. // *Chem. J.* 2020. Vol. 5. P. 40.
- Бидоленко В.В., Попов А.С., Иванова И.С., Чухно А.С. // *Международ. научно-иссл. ж.* 2022. Вып. 4(118). Ч. 2. С. 167. doi 10.23670/IRJ.2022.118.4.103
- Машиковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая Волна, 2006. С. 751.
- Ковтун В.Ю., Гладких В.Д., Давидович Ю.А., Жорова Е.С., Огородникова В.В., Беляев И.К., Краснюк В.И. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2015. Т. 60. Вып. 1. С. 45.
- Kontoghiorghes G.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. N 7. P. 2499. doi 10.3390/ijms21072499
- Ibrahim O., O'Sullivan J. // *Biometals.* 2020. Vol. 33. N 4. P. 201. doi 10.1007/s10534-020-00243-3
- Aaseth J.O., Nurchi V.M. // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12. N 11. P. 1713. doi 10.3390/biom12111713
- Chaudhari V., Bagwe-Parab S., Buttar H.S., Gupta S., Vora A., Kaur G. // *Neurotox. Res.* 2023. Vol. 41. N 3. P. 270. doi 10.1007/s12640-023-00634-7
- Ward R.J., Dexter D.T., Martin-Bastida A., Crichton R.R. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 7. P. 3338. doi 10.3390/ijms22073338
- Галынкин В.А., Еникеев А.Х., Подольская Е.П., Гладчук А.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., Догондзе М.З., Краснов К.А. // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022. Т. 24. Вып. 1. С. 43. doi 10.47183/mes.2022.002
- Hartley W.N. // *J. Chem. Soc.* 1905. Vol. 87. P. 1791.
- Кептэнару К. *Органическая химия*. Б.: Кишинэу, 2021. С. 394.
- Dahri R., Guizani M., Yilmaz M., Mechi L., Alsukaitbi A.Kh.D., Alimi F., ben Salem R., Moussaoui Y. // *J. Chem.* 2022. P. 14. doi 10.1155/2022/9735071
- Левина Р.Я., Величко Ф.К. // *Усп. химии*. 1960. Т. 29. С. 929.
- Ramaiah N.A., Gupta S.I., Vishnu J. // *Z. Naturforsch. (B).* 1957. Vol. 12. P. 189. doi 10.1515/znb-1957-0311
- Пат. 2188196 (1998). РФ // Б. И. 2002. № 24.
- Birgi H.B., Djuric S., Dobler M., Dunitz J.D. // *Helv. Chim. Acta.* 1972. Vol. 55. P. 1771. doi 10.1002/hlca.19720550537

Synthesis and Properties of *N*-Substituted Purpuric Acid Derivatives and Their 2-Thioanalogues

K. A. Krasnov^{1,*}, K. A. Feklistova¹, A. A. Krasnova¹, V. T. Papp¹, and S. S. Gaff¹

¹ *Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S. N. Golikov,
Federal Medical and Biological Agency of Russia,
St. Petersburg, 192019 Russia
e-mail: institute@toxicology.ru

Received September 25, 2024; revised December 6, 2024; accepted December 10, 2024

A new route was developed for the synthesis of *N*-substituted derivatives of purple acid based on the condensation of methylene-active barbituric acids with the corresponding derivatives of 5-hydroxyiminobarbituric acid. 2-Thioanalogs of purple acid were obtained for the first time using a similar method. The spectral properties and hydrolytic stability of the synthesized purpurates were studied.

Keywords: purple acid, murexide, purple acid 2-thioanalogues, 5-hydroxyiminobarbituric acids

ОСОБЕННОСТИ ДЕСТРУКЦИИ ТЕТРА(4-ИОД-5-*трет*-БУТИЛ)ФТАЛОЦИАНИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ *n*-БУТИЛАМИНА В СРЕДЕ БЕНЗОЛ–ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД

© 2024 г. О. А. Петров^{1,*}, Е. В. Шагалов¹, А. Н. Киселев², В. Е. Майзлиш¹

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия

² Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук, Иваново, 153040 Россия

*e-mail: poa@isuct.ru

Поступило в редакцию 28 августа 2024 г.

После доработки 29 октября 2024 г.

Принято к печати 2 декабря 2024 г.

Изучены свойства впервые синтезированного тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина в присутствии *n*-бутиламина в среде бензол–диметилсульфоксид. Показано, что молекулярная форма тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина и его комплекс с переносом протонов подвергаются деструкции под влиянием *n*-бутиламина, которая описывается различными кинетическими уравнениями. Установлено влияние полярности и основности среды на скорость и активационные параметры процесса и предложены схемы деструкции.

Ключевые слова: тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианин, *n*-бутиламин, диметилсульфоксид, кинетика, деструкция

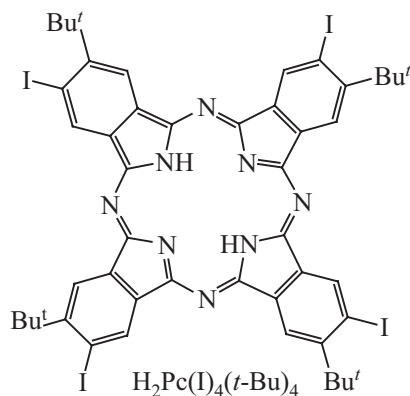
DOI: 10.31857/S0044460X24090039, EDN: RONGDA

ВВЕДЕНИЕ

Фталоцианины (H_2Pc) относятся к числу интенсивно исследуемых соединений в связи с возрастающими возможностями их применения в качестве сенсibilizаторов синглетного кислорода, адсорбционно-полупроводниковых датчиков токсических газов, жидкокристаллических и каталитических материалов [1–3]. Важное значение имеют структурно модифицированные H_2Pc , которые перспективны в качестве рецепторов, лежащих в основе создания высокоселективных сенсоров на хлорид-, фосфат- и салицилат-ионы, играющие ключевую роль в функционировании ряда биосистем [4]. Расширить область практического использования фталоцианинов позволяет не только получение новых multifunctionальных соединений этого ряда, но и всестороннее изучение их физико-химических свойств. Одним из редко наблюдаемых свойств H_2Pc

является их нестабильность в протоноакцепторных средах, которая во многом определяет особенности реакций электрофильного и нуклеофильного за-

Схема 1.



мещения на периферии молекулы, а также играет немаловажную роль при выборе оптимальных условий жидкофазного синтеза металлокомплексов фталоцианинов *in vitro* [5]. К настоящему времени установлены некоторые закономерности деструкции β -замещенных порфиразинов [6]. Количественные данные для фталоцианинов немногочисленны [6].

В связи с этим в данной работе исследованы свойства тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина $[H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4]$ в присутствии *n*-бутиламина в среде бензол–диметилсульфоксид (схема 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно установлено, что в малополярном бензоле и среде бензол–диметилсульфоксид с содержанием полярного компонента от 5 до 40% электронный спектр поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ содержит в видимой области две интенсивные хорошо разрешенные Q_x - и Q_y -составляющие Q-полосы с $\lambda_1 = 700$ и $\lambda_{II} = 667$ нм соответственно и В-полосу (полосу *Soret*) с $\lambda = 347$ нм (рис. 1). В присутствии *n*-бутиламина электронный спектр поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в среде бензол–5(10)% ДМСО подвергается существенным изменениям в отличие от бензола. С течением времени регистрируется уменьшение интенсивности Q_x - и Q_y -составляющих Q-полосы с λ_1 и λ_{II} соответственно (рис. 2, 3). При этом исчезает В-полоса, характеризующая наличие пиррольных фрагментов в макроцикле (рис. 3), а цвет раствора изменяется от изумрудного до бесцветного.

В интервале концентраций *n*-бутиламина от 1.14 до 6.88 моль/л в среде бензол–5% ДМСО деструкция

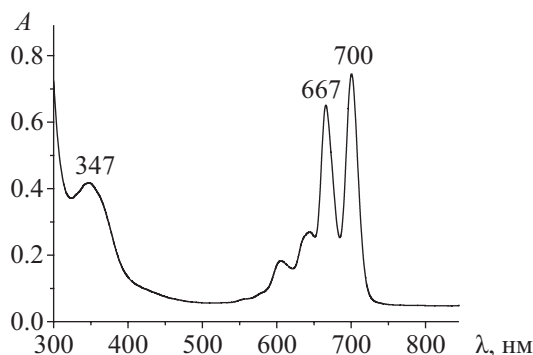


Рис. 1. Электронный спектр поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в бензоле и среде бензол–ДМСО при 298 К.

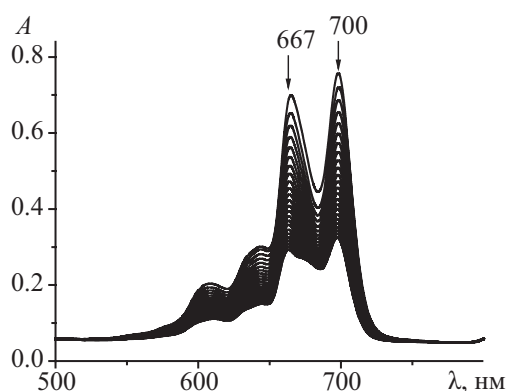


Рис. 2. Изменение электронного спектра поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в присутствии $BuNH_2$ в среде бензол–5% ДМСО в течение 278 мин при $c_{BuNH_2}^0 = 4.58$ моль/л при 323 К.

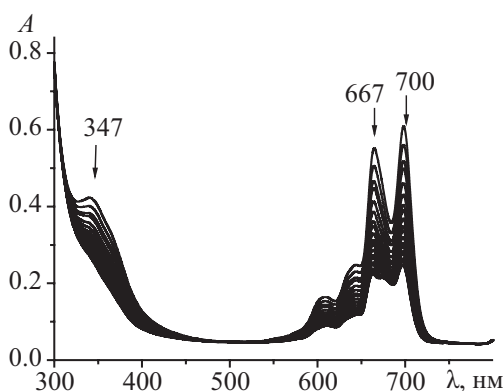


Рис. 3. Изменение электронного спектра поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в присутствии $BuNH_2$ в среде бензол–10% ДМСО в течение 176 мин при $c_{BuNH_2}^0 = 4.58$ моль/л при 323 К.

$H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ описывается суммарным кинетическим уравнением третьего порядка: первого по $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ (рис. 4) и близкого ко второму (в пределах экспериментальной ошибки опыта) по *n*-бутиламину (рис. 5):

$$-dc_1/d\tau = kc_1c_B^2, \quad (1)$$

$$k = k_H/c_B^2, \quad (2)$$

где k_H и k – наблюдаемая и истинная константы скорости деструкции соответственно, c_1 – концентрация $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$, B – $BuNH_2$.

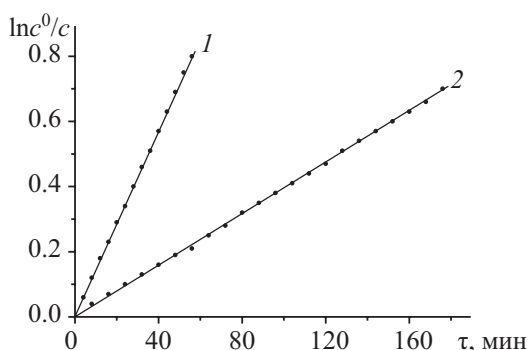


Рис. 4. Зависимость $\ln(c^0/c)$ от времени деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ (1) и $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$ (2) в присутствии BuNH_2 в среде бензол–5% ДМСО при 333 К и $[\text{BuNH}_2] = 4.58$ моль/л.

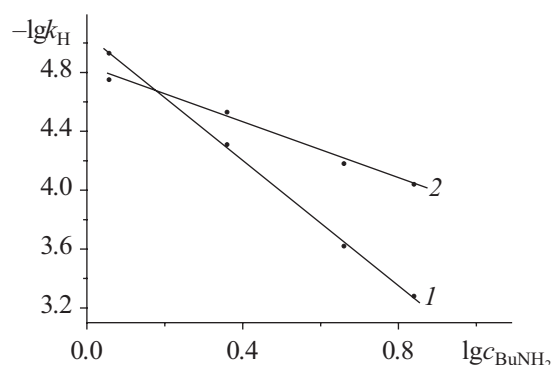
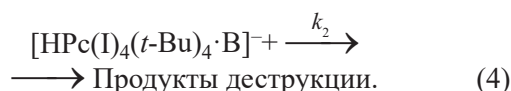
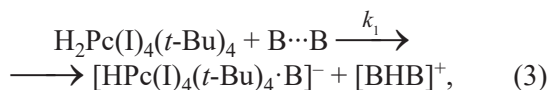


Рис. 5. Зависимость $\lg k_{\text{H}}$ от $\lg c^0_{\text{BuNH}_2}$ реакции деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ (1) и $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$ (2) в присутствии BuNH_2 в среде бензол–5% ДМСО (1) и бензол–20% ДМСО (2) при 333 К.

Аналогичным кинетическим уравнением описывается процесс распада $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ в среде бензол–10% ДМСО. В этом случае деструкция $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$, скорее всего, осуществляется в две стадии в соответствии с предполагаемой схемой:



На стадии (3) димер *n*-бутиламина ($\text{B} \cdots \text{B}$), образующийся за счет NH-связи одной и неподеленной электронной пары атома азота другой молекулы [7], вступает в кислотно-основное взаимодействие с одним из двух внутрициклических протонов NH-групп $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$. Благодаря выраженной протон-акцепторной способности *n*-бутиламина ($\text{p}K_{\text{a}}^{298} = 10.60$ [8]) и сравнительно высокой основности среды происходит его удаление из плоскости макроцикла с образованием моноаниона $[\text{HPc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot \text{B}]^-$. При этом симметрия молекулы должна понижаться от D_{2h} до C_{2v} , а электронный спектр поглощения моноанионной формы должен иметь вид электронного спектра поглощения $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ по числу полос, но расщепление Q-полосы должно уменьшаться за счет гипсохромного смещения ее длинноволновой компоненты Q_x [9,10]. Однако такие спектральные изменения в условиях значительного избытка основания по отношению к кислоте (табл. 1, 2)

не наблюдаются. Уменьшение концентрации $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ происходит с сохранением четких изобестических точек без появления в реагирующей системе спектральной формы $[\text{HPc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot \text{B}]^-$ (рис. 2, 3). Отсутствие компенсации отрицательного заряда в макроцикле приводит к быстрому самопроизвольному распаду $[\text{HPc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot \text{B}]^-$ на стадии (4) с образованием низкомолекулярных бесцветных продуктов деструкции, т. е. $k_1 < k_2$, а $k_1 = k_{\text{H}}$. При этом бимолекулярная лимитирующая стадия деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ характеризуется необычно низкими скоростями, судя по значениям k^{298} , и достаточно высокими значениями энергии активации (E_{a}) процесса (табл. 1, 2). Этот факт не является неожиданным, поскольку делокализованная π -связь по фталоцианиновому макроциклу, а также наличие в аннелированных бензольных кольцах объемных *трет*-бутильных заместителей и атомов иода способствует пространственному экранированию атомами и π -электронами внутрициклических протонов NH-групп $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$, что затрудняет благоприятный контакт молекул-партнеров. Наряду с геометрической (пространственной) составляющей фталоцианинового макроцикла симбатно действует электронная (поляризационная) составляющая, которая обусловлена слабовыраженной NH-кислотностью фталоцианинов по сравнению с β -замещенными порфиразинами [6, 11, 12].

Из данных табл. 2 видно, что кинетические параметры деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4$ под влиянием BuNH_2 не претерпевают изменений при увеличе-

Таблица 1. Кинетические параметры деструкции $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ и комплекса $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в присутствии *n*-бутиламина в среде бензол–5% ДМСО и бензол–20% ДМСО соответственно.^a

$c^0_{BuNH_2}$, моль/л	T , К ^b	$k_H \cdot 10^5$, моль/л	$k \cdot 10^6$, л ⁿ /(моль ⁿ ·с)	E_a , кДж/моль
$H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в среде бензол–5% ДМСО				
1.14	298	0.03	0.23	82
	313	0.18	1.37	
	323	0.46	3.50	
	333	1.17	8.95	
2.30	298	0.15	0.26	80
	313	0.74	1.29	
	323	1.94	3.35	
	333	4.85	8.40	
4.58	298	0.73	0.30	82
	313	3.56	1.46	
	323	9.03	3.70	
	333	23.83	9.77	
6.88	298	1.66	0.29	81
	313	8.03	1.40	
	323	20.10	3.50	
	333	52.00	9.06	
$H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в среде бензол–20% ДМСО				
1.14	298	0.07	0.62	76
	313	0.30	2.75	
	323	0.73	6.50	
	333	1.75	15.62	
2.30	298	0.11	0.52	77
	313	0.50	2.40	
	323	1.20	5.76	
	333	2.96	14.05	
4.58	298	0.28	0.71	75
	313	1.17	2.97	
	323	2.70	6.87	
	333	6.60	16.80	
6.88	298	0.37	0.65	78
	313	1.50	2.60	
	323	3.70	6.50	
	333	9.05	16.00	

^a $c^0_{H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4} = c^0_{H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2} = 1.07 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

^b Значение k_H при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса.
 n – порядок реакции по $BuNH_2$.

нии концентрации ДМСО от 5 до 10% в бензоле. Иначе обстоит дело в более полярных средах. Так, в бензоле с содержанием ДМСО от 20 до 40% электронный спектр поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в присутствии $BuNH_2$ содержит нерасщепленную

Таблица 2. Кинетические параметры деструкции $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ и комплекса $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в присутствии *n*-бутиламина в среде бензол–ДМСО.^{a,б}

Среда	T , К ^b	$k_H \cdot 10^5$, моль/л	$k \cdot 10^6$, л ⁿ /(моль ⁿ ·с)	E_a , кДж/моль
$H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$				
Бензол–5% ДМСО	298	0.73	0.30	82
	313	3.56	1.46	
	323	9.03	3.70	
	333	23.83	9.77	
Бензол–10% ДМСО	298	1.08	0.40	80
	313	5.12	2.10	
	323	13.15	5.40	
	333	32.90	13.47	
$H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$				
Бензол–20% ДМСО	298	0.28	0.71	75
	313	1.17	2.97	
	323	2.70	6.87	
	333	6.60	16.80	
Бензол–30% ДМСО	298	1.05	2.67	66
	313	3.77	9.60	
	323	8.18	20.80	
	333	17.20	43.76	
Бензол–40% ДМСО	298	13.40	34.10	35
	313	26.40	67.20	
	323	38.30	97.45	
	333	59.35	151.00	

^a $c^0_{H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4} = c^0_{H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2} = 1.07 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

^b $c^0_{BuNH_2} = 4.58$ моль/л.

^c Значение k_H при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса.
 n – порядок реакции по $BuNH_2$.

Q-полосу (D_{4h} -симметрия молекулы) в отличие от расщепленной Q-полосы в бензоле (D_{2h} -симметрия молекулы) (рис. 6). Повышение симметрии молекулы от D_{2h} до D_{4h} свидетельствует о том, что тетра(4-иод-5-трет-бутил)фталоцианин, проявляя свойства двухосновной NH-кислоты, вступает во взаимодействие с *n*-бутиламином с образованием комплекса с переносом протонов – $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$. В этом комплексе протоны NH-групп, связанные с атомами азота молекул *n*-бутиламина, располагаются по разные стороны от плоскости макроцикла, что обеспечивает благоприятное пространственное расположение молекул основания. При этом перенос протонов от кислоты к основанию в $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ может ограничиваться либо стадией образования

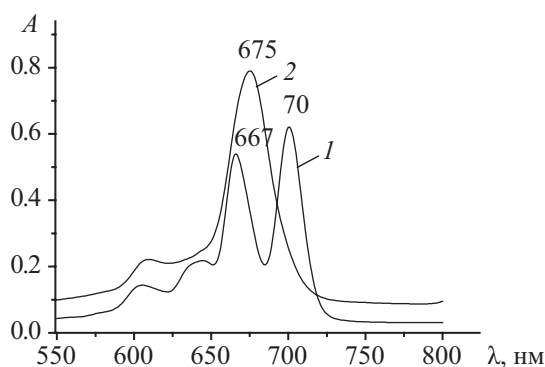


Рис. 6. Электронный спектр поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4$ в бензоле (1) и среде бензол–ДМСО (2) при $c_{BuNH_2}^0 = 4.58$ моль/л при 298 К.

более полярного ионного комплекса [6, 11], чему благоприятствует сравнительно высокая полярность и основность среды [7, 13, 14], либо Н-комплекса [6, 11] вследствие слабовыраженной NH-кислотности тетра(4-иод-5-*т*-бутил)фталоцианина. Однако наиболее вероятным представляется возможность существования кислотно-основного равновесия между двумя возможными структурами [13, 14].

Дальнейшие исследования показали, что комплекс с переносом протонов $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в среде бензола с содержанием ДМСО от 20 до 40% является кинетически неустойчивым. В электронном спектре поглощения с течением времени регистрируется уменьшение интенсивности нерасщепленной

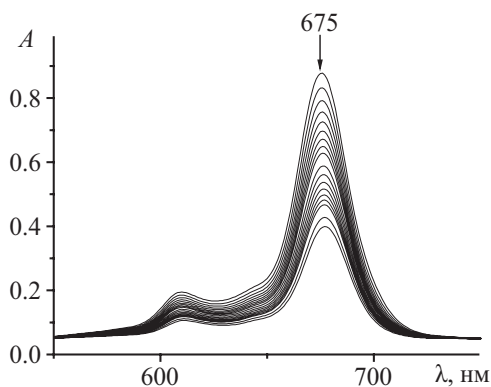


Рис. 7. Изменение электронного спектра поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в среде бензол–20% ДМСО в течение 135 мин при $c_{BuNH_2}^0 = 4.58$ моль/л при 323 К.

Q-полосы с $\lambda = 675$ нм (рис. 7, 8), которое сопровождается обесцвечиванием раствора.

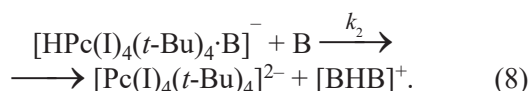
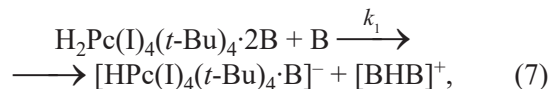
При концентрации *n*-бутиламина более 1.14 моль/л в среде бензол–20% ДМСО (табл. 1) деструкция $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ подчиняется кинетическому уравнению второго порядка: первого по комплексу с переносом протонов (рис. 4) и первого по основанию (рис. 5):

$$-dc_1/dt = kc_1c_B, \quad (5)$$

$$k = k_H/c_B, \quad (6)$$

где k_H и k – наблюдаемая и истинная константы скорости деструкции соответственно, c_1 – концентрация $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$, B – $BuNH_2$.

В среде бензол–30(40)% ДМСО кинетическое уравнение (5) не претерпевает изменений. В этих случаях наиболее вероятная причина распад комплекса с переносом протонов с последующим разрушением макроцикла связана с протеканием конкурентной реакции за протон:



На стадии (7) молекула *n*-бутиламина вступает во взаимодействие с выведенным из плоскости

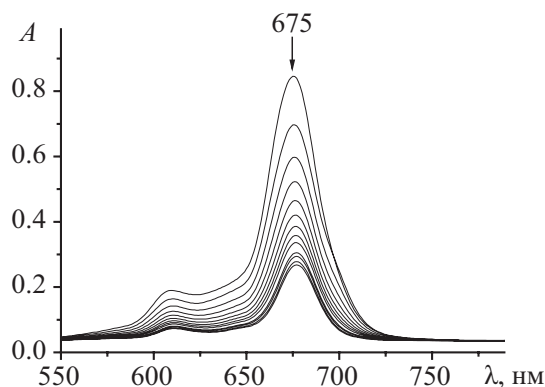


Рис. 8. Изменение электронного спектра поглощения $H_2Pc(I)_4(t-Bu)_4 \cdot 2BuNH_2$ в среде бензол–40% ДМСО в течение 117 мин при $c_{BuNH_2}^0 = 4.58$ моль/л при 333 К.

макроцикла атомом водорода $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot 2\text{В}$ и конкурируют с макроциклом за протон. При этом высокая основность и ионизирующая способность среды благоприятствует диссоциации комплекса с переносом протонов с образованием спектрально не регистрируемого промежуточного комплекса $[\text{HPc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot \text{В}]^-$ (C_{2v} -симметрия макроцикла [10]). Образующийся на стадии (8) дианион $[\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4]^{2-}$ относится к группе симметрии D_{4h} [10], и поэтому не отличается от электронного спектра поглощения $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot 2\text{В}$. Из-за отсутствия компенсации избыточного отрицательного заряда в макроцикле дианион тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина подвергается распаду с образованием бесцветных продуктов реакции. Этот факт дает основание полагать, что $k_1 < k_2$, а $k_1 = k_{\text{H}}$. Следует отметить, что детальный механизм распада фталоцианинового макроцикла представляется достаточно сложным и требует специального углубленно изучения.

Из данных табл. 2 видно, что при увеличении концентрации ДМСО в бензоле от 20 до 40% значение k^{298} возрастает в 48 раз, а величина E_a процесса уменьшается в 2 раза. Полученные данные позволяют считать, что сильная зависимость кинетических параметров деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(t\text{-Bu})_4 \cdot 2\text{В}$ от процентного содержания ДМСО в бензоле, прежде всего, связана с увеличением полярности и ионизирующей способности среды, которая облегчает образование комплекса с переносом протонов и в условиях значительного избытка *n*-бутиламина протеканию конкурентной реакции за протон [13]. Напротив, в менее полярных средах (азотсодержащее основание – бензол) подобные комплексы фталоцианинов не подвергаются распаду с течением времени [6, 15].

ВЫВОДЫ

Таким образом установлено, что молекулярная форма тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина в присутствии *n*-бутиламина в среде бензола с концентрацией диметилсульфоксида от 5 до 10% является кинетически неустойчивой и подвергается деструкции, которая характеризуется необычно низкими скоростями и высокими значениями энергии активации процесса. В среде бензола с концентрацией диметилсульфоксида от 20 до 40%

тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианин вступает в кислотно-основное взаимодействие с *n*-бутиламином, которое приводит к образованию неустойчивого во времени комплекса с переносом протонов. Благодаря значительному избытку основания он вступает в конкурентную реакцию за протон, которая приводит к разрушению фталоцианинового макроцикла. Показано, что кинетические параметры деструкции комплекса с переносом протонов тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина более сильно зависят от полярности среды, чем таковые для тетра(4-иод-5-*трет*-бутил)фталоцианина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получали на спектрометре Bruker Avance-500 в стандартных растворах. В качестве внутренних стандартов использовали сигналы растворителя. ИК спектры ($3000\text{--}300\text{ см}^{-1}$) регистрировали с помощью прибора Avatar. ЭСП регистрировали на спектрофотометре Shimadzu-UV-1800. Элементный анализ проводили на анализаторе FlashEA 1112 CHNS–O. Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов регистрировали на времяпролетном масс-спектрометре Shimadzu AXIMA Confidence с лазерной десорбцией, связанной с матрицей на аппарате Bruker Daltonics Ultraflex.

4-Иод-5-*трет*-бутилфталоцианин. Смесь 5 г (25 ммоль) 4-амино-5-*трет*-бутилфталоцианина в 30 мл 38%-ного раствора HCl и 90 мл этанола перемешивали в течение 10 мин и охлаждали до -5°C , затем добавляли раствор 4 г (58 ммоль) NaNO_2 в 50 мл воды. Полученную суспензию перемешивали в течение 45 мин. После образования соли диазония добавляли небольшими порциями раствор 10 г (60 ммоль) KI в 50 мл холодной воды. Полученную суспензию темно-коричневого цвета перемешивали в течение 2 ч. Для удаления непрореагировавшего иода добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 . Полученный раствор разбавляли в 200 мл холодной воды и оставляли на 20 мин. Образующийся осадок серого цвета отфильтровывали и промывали холодной водой, затем перекристаллизовывали из этанола. Выход 6 г (0.019 моль, 79%), т. пл. $223\text{--}224^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2227 сл (CN), 1467 ср (CH₃), 1396,8 ср (*t*-Bu), 1365,7 ср (*t*-Bu), 1263 ср (C–H), 1224 ср (C–H), 1104 (C–H), 911 ср (C–H), 532 с (C–I). Спектр ЯМР ^1H (500 Гц, CDCl_3),

δ , м. д.: 8.40 с (1H), 7.79 с (1H), 1.58 с (9H, *t*-Bu). Спектр ЯМР ^{13}C (126 Гц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 157.41 [$\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 147.78 (CH), 131.68 (CH), 115.49 (CN), 115.13 (CN), 113.88 ($\text{C}-\text{CN}$), 113.82 ($\text{C}-\text{CN}$), 100.07 (CI), 38.00 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.13 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 (56) [M] $^+$. Найдено, %: С 46.56; Н 3.47; N 9.12. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{IN}_2$. Вычислено, %: С 46.47; Н 3.58; N 9.03.

Тетра(4-иод-5-трет-бутил)фталоцианин.

Смесь 4-иод-5-трет-бутилфталонитрила (100 мг) и магния (50 мг) кипятили в 40 мл 1-пентанола в течение 2 ч. Растворитель отгоняли с водяным паром, образующийся осадок сине-зеленого цвета отфильтровывали и промывали 30 мл воды, затем добавляли 5 мл трифторуксусной кислотой и перемешивали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре. Образующуюся суспензию разбавляли водой, затем отфильтровывали, промывали 10 мл воды и хроматографировали на силикагеле 40–60 нм, используя в качестве элюента смесь $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (95:5). Выход 20 мг (0.016 ммоль, 45%), R_f 0.3. Спектр ЯМР ^1H (500 Гц, CDCl_3), δ , м. д.: 8.32–7.92 м (8H), 1.33–1.38 м (36H, *t*-Bu). ЭСП (бензол), нм: $\lambda_1 = 700$ ($\lg \epsilon_1 = 5.04$), $\lambda_{\text{II}} = 667$ ($\lg \epsilon_{\text{II}} = 4.92$) и $\lambda_{\text{Соре}} = 347$ ($\lg \epsilon_{\text{Соре}} = 2.92$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1243.65 (95) [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{I}_4\text{N}_8$.

Бензол, *n*-бутиламин и диметилсульфоксид (Acros) использовали без дополнительной очистки. Для проведения кинетических измерений в термостатируемую кювету спектрофотометра Shimadzu-UV-1800 помещали свежеприготовленный раствор $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4$ в среде бензол–ДМСО с начальной постоянной концентрацией $1.07 \cdot 10^{-5}$ моль/л и добавляли переменные количества *n*-бутиламина. Скорость деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4$ и комплекса с переносом протонов $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$ определяли по уменьшению оптической плотности раствора на длинах волн $\lambda = 700$ и 675 нм соответственно. Текущую концентрацию $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4$ и его комплекса с *n*-бутиламином определяли по формуле (9):

$$c = c^0(A_0 - A_\infty)/(A_\tau - A_\infty), \quad (9)$$

где A_0 , A_τ , A_∞ – оптические плотности растворов в начальный момент времени, в момент времени τ и после завершения реакции (τ_∞); c^0 и c – начальная и текущая концентрации $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4$ и

$\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$. Все измерения проводили в условиях реакции псевдопервого порядка, поэтому наблюдаемую константу скорости деструкции $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4$ и $\text{H}_2\text{Pc}(\text{I})_4(\text{t-Bu})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$ рассчитывали по формуле (10):

$$k_{\text{H}} = (1/\tau) \ln(c^0/c). \quad (10)$$

Точность кинетических параметров оценивали с помощью обычных методов статистики при доверительном интервале 95%. Использование метода Стьюдента позволило определить относительные ошибки в значениях k_{H} и E_a , которые составили не более 3.97 и 7.15% соответственно.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петров Олег Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3424-7135>

Шагалов Евгений Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9628-2692>

Киселев Алексей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6664-6221>

Майзлиш Владимир Ефимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5424-3297>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Phthalocyanines: Properties and Applications / Eds. C.C. Leznoff, A.B.P. Lever. New York: VCH Publ., 1996. Vol. 4. 524 p.
2. Gounden D.I., Nombona N., Zul Van W.E. // Coord. Chem. Rev. 2020. Vol. 420. P. 213359. doi 10.1016/j.ccr.213359
3. Ibrahim-Ouali M., Dumur M. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 1412. doi 10.3390/molecules24071412
4. Сесслер Дж.Л., Гейл Ф.А., Вон-Сеоб Хо. Химия анионных рецепторов. М.: Красанд, 2011. 371 с.
5. Петров О.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. Т. 71. С. 613; Petrov O.A. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. P. 613. doi 10.1007/S11172-022-34-59-5
6. Петров О.А. // ЖФХ. 2022. Т. 96. № 3. С. 324; Petrov O.A. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2022. Vol. 96. N 3. P. 470. doi 10.31857/S0044453722030207
7. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии. М.: Мир, 1991. 764 с.

8. The Handbook of Chemistry and Physics / Ed. W.M. Haynes. Boca Raton; London; New York: Taylor and Francis, 2013. 2668 p.
9. Toyota K., Hasegawa J., Nokatsuji H. // Chem. Phys. Lett. 1996. Vol. 250. N 5–6. лла P. 437. doi 10/1016/0009-2614(96)00043-7
10. Stuzhin P.A., Khelevina O.G., Berezin B.D. Phthalocyanines: Properties and Applications. New York: VCH Publ. Inc, 1996. Vol. 4. P. 23.
11. Петров О.А. // ЖФХ. 2021. Т. 95. № 4. С. 549; Petrov O.A. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2021. Vol. 95. N 4. P. 696. doi 10.31857/S004445372104021X
12. Stuzhin P.A. // J. Porph. Phthal. 2003. Vol. 7. P. 813. doi 10.1142./s1088424-603001014
13. Молекулярные взаимодействия / Под ред. Г. Ратайчак, У. Орвилл-Томаса. М.: Мир, 1984. 599 с.
14. Zundell G. Hydrogen Bonds with Large Proton Polarizability and Transfer Processes in Electrochemistry and Biology. New York: Willy and Sons Inc., 2000. 217 p.
15. Петров О.А., Осипова Г.В., Майзлиш В.Е., Аганичева К.А., Чуркина М.М. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. № 9. С. 1281; Petrov O.A., Osipova G.V., Mayzlish V.E., Aganicheva K.A. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 9. P. 1428. doi 10.1134/s1070363218040187

Destruction Features of Tetra(4-iodo-5-*tert*-butyl)phthalocyanine Under the Action of *n*-Butylamine in Benzene–DMSO Media

O. A. Petrov^{1,*}, E. V. Shagalov¹, A. N. Kiselev², and V. E. Maizlish¹

¹ Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, 153000 Russia

² Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

*e-mail: poa@isuct.ru

Received August 28, 2024; revised October 29, 2024; accepted December 2, 2024

The properties of the newly synthesized tetra(4-iodo-5-*tert*-butyl)phthalocyanine were studied in the presence of *n*-butylamine in a benzene–dimethyl sulfoxide media. It was shown that the molecular form of tetra(4-iodo-5-*tert*-butyl)phthalocyanine and its proton transfer complex undergo degradation under the action of *n*-butylamine, which is described by various kinetic equations. The influence of the polarity and basicity of the media on the speed and activation parameters of the process was established and destruction schemes were proposed.

Keywords: tetra(4-iodo-5-*tert*-butyl)phthalocyanine, *n*-butylamine, DMSO, kinetics, destruction

ТЕРМОХИМИЯ РАСТВОРЕНИЯ 5,10,15,20-ТЕТРАКИС(1'-МЕТИЛПИРИД-4-ИЛ) ПОРФИНТЕТРАИОДИДА И 5,10,15,20-ТЕТРАКИС- (1'-КАРБОКСИМЕТИЛПИРИД-4-ИЛ) ПОРФИНТЕТРАХЛОРИДА ПРИ 298.15 К

© 2024 г. П. Д. Крутов^{1,*}, Н. М. Березина¹, О. Н. Крутова¹, М. И. Базанов¹,
А. В. Волков¹, Е. Е. Киптикова¹

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: kdvkonkpd@yandex.ru

Поступило в редакцию 9 ноября 2024 г.

После доработки 29 ноября 2024 г.

Принято к печати 30 ноября 2024 г.

Прямым калориметрическим методом измерены тепловые эффекты растворения 5,10,15,20-тетраakis(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида в воде и водном растворе КОН и 5,10,15,20-тетраakis(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида в водном растворе щелочи при температуре 298.15 К. Значения стандартных энтальпий образования 5,10,15,20-тетраakis(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида рассчитаны аддитивно-групповым методом, основанном на групповой систематике с классификацией фрагментов типа Бенсона, учитывающей влияние первичного окружения атомов.

Ключевые слова: порфирин, термодинамика, растворы, калориметр, энтальпия образования, константа диссоциации

DOI: 10.31857/S0044460X24090045, **EDN:** ROGYRF

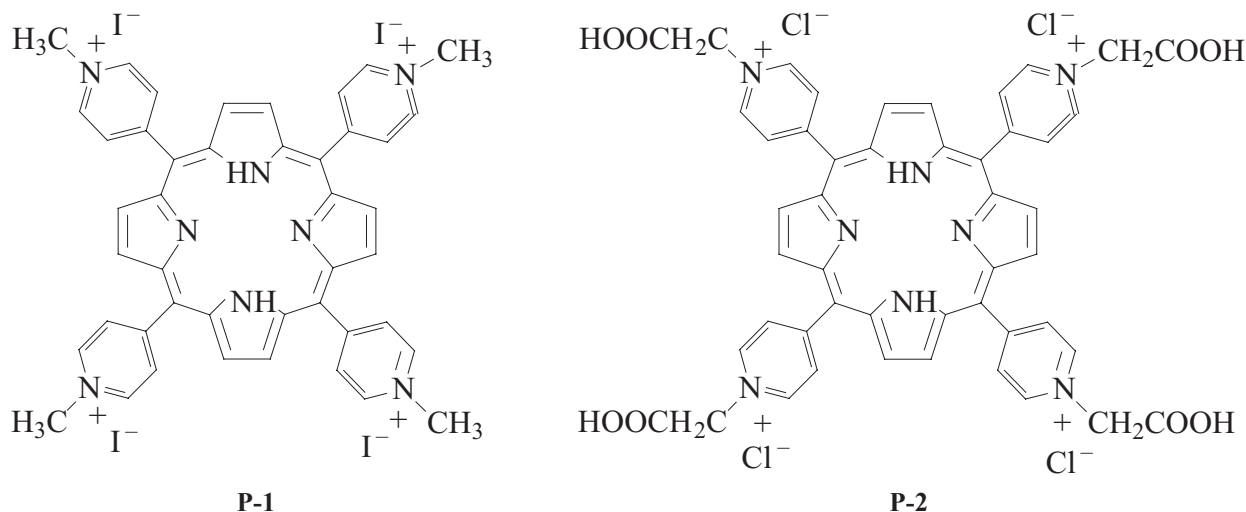
ВВЕДЕНИЕ

Порфирины являются макроциклическими соединениями, широко распространенными в природе, играющими важную роль в биохимических и биофизических процессах [1]. Уникальные свойства порфиринов заключаются, в том числе, в возможности модификации периферии и центра макроцикла путем введения различных заместителей, что позволяет устанавливать взаимосвязи между составом, строением и свойствами веществ [2]. С их помощью осуществляются важнейшие биологические, фотохимические и ферментативные функции в живой природе [3]. Благодаря своим свойствам синтетические порфирины и их производные находят широкое применение в различных

областях науки и техники: как катализаторы химических, фотохимических и электрохимических процессов, а также как перспективные материалы для медицины при фотодинамической терапии онкологических заболеваний, иммунохимии и ЯМР томографии [4–10].

Кислотно-основные взаимодействия являются одними из наиболее важных физико-химических свойств порфиринов [6]. Порфирины способны отдавать протоны сильному основанию и присоединять в кислой среде по два протона (имеется в виду и протонирование пирролениновых (=N) и депротонирование пиррольных (NH) атомов азота в центре молекулы), образуя «предельные» анионные (P²⁻) и катионные (H₄P²⁺) формы [6].

Схема 1.



В данной работе в качестве объектов исследования выбраны 5,10,15,20-тетракис(1'-метилпирид-4-ил)-порфинтетраиодид **P-1** и 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорид **P-2** (схема 1). Целью работы являлось определение энтальпий растворения 5,10,15,20-тетракис(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида в воде и в водном растворе щелочи, а также 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида в водном растворе КОН при 298.15 К.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значения стандартных энтальпий образования порфирина **P-1** рассчитаны с использованием аддитивного группового метода, основанного на групповой систематике с классификацией фрагментов типа Бенсона, учитывающей влияние первичного окружения атомов [11–13]. Расчет энтальпии сгорания и образования испытуемого соединения проводили по формуле (1):

$$\Delta_{c(f)}H_{(к)}^0 = \sum_i^n A_i \Delta_{c(f)}H_i^0, \quad i = 1, 2, 3 \dots n, \quad (1)$$

где $\Delta_{c(f)}H_{(к)}$ – энергетический вклад в энтальпию сгорания определенной атомной группы, A_i – число атомных групп в молекуле, n – число типов атомных группы в молекуле. В табл. 1 представлены исходные данные для расчета $\Delta_f H_{(к)}^0 = 1380.4 \pm 86.8$ кДж/моль.

Процесс растворения порфирина **P-1** в воде можно представить уравнением (2):

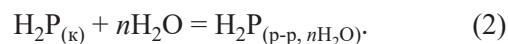
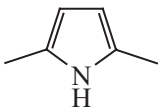


Таблица 1. Энергетические вклады в значения энтальпии образования порфирина **P-1** по классификации Бенсона.

Группа	Количество групп (n)	$-\Delta_f H_{(тв)}^0$, кДж/моль
(N)CH ₃	4	42.17
	2	-330.00 ± 41.13^a
(C) ₃ CH	12	-19.90 ± 29.30
(C) ₃ N	6	-102.00 ± 64.30
(C) ₄ C	8	-9.40^b
(C) ₃ (N)C	4	15.48^b
(C) ₂ (N)CH	8	21.60 ± 20.40
(C)(N)CH ₂	4	42.60 ± 20.60
I	4	-92.05^b

^a Величина вклада и погрешность рассчитана исходя из погрешности экспериментальных величин энтальпий образования 2,4-диметил-3-этил-5-карбэтоксипиррола [(Me)₂EtCEOP] и 5,5-дикарбэтокси-4,4-диметил-3,3-диэтилдипирролилметана 2,2-[(CEO)₂(Me)₂(Et)₂DPM].

^b Погрешность авторами не указана.

Таблица 2. Энтальпии растворения 5,10,15,20-тетраakis(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида в воде при 298.15 К.

m , г	$m \times 10^3$, моль $H_2P/1000$ г H_2O	n , моль H_2O /моль H_2P	$\Delta_{sol}H$, кДж/моль	$\Delta_f H^0(H_2P_{(p-p)}, nH_2O, 298.15 \text{ К})$, кДж/моль
0.0101	0.2351	230616	118.93±0.25 ^a	1499.4
0.0103	0.2631	206126	118.12	1498.6
0.0115	0.2933	184859	118.32	1498.8
0.0171	0.4773	113620	118.44	1498.9
0.0218	0.7287	74416	118.52	1498.8
0.0323	0.9406	57654	118.63	1499.1
0.0425	1.119	48424	118.75	1499.2

^a Погрешность в определении тепловых эффектов растворения **P-1** в воде.

Стандартные энтальпии образования раствора соединения **P-1** при различных разведениях рассчитывали по уравнению (3):

$$\Delta_f H^0(H_2P_{(p-p)}, nH_2O, 298.15 \text{ К}) = \Delta_f H^0(H_2P_{(к)}, 298.15 \text{ К}) + \Delta_{sol}H(H_2P_{(к)}, 298.15 \text{ К}), \quad (3)$$

где $\Delta_f H^0(H_2P_{(к)}, 298.15 \text{ К})$ – изменение стандартной энтальпии образования кристаллического порфирина; $\Delta_{sol}H(H_2P, 298.15 \text{ К})$ – изменение энтальпии растворения порфирина (табл. 2). Наиболее вероятное значение энтальпии растворения (табл. 2) находили как среднее арифметическое из 2 калибровок. Погрешности величин рассчитывали по формуле (4):

$$S = t_{p,f} \times [SD^2/n(n-1)]^{1/2}, \quad (4)$$

Таблица 3. Изменения энтальпии растворения 5,10,15,20-тетраakis(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида в водных растворах КОН при 298.15 К.

m , г	c_{KOH} , моль/кг	$-\Delta_{sol}H(\mathbf{P-1})$, кДж/моль
0.00125	$1.839 \cdot 10^{-4}$	108.6±0.42
0.00122		108.8±0.39
0.00120		108.3±0.41
0.00320	$3.405 \cdot 10^{-4}$	111.8±0.40
0.00322		111.6±0.35
0.00320		111.9±0.42
0.00623	$6.072 \cdot 10^{-4}$	117.3±0.40
0.00622		117.3±0.40
0.00622		117.4±0.42

где $t_{p,f}$ – критерий Стьюдента при доверительной вероятности 0.95 и числе степеней свободы $f = 5$. Концентрационная зависимость энтальпии растворения производных тетрапиридилпорфирина в воде $\Delta_{sol}H_m = f(m)$ в исследуемом диапазоне концентраций отсутствует.

Проведена серия экспериментов по определению энтальпий растворения соединений **P-1** и **P-2** в водных растворах КОН. Экспериментальные данные представлены в табл. 3, 4. При действии на порфирины неорганических щелочей в полярных растворителях взаимодействие чаще ограничивается образованием ионно-молекулярных ассоциатов [6]. Сольватационные факторы обусловлены стабилизацией ионных форм H_2P в растворе за счет молекул растворителя (Solv), а также ассоциативных связей с противоионами M^+ или X^- . Классические порфирины

Таблица 4. Изменения энтальпии растворения 5,10,15,20-тетраakis(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида в растворе КОН при различных концентрациях и $T = 298.15 \text{ К}$.

m , г	c_{KOH} , моль/кг	$-\Delta_{sol}H(\mathbf{P-2})$, кДж/моль
0.00211	$1.724 \cdot 10^{-4}$	37.2±0.45
0.00212		37.4±0.38
0.00200		37.3±0.41
0.00411	$3.356 \cdot 10^{-4}$	38.7±0.41
0.00412		38.5±0.39
0.00410		38.9±0.42
0.00763	$6.792 \cdot 10^{-4}$	41.3±0.40
0.00782		41.1±0.42
0.00741		41.2±0.40

к передаче протона на Solv не способны, поскольку их N–H связи локализованы.

Термодинамические характеристики растворения порфиринов позволяют нам получить много полезной информации о состоянии этих соединений в растворах. Биологически активные порфирины обладают сложным набором заместителей. Это связано со специфическим влиянием этих заместителей на свойства порфирина. Структура порфирина оказывает значительное влияние на все свойства макроцикла. Введение заместителей может принципиально изменить геометрические параметры и реакционную способность порфирина в химических реакциях [14]. В соответствии с этим необходимо собрать достаточный объем экспериментальных данных по энтальпиям растворения данного класса соединений. Важнейшими характеристиками растворов, непосредственно связанными с межмолекулярным взаимодействием растворенное вещество–растворитель, являются энергетические параметры сольватации.

Обращает на себя внимание значительное различие в величинах энтальпий образования 5,10,15,20-тетракис(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида **P-1** и сходных по структуре 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида **P-2** и 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрабромид **P-3**, изученных ранее [15]. Исследованные соединения различаются природой и длиной функциональных групп, а также природой аниона, в результате чего энтальпия их образования варьируется от -695 до 1380 кДж/моль. Однако различия в величинах энтальпий растворения в воде соединений **P-1–P-3** уже не такие значительные: $\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-1}) = 118.93 \pm 0.25$ кДж/моль, $\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-2}) = 56.23 \pm 0.25$ кДж/моль, $\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-3}) = 76.50.93 \pm 0.25$ кДж/моль, смены знака теплового эффекта не происходит. Как правило, $\Delta_{\text{sol}}H$ содержит две составляющие: энтальпию разрушения кристаллической решетки $\Delta_{\text{cr}}H$ и энтальпию сольватации (гидратации) $\Delta_{\text{solv}}H$. Таким образом, изменение структуры функциональных заместителей в порфиринах будет влиять как на стабильность кристаллической решетки, так и на сольватационные взаимодействия в растворе. При растворении соединений **P-1–P-3** в водных растворах КОН получены следующие величины энтальпий растворения: $\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-1}) = -104.6 \pm 0.4$ кДж/моль,

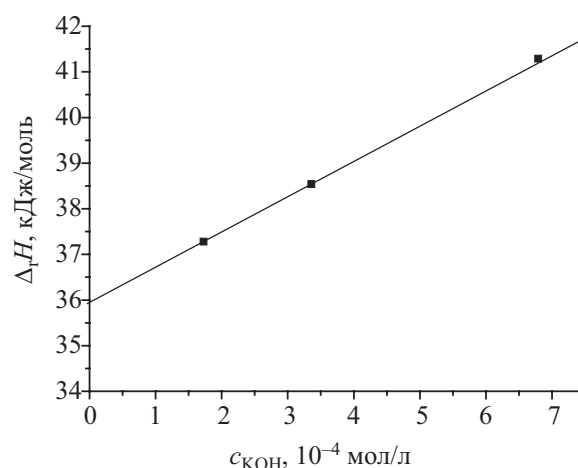


Рис. 1. Графическое определение теплового эффекта растворения 5,10,15,20-тетракис(1'-карбоксиметилпирид-4-ил)порфинтетрахлорида в растворе КОН при бесконечном разведении.

$\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-2}) = -36.0 \pm 0.4$ кДж/моль (табл. 4, рис. 1) и $\Delta_{\text{sol}}H(\text{P-3}) = -125.2 \pm 0.4$ кДж/моль [15]. При рассмотрении энтальпий образования исследуемых соединений следует обратить внимание на то, что для соединения **P-3** произошла смена знака теплового эффекта $\Delta_f H_{(\text{к})}^0 = 1380.40 \pm 86.8$ кДж/моль, тогда как для соединений **P-1** и **P-2** это близкие величины: $\Delta_f H_{(\text{к})}^0 = -695.92 \pm 86.78$ кДж/моль и $\Delta_f H_{(\text{к})}^0 = -716.00 \pm 86.78$ кДж/моль соответственно.

ВЫВОДЫ

Таким образом, термодинамические характеристики растворения, полученные в настоящей работе, являются ключевыми значениями в термохимии порфирина и открывают возможность проведения строгих термодинамических расчетов в системах с этими соединениями. Установление количественных соотношений между строением соединений и энергетическими характеристиками их процессов позволит в дальнейшем рассчитывать эти величины, не прибегая к эксперименту для большого числа производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 5,10,15,20-тетракис(1'-метилпирид-4-ил)порфинтетраиодида выполняли кватернизацией 5,10,15,20-тетра(пирид-4-ил)порфирина [16].

Электронные спектры поглощения (ЭСП) растворов порфирина регистрировали на спектрофотометре SF-56 (ЛОМО, Россия). ИК Фурье-спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v с гранулой KBr в диапазоне волновых чисел от 4000–400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H снимали на спектрометре Bruker 500.

5,10,15,20-Тетраakis(1'-метилпирид-4-ил)порфиринтетраиодид (P-1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 9.50 д (8H, 2,6-H-Пу, J 6.6 Гц), 9.22 уш. с (8H, β-H), 9.01 д (8H, 3,5-H-Пу, J 6.6 Гц), 4.74 с (12H, CH₃N), 3.10 уш. с (2H, NH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 729, 795 (C–H); 969 (N–H); 1001, 1049 (C–C); 1182, 1201 (C–N); 1275 (>N–CH₃); 1320, 1347 (C–H); 1507, 1558 (C=C); 1637 (C=N); 3017, 3057 (C–H); 3309, 3406 (N–H). ЭСП (H₂O), λ, нм (lgε): 641 (3.75), 584 (4.11), 554 (4.06), 518 (4.41), 421 (5.49).

Характеристики соединения **P-2** представлены в работе [12].

Измерения проводили на калориметре с изотермической оболочкой, снабженном реакционным сосудом объемом 60 см³, с электрической градуировкой при T = (293.15–308.15) ± 0.01 К и P = 100.5 ± 0.7 кПа и автоматической регистрацией температуры [17]. В качестве датчика температуры использовали термистор КМТ-14. Температурный контроль калориметрической ячейки осуществлялся в термостате, снабженном ПИД-регулятором с точностью 0.002 К. Датчиком температуры термостата служил платиновый термометр сопротивления. Калориметр калибровали по току. Объем калориметрической жидкости – 42.83 мл. Максимальная термометрическая чувствительность калориметрической установки составила (0.5–2) · 10⁻² Дж/мм шкалы самописца. Работу установки проверяли по интегральной энтальпии растворения кристаллического хлорида калия в воде и считали пригодной для измерения, если определяемое в ней значение Δ_{sol}H(∞H₂O) = 17.25 ± 0.06 кДж/моль отличалось от нормативного Δ_{sol}H(∞H₂O) = 17.22 ± 0.04 кДж/моль на 0.3% [18]. Определение Δ_{sol}H(KCl × nH₂O) проводили в области разбавлений n = 7000–10000 и пересчитывали на бесконечное разведение. Доверительный интервал среднего значения ΔH рассчитывали с вероятностью 0.95.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте термодинамики и кинетики химических

процессов Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках государственного задания (проект № FZZW-2023-0008).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аскарлов А.К., Березин Б.Д., Быстрицкая Е.В. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение. М.: Наука, 1987. 384 с.
2. Функциональные материалы на основе тетрапиррольных макрогетероциклических соединений / Под ред. О.И. Койфмана. М.: ЛЕНАНД, 2019. 848 с.
3. Biesaga M., Pyrzynska K., Trojanowicz M. // *Talanta*. 2000. Vol. 51. P. 209. doi 10.1016/s0039-9140(99)00291-x
4. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P., Morshnev P.K., Kukushkina N.V., Krestyaninov M.A., Kustova T.V., Strelnikov A.I., Lyalyakina E.V., Zorina T.E // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 61. doi 10.3390/pharmaceutics15010061
5. Успехи химии порфиринов / Под ред. О.А. Голубчикова. СПб: Изд. НИИ химии СПбГУ, 1999. Т. 2. С. 70.
6. Андрианов В.Г., Березин Д.Б., Малкова О.В. В кн.: Успехи химии порфиринов / Под ред. О.А. Голубчикова. СПб: Изд. Санкт-Петербургского государственного университета, 2001. Т. 3. С. 107.
7. Kustov A.V., Antonova O.A., Smirnova N.L., Kladiyev A.A., Kladiyev A.A., Kudayarova T.V., Gruzdev M.S., Berezin D.B. // *J. Mol. Liq.* 2018. Vol. 263. P. 49. doi 10.1016/j.molliq.2018.04.118
8. Шумилова Г.И., Валиотти А.Б., Макарычев-Михайлов С.М. В кн.: Успехи химии порфиринов / Под ред. О.А. Голубчикова. СПб: Изд. Санкт-Петербургского государственного университета, 2001. Т. 3. С. 321.
9. Березин М.Б., Березина Н.М., Семейкин А.С., Вьюгин А.И. // *ЖОХ*. 2007. Т. 77. Вып. 11. С. 1905; Berezin M.B., Berezina N.M., Semeikin A.S., V'yugin A.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2007. Vol. 77. P. 1955. doi 10.1134/S1070363207110199
10. Андрианов В.Г., Малкова О.В. // *Макрогетероциклы*. 2009. Т. 2. № 2. С. 130.
11. Кизин А.Н., Лебедев Ю.А. // *Докл. АН СССР*. 1982. Т. 262. № 4. С. 914.
12. Тахистов А.В., Пономарев Д.А. *Органическая масс-спектрометрия*. СПб: ВВМ, 2002. С. 346.
13. Закиров Д.Р., Базанов М.И., Волков А.В., Семейкин А.С., Черников В.В. // *ЖФХ*. 2000. Т. 74. № 10. P. 1726.

14. Березин Б.Д., Березин Д.Б. В кн.: Успехи химии порфиринов / Под ред. О.А. Голубчикова. СПб: Изд. НИИ химии СПбГУ, 1999. С. 128.
15. Крутова О.Н., Березина Н.М., Волков А.В., Семейкин А.С., Базанов М.И., Черников В.В., Крутов П.Д. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2024. Т. 67. Вып. 4. С. 28. doi 10.6060/ivkkt.20246704.6978
16. Berezina N.M., Berezin M.B., Semeikin A.S. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 290. P. 111196. doi 10.1016/j.molliq.2019.111196
17. Lytkin A.I., Chernikov V.V., Krutova O.N., Skvortsov I.A. // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. Vol. 130. P. 457. doi 10.1007/s10973-017-6134-6
18. Archer D.G. // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1999. Vol. 28. N 1. P. 1. doi 10.1063/1.556034

Thermochemistry of Dissolution of 5,10,15,20-Tetrakis(1'-methylpyrid-4-yl)porphin Tetraiodide and 5,10,15,20-Tetrakis(1'-carboxymethylpyrid-4-yl)porphin Tetrachloride at 298.15 K

P. D. Krutov^{1,*}, N. M. Berezina¹, O. N. Krutova¹, M. I. Bazanov¹,
A. V. Volkov¹, and E. E. Kiptikova¹

¹ Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, 153000 Russia

*e-mail: kdvkonkpd@yandex.ru

Received November 9, 2024; revised November 29, 2024; accepted November 30, 2024

The heat effects of dissolution of 5,10,15,20-tetrakis(1'-methylpyrid-4-yl)porphine tetraiodide in water and aqueous KOH solution and 5,10,15,20-tetrakis(1'-carboxymethylpyrid-4-yl)porphine tetrachloride in aqueous alkali solution at a temperature of 298.15 K were measured by direct calorimetry. The values of the standard enthalpies of formation of 5,10,15,20-tetrakis(1'-methylpyrid-4-yl)porphine tetraiodide were calculated by the additive group method based on group systematics with the classification of Benson-type fragments, taking into account the influence of the primary environment of atoms.

Keywords: porphyrin, thermodynamics, solutions, calorimeter, enthalpy of formation, dissociation constant

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ НА СТРУКТУРНЫЕ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПЛЕКСОВ БРОМА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ДОНОРАМИ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2024 г. А. В. Помогаева¹, А. С. Лисовенко¹, А. Ю. Тимошкин^{1,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: a.y.timoshkin@spbu.ru

Поступило в редакцию 11 ноября 2024 г.

После доработки 4 декабря 2024 г.

Принято к печати 5 декабря 2024 г.

Структурные и термодинамические характеристики молекулярных донорно-акцепторных комплексов BrCl, Br₂, IBr с азотсодержащими основаниями Льюиса рассчитаны квантово-химическим методом M06-2X/def2-TZVP в газовой фазе, в бензоле и в ацетонитриле в рамках SMD модели. Показано, что полярность растворителя оказывает существенное влияние на структурные характеристики и стабилизацию комплексов по отношению к процессу диссоциации. В случае комплексов BrCl в полярном ацетонитриле для всех исследованных оснований Льюиса в комплексах реализуется трехцентровая четырехэлектронная связь N–Br–Cl.

Ключевые слова: бром, интергалогениды, основания Льюиса, донорно-акцепторная связь, квантово-химические расчеты, влияние растворителя

DOI: 10.31857/S0044460X24090056, **EDN:** ROCDDX

ВВЕДЕНИЕ

Донорно-акцепторные взаимодействия, в которых ковалентно связанный атом галогена, благодаря наличию σ -разрыхляющей орбитали, иногда называемой σ -дыркой [1], выступает в качестве акцептора электронной плотности, называют галогенными связями. Несмотря на официальное определение галогенной связи Международным союзом теоретической и прикладной химии в 2013 году [2], этот термин до сих пор является предметом научной дискуссии [3]. Галогенные связи находят широкое применение в супрамолекулярной химии [4, 5], катализе [6, 7], молекулярном распознавании [8, 9], дизайне кристаллических структур [10, 11] и создании лекарственных препаратов [12, 13]. Практическое

использование систем с галогенными связями требует понимания природы связи и зависимости ее характеристик от условий (температура, растворитель). Среди галогенов бром занимает промежуточное положение между иодом, для которого известно большое число молекулярных комплексов, и хлором, для которого молекулярные комплексы гораздо менее распространены. Молекулярные комплексы брома с азотсодержащими основаниями Льюиса (LB) экспериментально структурно охарактеризованы для ацетонитрила [14], 1,3,5-триамина [15], триэтилендиамина [16] и Ph₃PnBr [17].

Увеличение поляризуемости атомов галогена в ряду Cl < Br < I, а также способность молекул галогенов к гетеролитической диссоциации в растворах приводит к существенным различиям в

поведении молекулярных комплексов Cl_2 , I_2 , и ICl с основаниями Льюиса под действием растворителя. В то время как комплексы $\text{I}_2 \cdot \text{LB}$ для большинства LB сохраняют молекулярную структуру [18, 19], комплексы $\text{Cl}_2 \cdot \text{LB}$ претерпевают гетеролитическую диссоциацию с образованием ионных пар, например экспериментально охарактеризованный $[\text{ClPy}]^+ \cdots \text{Cl}^-$ [20]. Молекулярные комплексы ICl с некоторыми основаниями Льюиса в полярных растворителях претерпевают структурную перестройку с образованием трехцентровой, четырехэлектронной галогенной связи [21]. Подобные кардинальные различия в поведении комплексов галогенов мотивируют определить в этом ряду и специфику бром-содержащих комплексов интергалогенидов. Целью настоящей работы явилось выявление влияния растворителя на природу связи в комплексах BrCl , Br_2 и IBr с основаниями Льюиса пиридином (Py), триметиламином (NMe_3), триэтиламино (NEt_3), 2-аминопиридином (apy), пиазином (pyz), 4,4'-бипиридилом (bipy), 1,2-бис-пиридилэтиленом (bpe) и 1,2-бис-пиридилэтаном (bra).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурные характеристики комплексов и химическая связь. Оптимизированные геометрии комплексов $\text{Br}_2 \cdot \text{LB}$ представлены на рис. 1. Наиболее стабильными изомерами являются $n\sigma$ -комплексы (рис. 1а–з), в которых химическая связь между фрагментами осуществляется за счет донирования неподеленной пары атома азота на антисвязывающую σ^* -орбиталь Br_2 . Для оснований Льюиса с π -сопряженной ароматической системой возможны изомеры, в которых молекула галогена расположена как перпендикулярно, так и параллельно плоскости кольца. В первом случае (рис. 1и–л) образуются $\pi\sigma$ комплексы, в которых происходит донирование π -связывающей $\text{C}-\text{C}$ орбитали на антисвязывающую σ^* -орбиталь брома. Во втором случае (рис. 1м–о) молекулы связаны только за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий (vdW комплексы).

В случае интергалогенидов наиболее выгодными являются изомеры, в которых связь с LB осуществляется через менее электроотрицательный атом галогена [22]. В комплексах $\text{IBr} \cdot \text{LB}$ более стабильным является $n\sigma$ изомер со связью $\text{N}-\text{I}$, а в комплексах $\text{BrCl} \cdot \text{LB}$ – изомер со связью $\text{N}-\text{Br}$.

Свидетельством образования галогенной связи является перенос заряда с LB на молекулу галогена и орбитальное взаимодействие, которое количественно может быть оценено величиной $E(2)$, рассчитанной методом натуральных связевых орбиталей (NBO) [23] в рамках теории возмущений [24]. Подобно комплексам с I_2 и ICl [18, 22], для комплексов брома, в которых молекула галогена расположена параллельно ароматическому кольцу основания Льюиса, не обнаруживается переноса заряда на молекулу галогена. Для $\pi\sigma$ -комплексов заряд, перенесенный на молекулу галогена вследствие комплексообразования, не превышает $0.05e$. Величины переноса заряда заметно больше (0.092 – $0.214e$) в случае $n\sigma$ -комплексов (табл. 1).

На рис. 2 представлена зависимость величины $E(2)$ от структурного нековалентного критерия (NCC) [25], рассчитываемого по формуле (1):

$$\text{NCC} = R_{\text{N-X}} / (0.7r_{\text{cov}} + 0.3r_{\text{vdW}}), \quad (1)$$

где r_{cov} – сумма ковалентных радиусов атомов, r_{vdW} – сумма ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Исползованные величины ван-дер-ваальсовых и ковалентных радиусов [26] приведены в Дополнительных материалах. Значение NCC, равное единице, разделяет слабые взаимодействия ($\text{NCC} > 1$) и сильные ($\text{NCC} < 1$) донорно-акцепторные связи. Для всех рассмотренных комплексов $n\sigma$ - и $\pi\sigma$ -типа наблюдается единая корреляция $E(2) = 94452e^{7.729 \cdot \text{NCC}}$, $R^2 = 0.969$ (рис. 2). Только для некоторых $n\sigma$ -комплексов IBr величина NCC слегка меньше единицы. Для всех рассмотренных комплексов значения $E(2)$ для связей $\text{N}-\text{X}$ не превышают 50 ккал/моль.

Результаты анализа связей методом квантовой теории атомов в молекуле [27] для $n\sigma$ -комплексов приведены в Дополнительных материалах. В критических точках галогенных связей лапласиан электронной плотности $\Delta\rho(r)$ положителен, а отношение модуля потенциальной плотности энергии к кинетической $|V(r)|/G(r)$ лежит в интервале между 1 и 2, что характерно для донорно-акцепторных взаимодействий [22]. При этом значение полной плотности энергии $H(r)$ отрицательно во всех случаях, что свидетельствует о значительном ковалентном вкладе. Значение электронной плотности в критических точках связей $\rho(r)$ варьируется в диапазоне

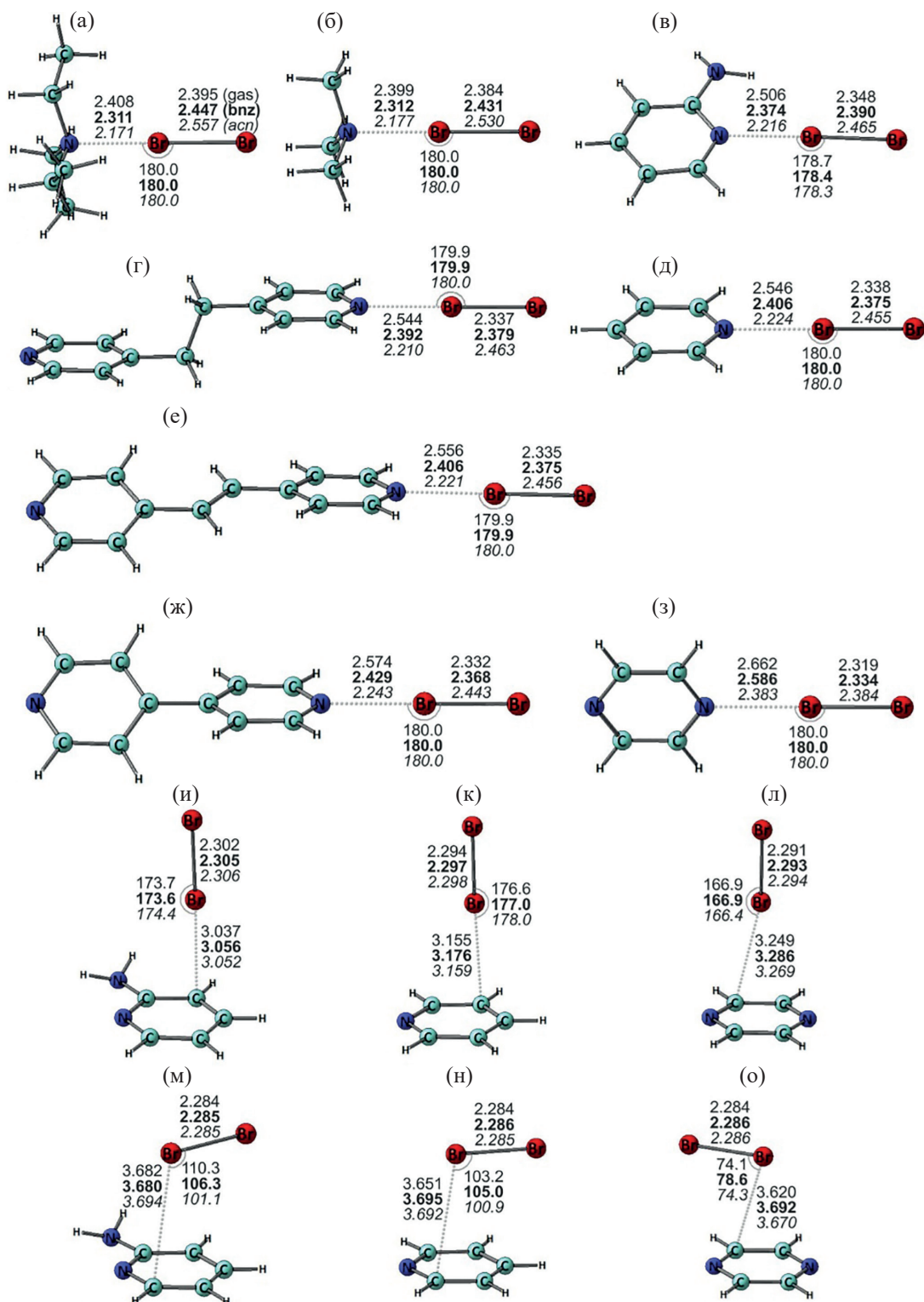


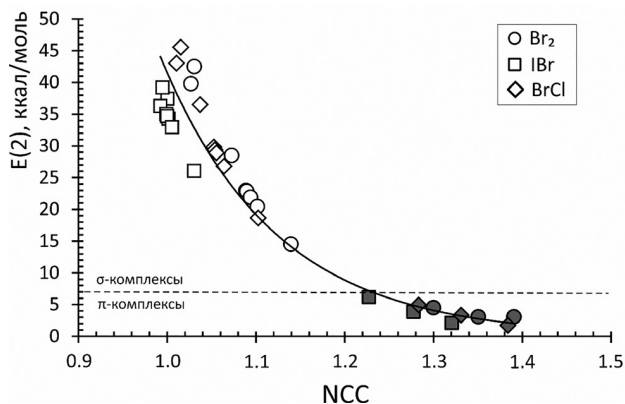
Рис. 1. Оптимизированные геометрии донорно-акцепторных комплексов: $\text{NEt}_3 \cdot \text{Br}_2$ (а), $\text{NMe}_3 \cdot \text{Br}_2$ (б), $\text{ary} \cdot \text{Br}_2$ (в), $\text{bpa} \cdot \text{Br}_2$ (г), $\text{Py} \cdot \text{Br}_2$ (д), $\text{bpe} \cdot \text{Br}_2$ (е), $\text{bipy} \cdot \text{Br}_2$ (ж), $\text{pyz} \cdot \text{Br}_2$ (з), $\text{ary} \cdot \text{Br}_2$ (и), $\text{Py} \cdot \text{Br}_2$ (к), $\text{pyz} \cdot \text{Br}_2$ (л), $\text{ary} \cdot \text{Br}_2$ (vdW) (м), $\text{Py} \cdot \text{Br}_2$ (vdW) (н), $\text{pyz} \cdot \text{Br}_2$ (vdW) (о). Межъядерные расстояния даны в Å, углы – в градусах. Использован уровень теории M06-2X/def2-TZVP. Значения газовой фазы указаны обычным шрифтом, для раствора бензола – полужирным, для раствора ацетонитрила – курсивом.

Таблица 1. Величины переноса заряда q_{CT} (\bar{e}) в газофазных комплексах.

LB	Изомер	BrCl	Br ₂	IBr
NEt ₃	<i>nσ</i>	0.214	0.211	0.178
NMe ₃	<i>nσ</i>	0.195	0.190	0.163
bpa	<i>nσ</i>	0.124	0.102	0.127
bpe	<i>nσ</i>	0.119	0.097	0.125
bipy	<i>nσ</i>	0.112	0.092	0.120
apy	<i>nσ</i>	0.148	0.127	0.143
	<i>πσ</i>	0.039	0.037	0.043
Py	<i>nσ</i>	0.122	0.102	0.125
	<i>πσ</i>	0.021	0.020	0.024
pyz	<i>nσ</i>	0.081	0.067	0.096
	<i>πσ</i>	0.010	0.016	0.011

от 0.03 до 0.06 а. е. и уменьшается в ряду NEt₃ > NMe₃ > apy > bpa > Py > bpe > bipy > pyz.

Как видно из термодинамических характеристик, представленных в табл. 2, процессы диссоциации комплексов на компоненты в газовой фазе эндотермичны, однако энтропийный вклад приводит к тому, что процесс диссоциации для всех vdW-, *πσ*- и для некоторых *nσ*-комплексов является экзергонным уже при комнатной температуре. Стандартная свободная энергия Гиббса диссоциации $\Delta_{\text{дис}}G_{298}^{\circ}$ комплексов IBr·LB положительна для всех LB, комплексы со

**Рис. 2.** Зависимость величины $E(2)$ от NCC для донорно-акцепторных связей в σ - (белая заливка) и π -комплексах (серая заливка) в газовой фазе. Линия представляет собой аппроксимацию показательной функцией $y = 94452 \bar{e}^{7.729x}$, $R^2 = 0.969$. Уровень теории M06-2X/def2-TZVP.

связью N–Br оказываются несколько менее устойчивыми, чем со связью N–I. В комплексах Br₂·LB $\Delta_{\text{дис}}G_{298}^{\circ}$ положительно только для LB = NEt₃, NMe₃. Следует отметить, что азотсодержащие LB образуют более прочные комплексы с полярными молекулами интергалогенидов IBr и BrCl, чем с неполярной молекулой Br₂. Для всех исследованных комплексов установлена линейная корреляция ($R^2 = 0.964$) между величиной $|V(r)|/G(r)$, рассчитанной в критических точках галогенных связей, и энтальпией диссоциации комплекса на компоненты в газовой фазе (рис. 3).

Влияние растворителя. Ранее было показано, что в полярном растворителе ацетонитриле при оптимизации геометрии молекулярных комплексов Cl₂·LB спонтанно происходит гетеролитическая диссоциация молекулы галогена с образованием ионных комплексов [ClLB]⁺·Cl⁻ [21], что согласуется с экспериментальными данными для [ClPy]⁺·Cl⁻ в твердой фазе [20]. В комплексах брома межатомное расстояние N–X уменьшается при переходе из газовой фазы в неполярный бензол и в полярный ацетонитрил. Однако *nσ* комплексы с IBr и Br₂ сохраняют молекулярный характер галогенной связи, $n(N) \rightarrow \sigma^*(I/Br-Br)$. Энергия перестройки этих комплексов не превышает 2.5 кДж/моль в бензоле и 13 кДж/моль в ацетонитриле (табл. 3). По отношению к процессу диссоциации на компоненты, комплексы Br₂·LB стабилизируются в растворителе

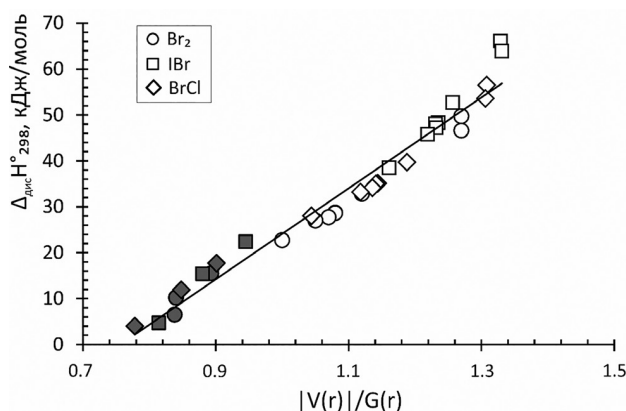
**Рис. 3.** Зависимость энтальпии диссоциации $\Delta_{\text{дис}}H_{298}^{\circ}$ от величины $|V(r)|/G(r)$, рассчитанной в критических точках связей N–X в газовой фазе для σ -комплексов (белая заливка) и π -комплексов (серая заливка). Линейная аппроксимация $y = 99.018x - 74.924$, $R^2 = 0.964$. Уровень теории M06-2X/def2-TZVP.

Таблица 2. Длины донорно-акцепторных связей R_{N-X} (Å) и значения стандартных энтальпий и энергий Гиббса (кДж/моль) процессов диссоциации молекулярных $\pi\sigma$ -комплексов на компоненты.

LA	LB	Газовая фаза			Бензол			Ацетонитрил		
		R_{N-X}	$\Delta_{\text{дис}}H_{298}^{\circ}$	$\Delta_{\text{дис}}G_{298}^{\circ}$	R_{N-X}	$\Delta_{\text{дис}}H_{298}^{\circ}$	$\Delta_{\text{дис}}G_{298}^{\circ}$	R_{N-X}	$\Delta_{\text{дис}}H_{298}^{\circ}$	$\Delta_{\text{дис}}G_{298}^{\circ}$
BrCl	NEt ₃	2.372	56.5	8.6	2.267	61.3	12.6	2.099	80.9	30.4
	NMe ₃	2.361	53.6	8.7	2.267	62.7	19.3	2.114	83.3	38.5
	apy	2.423	39.7	1.1	2.291	41.3	1.5	2.106	49.9	9.1
	bpa	2.459	35.1	-2.1	2.310	40.6	2.9	2.116	52.4	8.9
	Py	2.462	35.0	-0.3	2.316	39.6	1.8	2.131	50.5	10.1
	bpe	2.466	34.1	-3.2	2.317	39.5	-1.0	2.122	50.3	6.1
	bipy	2.486	33.2	-3.2	2.334	38.0	-0.5	2.142	47.9	5.1
	pyz	2.576	28.0	-5.1	2.444	30.2	-6.4	2.232	36.7	-3.8
Br ₂	NEt ₃	2.408	49.7	4.2	2.311	52.0	5.8	2.171	63.6	15.0
	NMe ₃	2.399	46.6	4.2	2.312	53.2	12.8	2.177	67.1	24.9
	apy	2.506	32.8	-2.4	2.374	31.9	-5.2	2.216	34.2	-4.3
	bpa	2.544	28.7	-5.3	2.392	31.4	-3.4	2.210	37.0	-2.5
	Py	2.546	28.6	-3.5	2.406	30.7	-3.6	2.224	35.6	-1.5
	bpe	2.556	27.7	-6.2	2.406	30.5	-7.3	2.221	35.3	-5.4
	bipy	2.574	27.0	-6.3	2.429	29.2	-6.2	2.243	33.6	-5.1
	pyz	2.662	22.7	-7.3	2.586	23.3	-8.3	2.383	25.4	-10.2
IBr	NEt ₃	2.531	66.1	18.1	2.444	73.4	24.8	2.346	79.6	29.2
	NMe ₃	2.511	63.9	19.0	2.425	74.4	33.6	2.329	83.8	42.4
	apy	2.517	52.7	13.7	2.424	57.2	16.9	2.331	57.9	16.8
	bpa	2.528	48.3	9.6	2.420	55.2	15.5	2.317	59.3	17.4
	Py	2.534	48.0	11.2	2.427	54.2	15.5	2.325	57.5	17.7
	bpe	2.530	47.2	8.4	2.421	54.4	12.7	2.323	57.5	13.3
	bipy	2.544	45.8	7.7	2.434	52.4	12.6	2.328	55.3	13.2
	pyz	2.607	38.5	3.2	2.491	42.9	4.5	2.382	45.1	4.6

Таблица 3. Стандартные энергии Гиббса сольватации $\Delta_{\text{сolv}}G_{298}^{\circ}$ $\pi\sigma$ -комплексов в бензоле и ацетонитриле и вклад в нее энергии перестройки газофазного комплекса.

LB	BrCl				Br ₂				IBr			
	$\Delta_{\text{сolv}}G_{298}^{\circ}$		$\Delta_{\text{reorg}}E$		$\Delta_{\text{сolv}}G_{298}^{\circ}$		$\Delta_{\text{reorg}}E$		$\Delta_{\text{сolv}}G_{298}^{\circ}$		$\Delta_{\text{reorg}}E$	
	C ₆ H ₆	MeCN	C ₆ H ₆	MeCN	C ₆ H ₆	MeCN	C ₆ H ₆	MeCN	C ₆ H ₆	MeCN	C ₆ H ₆	MeCN
NEt ₃	-38	-59	2.4	23.4	-38	-52	1.7	9.5	-39	-52	1.7	13.4
NMe ₃	-35	-57	2.2	20.6	-34	-51	1.7	9.8	-36	-51	1.5	12.7
apy	-43	-63	2.1	18.0	-44	-63	1.5	7.6	-44	-58	1.4	9.3
bpa	-63	-88	2.1	18.6	-62	-86	1.8	9.0	-64	-82	1.5	11.2
Py	-40	-55	2.0	16.6	-39	-53	1.7	8.3	-41	-49	1.3	10.0
bpe	-62	-88	2.1	17.8	-62	-86	1.8	8.5	-64	-82	1.4	10.7
bipy	-54	-76	2.0	16.4	-54	-75	1.7	8.8	-56	-70	1.3	9.9
pyz	-34	-47	1.1	11.0	-34	-49	1.4	7.0	-36	-43	0.4	5.2

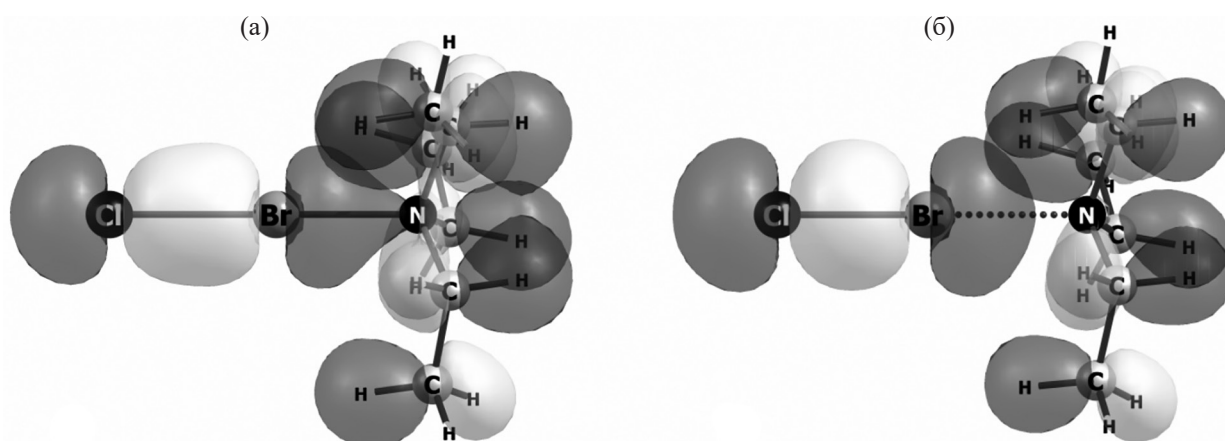


Рис. 4. Молекулярные орбитали комплекса $\text{BrCl}\cdot\text{NEt}_3$: НОМО–7 в ацетонитриле (а), НОМО–9 в газовой фазе (б). Уровень теории M06-2X/def2-TZVP.

больше, чем комплексы $\text{I}_2\cdot\text{LB}$ [21]. Таким образом, комплексы $\text{Br}_2\cdot\text{LB}$ в ацетонитриле оказываются прочнее, чем $\text{I}_2\cdot\text{LB}$ (кроме ару, где разница в энтальпиях диссоциации составляет 0.5 кДж/моль в пользу комплекса с иодом), в то время как в газовой фазе более прочными являются $\text{I}_2\cdot\text{LB}$.

Комплексы $\text{BrCl}\cdot\text{LB}$ подвергаются заметной структурной перестройке в полярном растворителе. Энергия перестройки $\Delta_{\text{георг}}E$ варьируется от 11 кДж/моль в комплексе с пирaziном до 23 кДж/моль в комплексе с NEt_3 (табл. 3). В оптимизированной в ацетонитриле геометрии комплекса $\text{BrCl}\cdot\text{NEt}_3$ длина $\text{N}-\text{Br}$ связи составляет 2.10 Å, что на 0.26 Å больше суммы ковалентных радиусов (1.84 Å [26]), а длина $\text{Br}-\text{Cl}$ связи 2.47 Å, что на 0.34 Å больше суммы ковалентных радиусов (2.13 Å [26]). NBO анализ определяет обе связи как фактически ковалентные, ввиду того, что взаимодействие натуральных орбиталей $n(\text{N})\rightarrow\sigma^*(\text{Br}-\text{Cl})$ характеризуется большой величиной $E(2)$ 118 ккал/моль. Таким образом, в комплексе $\text{BrCl}\cdot\text{NEt}_3$ в ацетонитриле реализуется трехцентровая четырехэлектронная $\text{Cl}\rightarrow\text{Br}\leftarrow\text{N}$ связь (рис. 4а), в то время как в газовой фазе трехцентровое взаимодействие отсутствует (рис. 4б). Подобная ситуация сохраняется для всех изученных комплексов $\text{BrCl}\cdot\text{LB}$ в ацетонитриле. Отметим, что схожая ситуация была отмечена для комплексов $\text{ICl}\cdot\text{LB}$ в полярных растворителях [21]. При этом, относительно процесса диссоциации молекулярного

комплекса на компоненты комплексы $\text{BrCl}\cdot\text{LB}$ как в газовой фазе, так и в растворах оказываются менее устойчивыми, чем комплексы $\text{ICl}\cdot\text{LB}$. При переходе в раствор $\pi\sigma$ - и vdW -комплексы дестабилизируются, что обусловлено эффективной стабилизацией продуктов диссоциации в растворителе [19].

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основании квантово-химических расчетов показано, что увеличение диэлектрической проницаемости растворителя приводит к изменению типа химической связи в комплексах $\text{BrCl}\cdot\text{LB}$, что открывает принципиальную возможность варьирования реакционной способности комплексов в зависимости от растворителя.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Квантово-химические расчеты выполнены в рамках теории функционала плотности с функционалом M06-2X [28], включающим дисперсионную поправку, в сочетании с def2-TZVP [29] базисным набором. Как было показано ранее [19], выбранный уровень теории хорошо воспроизводит структурные и энергетические характеристики комплексов, полученные методом CCSD(T)/aug-cc-pVTZ//CCSD/aug-cc-pVTZ. Проводили полную оптимизацию геометрии с последующим колебательным анализом, все структуры отвечают минимуму на поверхности потенциальной энергии. Для оптимизации геометрии

в бензоле ($\epsilon = 2.2706$) и ацетонитриле ($\epsilon = 35.688$) был использован метод сольватационной модели на основе электронной плотности (SMD) [30]. Все расчеты проводили с использованием стандартного пакета программ Gaussian 16 [31]. Анализ связей осуществляли в рамках NBO метода [23, 24], реализованного в Gaussian 16. Кроме того, на основе метода квантовой теории атомов в молекуле [27] с использованием программного пакета Multiwfn [32] в критических точках связей были рассчитаны электронная плотность $\rho(r)$, лапласиан электронной плотности $\Delta\rho(r)$, кинетическая $G(r)$ и потенциальная $V(r)$ плотности энергий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Помогаева Анна Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5131-4240>.

Лисовенко Анна Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7443-0124>.

Тимошкин Алексей Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1932-6647>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 23-13-00314) с использованием оборудования ресурсного центра «Вычислительный центр» научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24090056 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Murray J.S., Paulsen K., Politzer P. // Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.) 1994. Vol. 106. P. 267. doi 10.1007/BF02840749
- Desiraju G.R., Shing Ho P., Kloo L., Legon A.C., Marquardt R., Metrangola P., Politzer P., Resnati G., Rissanen K. // Pure Appl. Chem. 2013. Vol. 85. P. 1711. doi 10.1351/PAC-REC-12-05-10
- Varadwaj P.R., Varadwaj A., Marques H.M., Yamashita K. // Cryst. Growth Des. 2024. Vol. 24. P. 5494. doi 10.1021/acs.cgd.4c00228
- Ma Y.X., Yin H.L., Yang J., Lin H.T., Chen S.H., Zhou J., Zhuo S.P., Wang X.D. // Adv. Opt. Mater. 2022. Vol. 11. P. 2201000. doi 10.1002/adom.202201000
- Tepper R., Schubert U.S. // Angew. Chem. Int. Ed. 2018. Vol. 57. P. 6004. doi 10.1002/anie.201707986
- Yang H., Wong M.W. // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 1045. doi 10.3390/molecules25051045
- Mahmudov K.T., Gurbanov A.V., Guseinov F.I., Guedes da Silva M.F.C. // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 387. P. 32. doi 10.1016/j.ccr.2019.02.011
- Gropp C., Quigley B.L., Diederich F. // J. Am. Chem. Soc. 2018. Vol. 140. P. 2705. doi 10.1021/jacs.7b12894
- Peluso P., Chankvetadze B. // Chem. Rev. 2022. Vol. 122. P. 13235. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00846
- Ivanov D.M., Bokach N.A., Kukushkin V.Yu., Frontera A. // Chem. Eur. J. 2022. Vol. 28. P. e202280262. doi 10.1002/chem.202280262
- Teyssandier J., Mali K.S., De Feyter S. // ChemistryOpen. 2020. Vol. 9. P. 225. doi 10.1002/open.201900337
- Costa P.J., Nunes R., Vila-Viçosa D. // Expert Opin. Drug. Discov. 2019. Vol. 14. P. 805. doi 10.1080/17460441.2019.1619692
- Brammer L., Peuronen A., Roseveare T.M. // Acta Crystallogr. (C). 2023. Vol. 79. P. 204. doi 10.1107/S20532296230004072
- Marstokk K.-M., Stromme K.O. // Acta Crystallogr. (B). 1968. Vol. 24. P. 713. doi 10.1107/S0567740868003067
- Mascal M., Richardson J.L., Blake A.J., Li W.-S. // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. P. 3505. doi 10.1016/0040-4039(96)00564-3
- Weinberger C., Hines R., Zeller M., Rosokha S.V. // Chem. Commun. 2018. Vol. 54. P. 8060, doi 10.1039/C8CC04629H
- Kunkel F., Maichle-Mossmar C., Strahle J., Dehnicke K. // Z. anorg. allg. Chem. 2001. Vol. 627. P. 2445. doi 10.1002/1521-3749(200111)627:11<2445::AID-ZAAC2445>3.0.CO;2-W
- Pomogaeva A.V., Lisovenko A.S., Timoshkin A.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2024. Vol. 94. P. S40. doi 10.1134/S1070363224140068
- Pomogaeva A.V., Lisovenko A.S., Timoshkin A.Y. // J. Comp. Chem. 2025. Vol. 46. P. e27507. doi 10.1002/jcc.27507
- Pröhm P., Berg W., Rupp S.M., Müller C., Riedel S. // Chem. Sci. 2023. Vol. 14. P. 2325. doi 10.1039/D2SC06757A
- Pomogaeva A.V., Lisovenko A.S., Timoshkin A.Y. // J. Comp. Chem. 2025. Vol. 46. P. e27549. doi 10.1002/jcc.27549
- Pomogaeva A.V., Lisovenko A.S., Timoshkin A.Y. // J. Comput. Chem. 2024. Vol. 45. P. 903. doi 10.1002/jcc.27300

23. Reed A.E., Weinstock R.B., Weinhold F. // J. Chem. Phys. 1985. Vol. 83. P. 1736. doi 10.1063/1.449486.
24. Reed A.E., Curtiss L.A., Weinhold F. // Chem. Rev. 1988. Vol. 88. P. 899. doi 10.1021/CR00088A005
25. Prokudina Y.V., Davydova E.I., Virovets A., Stöger B., Peresypkina E., Pomogaeva A.V., Timoshkin A.Y. // Chem. Eur. J. 2020. Vol. 26. P. 16338. doi 10.1002/chem.202002261
26. Эмсли Дж. ЭЛЕМЕНТЫ. М.: Мир, 1993.
27. Bader R.F.W. Atoms in Molecules, A Quantum Theory. Oxford: Clarendon Press, 1990, p. 438.
28. Zhao Y., Truhlar D.G. // Theor. Chem. Acc. 2008. Vol. 120. P. 215. doi 10.1007/s00214-007-0310-x
29. Weigend F., Ahlrichs R. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2005. Vol. 7. P. 3297. doi 10.1039/B508541A
30. Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. // J. Phys. Chem. (B). 2009. Vol. 113. P. 6378. doi 10.1021/jp810292n
31. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. // Gaussian 16, Revision A.03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT. 2016.
32. Lu T., Chen F. // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885

The Influence of the Solvent on the Structural and Thermodynamic Properties of Complexes of Bromine and Its Derivatives with Nitrogen-Containing Donors: A Quantum Chemical Study

A. V. Pomogaeva¹, A. S. Lisovenko¹, and A. Y. Timoshkin^{1,*}

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: a.y.timoshkin@spbu.ru

Received November 11, 2024; revised December 4, 2024; accepted December 5, 2024

Structural and thermodynamic characteristics of molecular donor-acceptor complexes of BrCl, Br₂, IBr with nitrogen-containing Lewis bases are computed by using quantum chemical method M06-2X/def2-TZVP in the gas phase, benzene and acetonitrile solutions in the framework of SMD model. It is shown that the polarity of the solvent significantly influences the structural features and stabilization of the complex with respect to the dissociation process. In case of BrCl complexes with all studied Lewis bases the three center four electron N–Br–Cl bond is realized in acetonitrile solution.

Keywords: bromine, interhalides, Lewis bases, donor-acceptor bond, quantum chemical computations, influence of the solvent

РАСТВОРИМОСТЬ КУРКУМИНА В ВОДЕ И ВОДНЫХ СИСТЕМАХ БРОМИДА ТЕТРАДЕЦИЛТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПРОТОМИЦЕЛЛ

© 2024 г. Т. Г. Мовчан^{1,*}, А. И. Русанов^{1,2}, Е. В. Плотникова¹

¹ Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

² Менделеевский центр, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: movchan_tamara@mail.ru

Поступило в редакцию 16 сентября 2024 г.

После доработки 7 декабря 2024 г.

Принято к печати 12 декабря 2024 г.

Методом спектрофотометрии проведено исследование взаимодействия в водной среде куркумина, биологически важной молекулы, с бромидом тетрадецилтрифенилфосфония в зависимости от концентрации ПАВ в предмицеллярном и мицеллярном диапазонах. Опыты проводились с насыщенными растворами куркумина в условиях термодинамического равновесия раствора с осадком красителя. Уточнена растворимость куркумина в воде (около 2 мкМ.). Показано, что процесс солюбилизации красителя начинается в домицеллярной области ПАВ, усиливается при наличии адсорбционных протомицелл, но наиболее эффективен – в присутствии обычных мицелл. Определены коэффициенты экстинкции мономеров куркумина в диметилсульфоксиде, воде и мицеллярных растворах ПАВ. На основе экспериментальных данных рассчитано предельное значение солюбилизационной емкости бромида тетрадецилтрифенилфосфония по отношению к куркумину. Методом кондуктометрии определены значения критической концентрации мицеллообразования исследуемого ПАВ в отсутствие и в присутствии куркумина и подтвержден теоретический вывод о понижении порогов агрегации ПАВ солюбилизатором.

Ключевые слова: куркумин, бромид тетрадецилтрифенилфосфония, спектр поглощения, адсорбционные протомицеллы, мицеллы, солюбилизация

DOI: 10.31857/S0044460X24090063, **EDN:** ROAQQN

ВВЕДЕНИЕ

Понятие протомицеллы было введено в наших публикациях [1, 2]. Так обозначают мицеллоподобную частицу, представляющую собой адсорбент (в этой роли часто используется мономер или димер красителя), покрытый молекулами или ионами ПАВ. Протомицелла формируется на поверхности молекулярного адсорбента (или адсорбента в виде димера) постепенно за счет адсорбции молекул или ионов введенного в раствор ПАВ при концентрациях,

существенно меньших, чем значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ), т. е. механизм образования протомицелл является адсорбционным. Полностью сформированная протомицелла имеет строение, аналогичное обычной мицелле с солюбилизатором. В роли солюбилизатора в данном случае используется краситель в мономерной форме.

Термин «протомицелла» встречается в науке о полимерах [3] для обозначения молодой и все еще неравновесной мицеллы (противоположный тер-

мин – зрелая мицелла), поскольку для образования полимерных мицелл требуется длительное время. Для избежания путаницы, в нашем изложении протомицеллу следует воспринимать как «адсорбционную протомицеллу».

Процесс формирования протомицелл ПАВ на основе димеров и мономеров окта[(4'-бензо-15-краун-5)-окси]фталоцианината магния ($Mg[(B_{15}C_5O)_8Pc]$) [1, 2, 4], а также молекул нильского красного [5] в водных средах (не содержащих органической примеси) изучали методом спектрофотометрии в условиях термодинамического равновесия раствора с осадком красителя [1, 5] или постоянства его массы [2, 4, 5]. По усилению интенсивности поглощения в видимой области спектра красителей фиксировали увеличение их концентрации в растворе как в до-, так и в мицеллярной областях ПАВ.

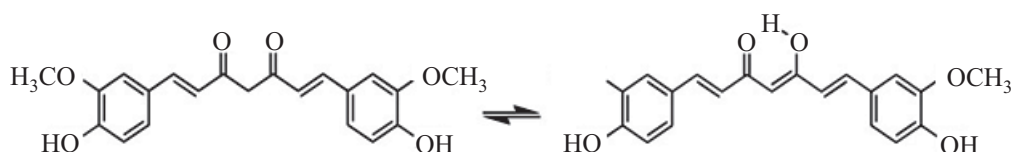
Как было показано ранее [1, 2, 4], в водном растворе мономеры $Mg[(B_{15}C_5O)_8Pc]$ практически отсутствуют, а при добавлении ПАВ к раствору сначала увеличивается концентрация димеров красителя, но впоследствии появляются мономеры. В эксперименте с ТДТФФБ (бромид тетрадецилтрифенилфосфония) [4] была определена концентрация ПАВ ($c_1^* = 0.12$ мМ.), отвечающая началу формирования протомицелл ТДТФФБ на основе мономера красителя. Выше нее постепенно все протомицеллы переходят в состояние с сольбилилизатом в мономерной форме, причем это может случиться еще до ККМ. Значение c_1^* существенно меньше ККМ ТДТФФБ (около 0.7 мМ.), что подтверждает самостоятельное образование протомицелл, не связанное с обычными мицеллами.

В данной работе продолжено изучение взаимодействия красителя и ПАВ в водной среде, приводящего к формированию протомицелл ТДТФФБ, но уже на основе другого молекулярного адсорбента – куркумина, присутствующего в растворах в различных таутомерных формах.

Куркумин – гидрофобное соединение растительного происхождения (получают из высушенных корневищ *Curcuma longa* Linn). Он имеет множество терапевтических направлений для применения в медицине, проявляя противовоспалительное, антиоксидантное, противодиабетическое, антибактериальное и противоопухолевое действие [6, 7]. Однако его низкая растворимость в воде и отсутствие стабильности затрудняли широкое использование для лечения заболеваний. Повышение биодоступности и стабильности куркумина в водных средах достигалось путем инкапсуляции в мицеллы, липосомы, циклодекстрины, гидрогели, фосфолипиды, наночастицы [6–8]. В составе различных композиций, в том числе ПАВ, он продемонстрировал высокую эффективность в подавлении развития опухолей молочной железы, карциномы толстой кишки человека, неконтролируемого спонтанного метастатического распространения в легкие и др. [6, 7]. Тем не менее, актуальность в разработке новых медицинских препаратов на основе куркумина сохраняется, в частности, из-за необходимости снижения нежелательной токсичности (аллергические реакции, повреждение ДНК, нейровоспаление), вызванной как чрезмерно большими дозами куркумина (от 900 до 3600 мг/сут) [7], так и рядом существующих систем доставки [6].

Выбор куркумина для роли молекулярного адсорбента в данном исследовании обусловлен, с одной стороны, наличием достаточно полной информации (кратко представленной в дальнейшем изложении) о спектрофотометрических характеристиках в органических средах [9–15] и мицеллярных растворах ПАВ [16–25], что можно использовать для сравнения с вновь полученными результатами. С другой стороны, возможностью оценить влияние структуры молекулы ТДТФФБ на взаимодействие с красителем (с акцентом на мало исследованную домицеллярную область ПАВ) и эффективность

Схема 1.



солюбилизации красителя в сформированных мицеллах ПАВ.

Куркумин [1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион] представляет собой бис- α,β -ненасыщенный β -дикетон, содержащий два остатка феруловой кислоты, соединенных метиленовым мостиком (схема 1) и существующий в растворах в различных таутомерных формах [9–15]. На схеме 1 показано таутомерное равновесие красителя в кетонной (kCUR) и енольной (eCUR) формах, проявляемых в средах данного исследования.

Куркумин легко растворяется в метаноле, этаноле, ДМСО, ацетонитриле, хлороформе, этилацетате и присутствует в этих средах как таутомер eCUR [10–15]. Для eCUR спектры поглощения характеризуются наличием в видимом диапазоне интенсивной полосы с максимумом от 410 до 430 нм [9–15]. В воде он слабо растворим (11 нг/мл в кислой среде при pH = 5 [16, 17] и 0.6 мкг/мл при pH = 7 [16]). В водных средах с примесью органического компонента куркумин присутствует в виде двух таутомеров: eCUR и kCUR [9, 10]. В спектрах поглощения этим таутомерам отвечают, соответственно, пик в интервале 427–440 нм и плечо (или максимум [15]) в области 350–370 нм [13, 15].

Достаточно широко в литературе представлены результаты исследований солюбилизации куркумина в мицеллярных растворах ПАВ как в индивидуальном виде [16–25], так и в виде различных смесей [26, 27]. Гораздо меньшее внимание уделялось предмицеллярной области ПАВ. Согласно работам [21, 22, 25], при низких концентрациях бромидов додецилтриметиламмония (ДТМАБ) и цетилтриметиламмония (ЦТМАБ), додецилсульфата натрия (ДСН) и додецилбензолсульфоната натрия (ДБСФН) куркумин находится в двух таутомерных формах (eCUR и слабо флуоресцирующей kCUR) с преимущественным увеличением доли формы eCUR по мере повышения концентрации ПАВ до ККМ. Это отражается на увеличении оптической плотности (A) в области 420–430 нм и уменьшении – в области 355–387 нм. Однако полное исчезновение полосы в коротковолновой области спектра авторы наблюдали только при достижении ККМ ПАВ.

Присутствие куркумина в кетонной, слабо флуоресцирующей форме авторы связывают с формированием комплекса ПАВ/kCUR, который в

случае катионных ПАВ образуется за счет электростатического взаимодействия положительно заряженной головной группы ПАВ с β -дикетонной группой куркумина [21, 22]. В случае анионных ПАВ процессу формирования аналогичного комплекса способствуют ион-дипольные взаимодействия в сочетании с водородной связью [25]. Однако, согласно работе [25], участие ароматического π -электрона в молекуле ДБСФН ослабляет комплекс ДБСФН/kCUR. Представляется возможным увеличить долю куркумина в енольной форме в домицеллярных растворах ТДТФФБ (катионоактивного ПАВ с фосфониевой головной группой, включающей три фенильных фрагмента) за счет преобладания гидрофобного и π - π взаимодействий между молекулами ПАВ и красителя над электростатическими.

По сравнению с бромидом тетрадецилтриметиламмония (ТДТМАБ), классическим ПАВ с аммонийной головной группой, ТДТФФБ имеет более низкое значение ККМ (примерно в 6 раз) [28, 29], что позволяет солюбилизировать молекулы куркумина при достаточно низких концентрациях, способствуя тем самым снижению нежелательной токсичности носителя лекарственного препарата

Целью данной работы является исследование методом спектрофотометрии влияния концентрации бромида тетрадецилтрифенилфосфония на солюбилизацию куркумина в условиях термодинамического равновесия раствора с твердой фазой красителя с акцентом на домицеллярную область ПАВ. Подробное изучение домицеллярной области ТДТФФБ предполагает определение концентрации ПАВ, при которой формируются протомицеллы ТДТФФБ на основе молекулы куркумина в енольной форме. На примере ДМСО предполагалось оценить влияние органической добавки (в концентрациях 0.1–2 мас%) на спектры поглощения куркумина в водной среде, поскольку, она, как правило, остается в виде примеси и при добавлении ПАВ. Полученные результаты в домицеллярной и мицеллярной областях ТДТФФБ расширят представления о влиянии структуры молекулы ПАВ, в частности, ее головной группы, на процесс взаимодействия ПАВ с куркумином, что будет способствовать развитию теоретических представлений о формировании протомицелл ПАВ с участием красителя, присутствующего в растворах в различных таутомерных формах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Система куркумин–ДМСО. Спектры поглощения растворов куркумина в ДМСО при различных его концентрациях показаны на рис. 1. Они неизменны по форме, положению максимума ($\lambda_{\max} = 435$ нм) и плеча в области 457 нм, что характерно для отсутствия взаимодействия между молекулами куркумина в этой среде. Построенная на их основе зависимость оптической плотности при 435 нм от концентрации красителя (c_2) в интервале $c_2 = 1$ –20 мкМ. хорошо ($R^2 = 0.9976$) аппроксимируется линейным уравнением (1):

$$A = \varepsilon \cdot c_2 \cdot l, \quad (1)$$

в котором l – длина оптического пути (1 см), молярный коэффициент экстинкции ε принимает значение $4.84 \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Известно [14, 15], что в спектре куркумина в растворе ДМСО кроме пика (при 430 нм) наблюдается плечо (в области 455 нм), а значение молярного коэффициента экстинкции куркумина в ДМСО находится в интервале $(4.22\text{--}4.8) \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ [11]. Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными.

Через 9 сут хранения провели повторную регистрацию спектров поглощения куркумина в ДМСО.

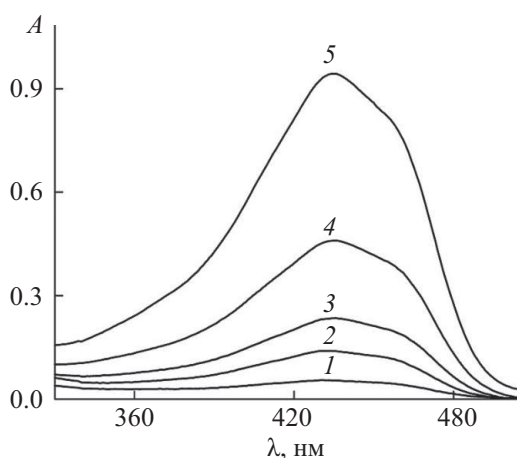


Рис. 1. Спектры поглощения куркумина в растворах ДМСО при длине оптического пути (l) 1 см и концентрациях препарата $c_2 = 1.5$ (1), 3.6 (2), 5.5 (3), 10.6 (4) и 19.3 мкМ. (5).

Рассчитанное на их основе значение коэффициента экстинкции $\varepsilon = 4.58 \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ оказалось немного меньшим по сравнению со значением, полученным в свежеприготовленных растворах. Этот результат согласуется с приведенной в работе [13] информацией о проявлении нестабильности куркумина со временем в растворах ДМСО.

Система куркумин–вода–ДМСО. Из-за низкой растворимости куркумина в воде большинство исследований, согласно публикациям [13, 18, 19, 21, 22], проводилось в средах, содержащих примеси органического компонента (ДМСО [18], метанола [19], этанола [13, 21, 22]), используемого для предварительного растворения. Для сравнения результатов спектрофотометрического исследования водных систем куркумина с известными данными сначала обратимся к его растворам, приготовленным с участием ДМСО.

На рис. 2 приведены спектры поглощения водных систем куркумина при концентрациях (c_2) в интервале 1–23 мкМ. и содержании ДМСО от 0.019 до 0.4 мас%. На кривых 1–4 наблюдаются максимумы при 426 нм и слабо выраженное плечо около 358 нм. Полученные результаты хорошо согласуются с известными данными [13, 18, 22], отражая присутствие куркумина в этих системах в виде двух таутомеров: eCUR и kCUR. В частности, в спектре раствора куркумина, содержащего примеси ДМСО [18] и этанола [13, 22], наблюдается полоса с положением максимума в интервале длин волн 427–433 нм и плеча в области 360 нм. Измеренное при концентрации куркумина $c_2 \approx 11$ мкМ. значение $A = 0.306$ (рис. 2б, кривая 3) близко к величине $A \approx 0.3$ при $c_2 = 10$ мкМ. [22].

Учитывая, что индивидуальный спектр таутомера kCUR не может быть измерен экспериментально, он был выделен, как и в работе [13], при разложении спектра 1 (рис. 2а) на две перекрывающиеся полосы (I_1 и I_2). Полученный спектр таутомера kCUR (I_1) характеризовался максимумом поглощения при 358 нм и нулевым поглощением при 434 нм, а спектр таутомера eCUR (I_2) – более интенсивной полосой с максимумом при 426 нм. При значении $A = 0.034$ и $c_2 = 1.3$ мкМ. для компоненты I_2 получаем: $\varepsilon = 0.034 / (1 \text{ см} \times 1.3 \times 10^{-6} \text{ М.}) = 26153 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$.

Как следует из рис. 2, влияние добавки ДМСО на форму спектров куркумина в водных средах незна-

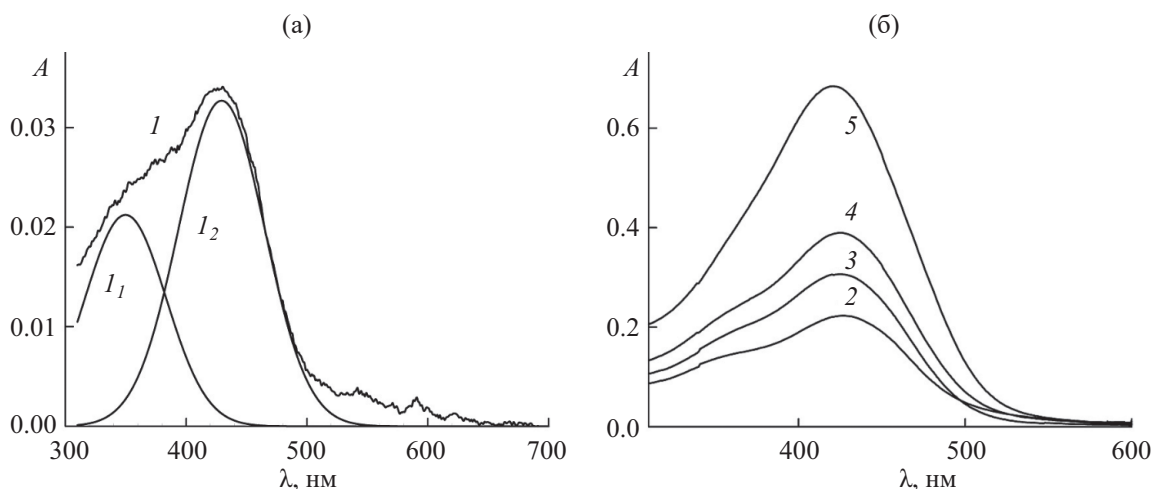


Рис. 2. Спектры поглощения водных растворов куркумина при концентрациях препарата c_2 , мкМ.: (а) 1.3 (I и его компоненты при разложении I_1 и I_2); (б) 8 (2), 11 (3), 13.8 (4) и 23 (5). Содержание ДМСО, мас%: 0.019 (1), 0.066 (2), 0.092 (3), 0.198 (4) и 0.35 (5). $l = 1$ см.

чительное (рис. 2, кривые 1–4), если концентрация органического растворителя находится в интервале 0.02–0.2 мас%, но становится заметным (исчезает плечо в области 358 нм) в присутствии ДМСО в количестве 0.35 мас% (рис. 2б, кривая 5). Изменение оптической плотности при длине волны 427 нм в интервале $c_2 = 1–15$ мкМ. можно представить в виде зависимости $A/(c_2l)$, удовлетворяющей линейному уравнению (2), из которого следует, что коэффициент экстинкции $\varepsilon = 27675 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$:

$$A = 27675c_2l, R^2 = 0.9995. \quad (2)$$

Для минимизации влияния ДМСО на коэффициент ε в водной системе мы прибегли к следующему приему. На основе рис. 2 построили зависимость $\varepsilon = A/(c_2l)$ при длине волны 427 нм от содержания (c , мас%) ДМСО в водных системах куркумина. Она удовлетворяет уравнению (3):

$$\varepsilon = 10999c + 26135, R^2 = 0.9991 \\ \text{при } c = 0.02–0.2 \text{ мас\%}. \quad (3)$$

Экстраполяция c к нулю приводит к величине $\varepsilon = 26135 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, что немного меньше значения $\varepsilon = 27675 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, полученного в присутствии 0.02–0.2 мас% ДМСО.

Влияние куркумина на ККМ ТДТФФБ. Приведенные в работе [28] значения ККМ (0.4–0.7 мМ), измеренные в водных растворах ТДТФФБ разными методами, имеют большой разброс. Для оценки влияния куркумина (в качестве солюбилизатора) на ККМ ПАВ проведены кондуктометрические измерения водных растворов ТДТФФБ без красителя и в его присутствии. На рис. 3 показаны соответствующие экспериментальные кривые зависимости удельной электропроводности (κ) от концентрации (c_1) в интервале $c_1 = 0–1.2$ мМ.

Экспериментальная зависимость $\kappa(c_1)$ в растворах ТДТФФБ без куркумина хорошо аппроксимируется прямыми 1 и 2 (рис. 3а) с уравнениями (4) и (5) соответственно:

$$\kappa = 86.068c_1 + 1.3741, R^2 = 0.9992 \\ \text{при } c_1 = 0–0.6 \text{ мМ.}, \quad (4)$$

$$\kappa = 54.124c_1 + 21.184, R^2 = 0.9994 \\ \text{при } c_1 = 0.71–1.22 \text{ мМ.} \quad (5)$$

Совместное решение уравнений (4) и (5) относительно c_1 приводит к значению $c_1 = 0.62$ мМ. – величине ККМ ТДТФФБ без красителя.

Экспериментальные значения κ в растворах ТДТФФБ с куркумином разделены на три участка

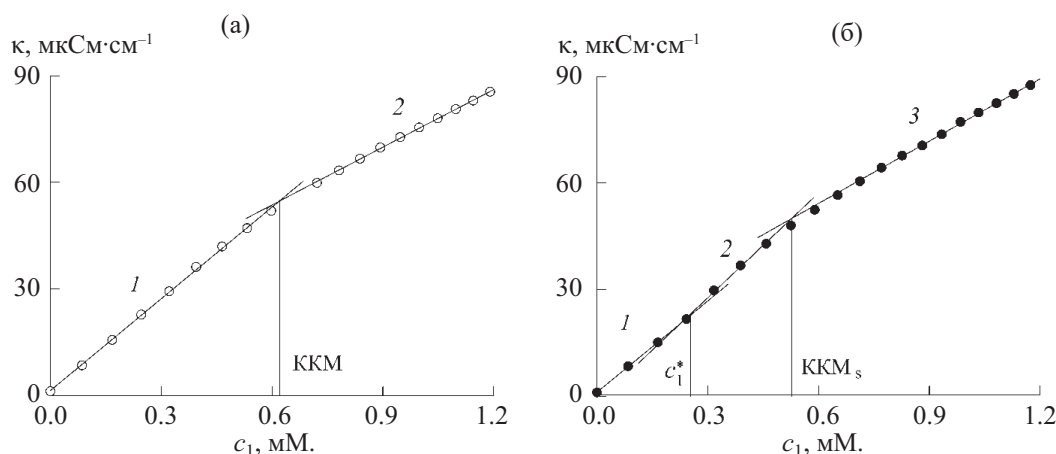


Рис. 3. Концентрационная зависимость электропроводности $\kappa(c_1)$ водных растворов ТДТФФБ: (а) без куркумина (кривые 1 и 2), (б) в присутствии куркумина (1–3).

1, 2 и 3 (рис. 3б) с линейной зависимостью $\kappa(c_1)$, отвечающей уравнениям (6), (7) и (8) соответственно:

$$\kappa = 85.108c_1 + 1.1727, R^2 = 0.9999 \quad (6)$$

при c_1 в интервале 0 – 0.24 мМ.,

$$\kappa = 98.126c_1 - 1.6737, R^2 = 0.9979 \quad (7)$$

при $c_1 = 0.24 - 0.46$ мМ.,

$$\kappa = 57.98c_1 + 19.637, R^2 = 0.9992 \quad (8)$$

при $c_1 = 0.71 - 1.22$ мМ.

Рассчитанные на основе уравнений (6)–(8) значения $c_1^* = 0.28$ мМ. и $c_1 = 0.52$ мМ. являются, соответственно, концентрациями формирования протомицелл ТДТФФБ (на основе молекул куркумина) и мицелл с куркумином. Меньшее значение KCM_s по сравнению с KCM в растворах ПАВ без красителя подтверждает теоретический вывод [31] о понижении порогов агрегации ПАВ солюбилизатором.

Куркумин в водных насыщенных растворах.

Система куркумин–вода. Эту систему исследовали преимущественно без фильтрации, но после ее отстаивания, поскольку в отфильтрованных пробах спектр поглощения куркумина практически не идентифицировался (значения оптической плотности были очень малы). На рис. 4а показаны спектры поглощения красителя, измеренные в пробах жидкости над осадком через двое суток хранения и более. В случае образца с выдержкой 2 сут (кривая 1) в спектре

присутствует максимум на длине волны $\lambda = 433$ нм со значением $A = 0.0914$ см⁻¹, едва заметное плечо (в области 370 нм) и слабо выраженный максимум в длинноволновой области (около 506 нм).

Со временем наблюдается не только снижение оптической плотности (A), но и изменение формы спектров куркумина. Так, через 7 сут в спектре красителя (кривая 2) вместо максимума просматривается площадка с постоянным значением A в диапазоне 370–433 нм. В спектре, измеренном через 9 сут (кривая 3), вновь наблюдается максимум A , но уже при $\lambda = 373$ нм, а в области 433 нм – только плечо. Спустя 21 сут положение максимума смещается в сторону более коротких длин волн (353 нм), а плечо в области 435 нм становится слабо выраженным (кривая 4). Наблюдаемые изменения в спектрах куркумина, происходящие в течение 21 сут, свидетельствуют о нестабильности водной системы красителя, проявляемой согласно работам [9, 10, 13, 16], как в виде снижения оптической плотности, так и в существенном изменении формы его спектров из-за разрушения молекул красителя [9, 10, 13, 16].

Для оценки степени растворимости куркумина в воде (в отсутствие органических примесей) обратимся к спектру 1 на рис. 4, который с помощью математического пакета разложим на составляющие компоненты I_1 и I_2 (рис. 4б). Компонента I_1 с положением максимума при 426 нм и значением $A = 0.04335$ близка к спектрам куркумина в еноль-

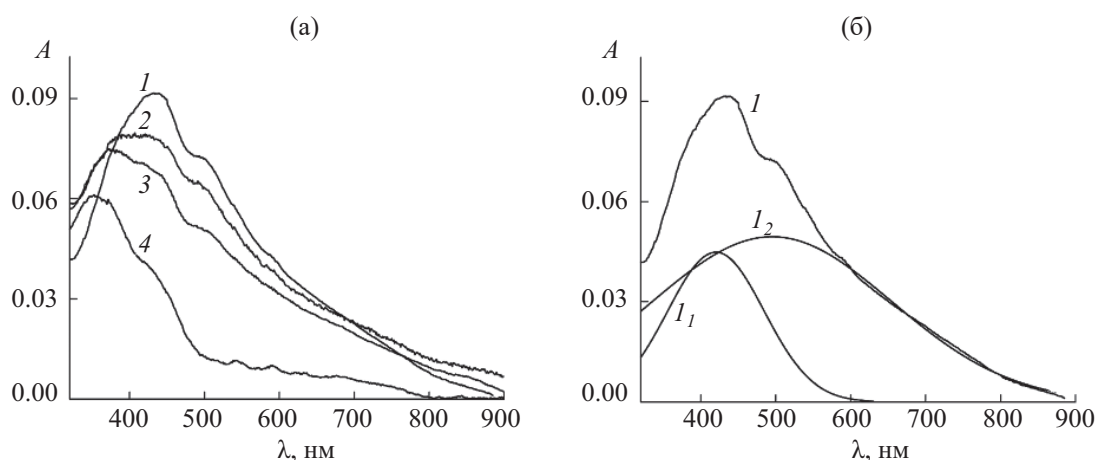


Рис. 4. Спектры поглощения куркумина в пробах водной системы красителя (а) с выдержкой 2 (1), 7 (2), 9 (3) и 21 сут (4); разложение спектра 1 на компоненты I_1 и I_2 (б). $l = 1$ см.

ной форме (eCUR). Компонента I_2 с положением максимума около 483 нм, по-видимому, отражает присутствие крупных агрегатов красителя в неотфильтрованных пробах надосадочной жидкости. Эта гипотеза подтверждается отсутствием заметных максимумов в отфильтрованных пробах водной системы куркумина.

Если использовать полученное выше значение молярного коэффициента экстинкции куркумина, равного $26135 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$, то для компоненты I_1 расчет концентрации мономеров красителя дает

величину $c_2 = 1.66 \text{ мкМ}$. Она хорошо согласуется с известными данными о растворимости куркумина в водной среде, близкой к $\text{pH} = 7$: 0.4 мкг/мл (или 1.09 мкМ) при $\text{pH} = 7.3$ [29] и 0.6 мкг/мл ($\sim 1.64 \text{ мкМ}$) при $\text{pH} = 7$ [16].

Система куркумин–вода–ТДФФБ. В водных системах куркумина, содержащих ТДФФБ, уже при небольших концентрациях ПАВ регистрируются спектры поглощения красителя в отфильтрованных пробах надосадочной жидкости, что наглядно проиллюстрировано на рис. 5а. При концентрации

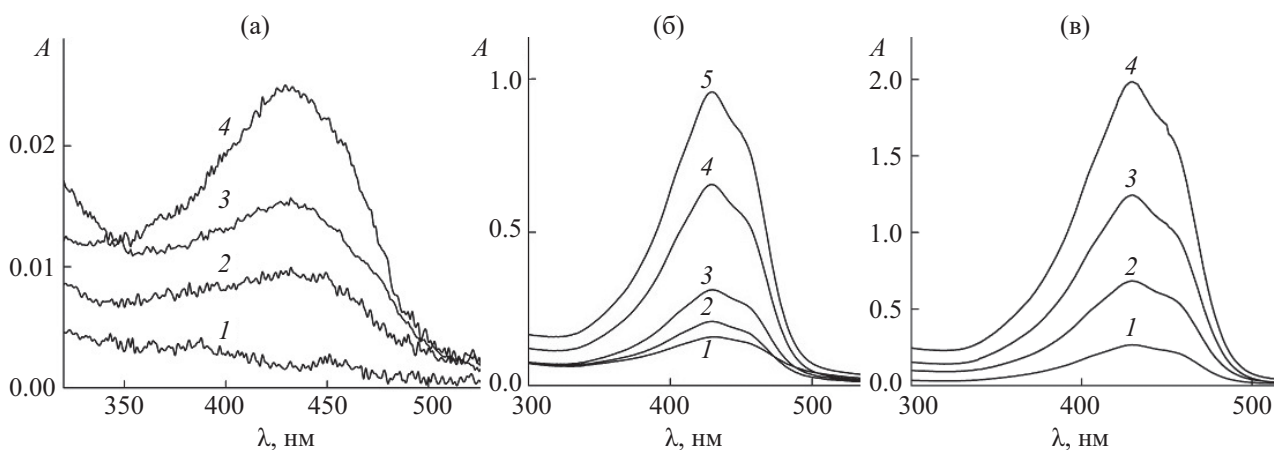


Рис. 5. Спектры поглощения водного насыщенного раствора куркумина в присутствии ТДФФБ при концентрациях c_1 , мМ.: (а) 0.1 (1), 0.18 (2), 0.25 (3) и 0.29 (4); (б) 0.36 (1), 0.4 (2), 0.44 (3), 0.5 (4) и 0.6 (5) при $l = 1$ см; (в) 0.75 (1), 0.96 (2), 1.3 (3) и 1.9 (4) при $l = 0.2$ см.

ТДТФФБ 0.1 мМ. поглощение очень слабое, а в спектре (кривая 1) наблюдаются два максимума: в области 388 и 452 нм. При $c_1 = 0.18$ мМ. (кривая 2) спектр имеет широкую слабо интенсивную полосу с одним максимумом (в области 427 нм). С увеличением концентрации ПАВ интенсивность поглощения усиливается, но незначительно, а пик становится более выраженным (кривая 3). В дальнейшем, с ростом c_1 становится более заметным повышение оптической плотности и выраженной полосой поглощения при 430 нм, хотя обычных мицелл ТДТФФБ еще нет.

ККМ ТДТФФБ в водном растворе, как было показано выше, составляет 0.62 мМ., а с участием красителя – 0.52 мМ., так что верхняя кривая на рис. 5б и кривые на рис. 5в относятся к мицеллярным, насыщенным в отношении красителя, системам. Спектры иллюстрируют наиболее интенсивный рост A с увеличением концентрации ПАВ (при неизменной форме полосы поглощения с одним максимумом при 430 нм). Учитывая литературные данные, посвященные изучению спектральных свойств куркумина [10–25], можно предположить, что при концентрациях ТДТФФБ $c_1 = 0.18$ мМ. и выше куркумин находится преимущественно в виде таутомера eCUR.

Экспериментальный материал (рис. 5) можно представить более компактно на графике зависи-

мости оптической плотности A от концентрации ТДТФФБ c_1 , если оставить только точки максимумов в спектрах поглощения. Этот график приведен на рис. 6. При концентрациях ПАВ $c_1 = 0.18$ –0.3 мМ. оптическая плотность A медленно возрастает с прибавлением ПАВ (кривая 1), что отвечает еще низкой адсорбции ТДТФФБ на поверхности молекулы куркумина.

В интервале $c_1 = 0.3$ –0.5 мМ. (кривая 2), наблюдается усиление роста A по мере увеличения содержания ПАВ, что связано с достаточной концентрацией ТДТФФБ в растворе для формирования протомицелл с солюбилизатором (молекулой куркумина) в отсутствии обычных мицелл ТДТФФБ.

В интервале $c_1 = 0.7$ –2 мМ. (рис. 6б, кривая 3), отвечающем мицеллярной области ТДТФФБ, наблюдается наиболее интенсивное повышение A/l с увеличением концентрации ПАВ, поскольку резко возрастает концентрация обычных мицелл, способных стабилизировать большое количество молекул куркумина. Это традиционный процесс солюбилизации красителя в мицеллах ПАВ.

Концентрацию перехода к протомицеллам, обеспечивающую заметное повышение оптической плотности при 430 нм (c_1^*), можно найти как координату точки пересечения линий 1 и 2 на рис. 6а, а концентрацию самоагрегации ТДТФФБ в присутствии солюбилизатора (ККМ_s) – как координату

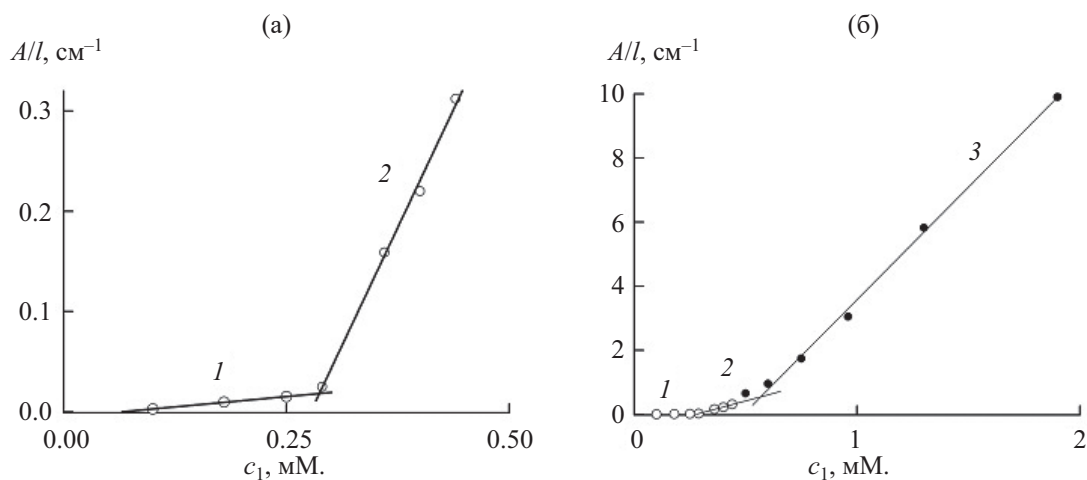


Рис. 6. Зависимость оптической плотности (A/l) при $l = 1$ см от концентрации c_1 ТДТФФБ в насыщенном растворе куркумина в интервалах $c_1 = 0.1$ –0.5 (а) и 0.1–2 мМ. (б).

точки пересечения линий 2 и 3 на рис. 6б. Прямые 1, 2 и 3 характеризуются уравнениями (9), (10) и (11) соответственно:

$$A = 0.1178c_1l - 0.01, R^2 = 0.9844$$

при c_1 в интервале 0.1 – 0.29 мМ., (9)

$$A = 1.2466c_1l - 0.3538, R^2 = 0.9463$$

при c_1 в интервале 0.29 – 0.48 мМ., (10)

$$A = 7.1763c_1l - 3.6814, R^2 = 0.9985$$

при c_1 в интервале 0.75 – 1.9 мМ. (11)

Совместное решение уравнений (9) и (10) относительно c_1 приводит к значениям $c_1^* = 0.305$ мМ., уравнений (10) и (11) – $\text{ККМ}_s = 0.56$ мМ., которые близки к полученным методом кондуктометрии: $c_1^* = 0.28$ мМ., $\text{ККМ}_s = 0.52$ мМ.

Сравнение результатов исследования стабилизации куркумина в водных средах ТДТФФБ в домицеллярной области с известными данными для этого красителя в растворах катионных ПАВ ЦТМАБ [21] и ДТМАБ [22] выявляет существенные преимущества у ТДТФФБ. Во-первых, можно не использовать предварительное растворение куркумина в органической среде, как это делали авторы [21, 22]. После введения ТДТФФБ в водную систему в спектрах поглощения красителя наблюдается повышение оптической плотности с увеличением концентрации ПАВ. Во-вторых, в интервале $c_1 = 0.305$ –0.5 мМ., отвечающем домицеллярной области ТДТФФБ, происходит усиление роста оптической плотности при 430 нм. Оно связано с появлением (при $c_1^* = 0.305$ мМ.) протомицелл ПАВ на основе молекул красителя.

В-третьих, при концентрациях ТДТФФБ $c_1 \geq 0.18$ мМ куркумин присутствует в растворах преимущественно в виде таутомера *e*CUR, о чем свидетельствует наличие пика в области 430 нм. Отсутствие полосы поглощения в области 355 нм, характерной для таутомера *k*CUR, мы связываем с влиянием трифенилфосфониевой группы в структуре молекулы ПАВ. Согласно работе [25], наличие даже одного бензольного кольца в молекуле ДБСФН приводит к ослаблению взаимодействий, участвующих в образовании комплекса ПАВ с красителем в кетонной форме. Благодаря ароматичности и гидрофобности молекулы ТДТФФБ вероятность формирования

комплекса ТДТФФБ/*k*CUR (за счет взаимодействия положительно заряженной головной группы ПАВ с β -дикетонной группой куркумина) – снижается. В итоге даже при низких значениях c_1 взаимодействие ТДТФФБ с куркумином способствует стабилизации преимущественно таутомера *e*CUR, что отражается в повышении оптической плотности при 430 нм.

При концентрациях ПАВ выше ККМ, для ТДТФФБ, как и для ДТМАБ и ЦТМАБ, наблюдается тип взаимодействия, который соответствует инкапсуляции/солюбилизации куркумина в мицеллы, преимущественно в форме *e*CUR. Однако в случае ТДТФФБ, молекулы красителя могут размещаться и в головной части молекул ПАВ, увеличивая общее количество растворенного красителя в мицеллах ПАВ по сравнению с мицеллами катионных ПАВ.

Солюбилизационная емкость ТДТФФБ по отношению к куркумину. В расчетах солюбилизационной емкости (*s*) ПАВ по отношению к солюбилизату используют значение молярного коэффициента экстинкции солюбилизата, полученные в растворяющих его средах (органических жидкостях или их смесях с водой, а также в мицеллярных системах ПАВ). В дополнение к рассчитанному выше значению ϵ в растворах ДМСО мы определили его величину в мицеллярных растворах ТДТФФБ при концентрации $c_1 = 1.9$ мМ. На рис. 7 показаны измеренные в них спектры поглощения куркумина

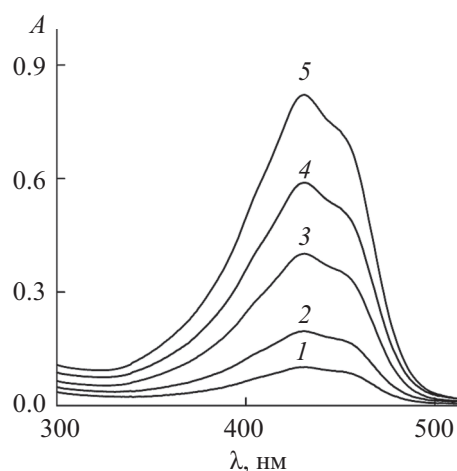


Рис. 7. Спектры поглощения куркумина в 1.9 мМ. растворах ТДТФФБ при концентрациях препарата c_2 , мкМ.: 2.6 (1), 5.1 (2), 10 (3), 15 (4), 20 (5) при $l = 1$ см.

в интервале $c_2 = 2\text{--}20$ мкМ. Можно заметить, что положение максимума в этих спектрах сохраняется, а построенная зависимость $A(c_2)$ на длине волны 430 нм (с коэффициентом корреляции $R^2 = 0.9995$) отвечает линейному уравнению с коэффициентом экстинкции $4.03 \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$. Это значение близко к величине $\varepsilon = 4.8 \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ в ДМСО.

В расчетах солюбилизационной емкости s ТДТФФБ по отношению к куркумину использовали (из-за близости состава среды) значение молярного коэффициента экстинкции, рассчитанное для мицеллярного раствора ТДТФФБ. Расчет s проводили по формуле (12) [23, 28]:

$$s = b/\varepsilon, \quad (12)$$

где b – коэффициент при c_1 в уравнении (11). При $b = 7.1763 \cdot 10^3 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ и $\varepsilon = 4.03 \cdot 10^4 \text{ М.}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ расчет по уравнению (12) дает величину $s = 0.178$ моль/моль. Достаточно высокое значение солюбилизационной емкости у ТДТФФБ по отношению к куркумину может быть объяснено влиянием структуры молекулы ПАВ. Присутствующие в головной группе его молекулы три фенильных фрагмента могут образовывать дополнительную периферическую область для солюбилизации красителя. Согласно работе [28], катионные ПАВ с фосфониевыми головными группами демонстрируют более высокую солюбилизирующую способность по отношению к гидрофобному зонду по сравнению с аммонийными ПАВ.

Полученная для ТДТФФБ величина s по отношению к куркумину близка к значению 0.14 моль/моль хлорида гексадецилдиметиламмония (дифильного лекарственного препарата), рекомендуемого к использованию в качестве носителя куркумина [24], но больше, чем у геминального (дикатионного) ПАВ типа 12-6-12(ОН) [бромид гексанедил-1,6-бис(гидроксиэтилметилдодециламмония)] со значением $s = 0.074$ моль/моль [32].

Как отмечается в работе [7], хотя куркумин обладает большим терапевтическим потенциалом при различных воспалительных и онкологических состояниях, необходимо учитывать побочные воздействия от его приема в высоких дозах. Так, при приеме в дозах от 900 до 3600 мг/сут в течение 1–4 месяцев у пациентов наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы и лактатдегидрогена-

зы в сыворотке крови, а также тошнота и диарея. Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между высоким потреблением куркумы с пищей (~150 мг/день) и частотой возникновения рака желудочно-кишечного тракта. Солюбилизирующая способность ТДТФФБ по отношению к куркумину позволяет снизить столь высокие дозы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, из представленного материала можно сделать вывод о том, что самопроизвольный процесс солюбилизации куркумина начинается в домицеллярной области ТДТФФБ при участии его молекул в формировании протомицелл ПАВ на основе молекул красителя. Этому способствует преимущественное проявление гидрофобных и π – π взаимодействий между красителем и ПАВ. Благодаря низкому значению ККМ солюбилизация куркумина в мицеллярных растворах ТДТФФБ обеспечивается малыми концентрациями ПАВ, что снижает степень нежелательной токсичности от носителя лекарственного препарата. Полученные результаты являются новыми и должны быть полезными, поскольку изучение поведения куркумина в различных средах приобретает все большее значение в свете его биологической значимости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали куркумин [1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион], бромид тетрадецилтрифенилфосфония и диметилсульфоксид. Куркумин – особо чистый препарат (98.5%, M 368.39 г/моль) фирмы «Sisco Research Laboratories» (SRL). Другие реагенты были также получены из коммерческих источников. ТДТФФБ (Acros Organics) с содержанием основного вещества 99.8% дополнительной очистке не подвергали. Молекулярная масса ТДТФФБ равна 539.6 г/моль, температура Крафта – около 0°C [28]. Известные значения ККМ ТДТФФБ, полученные разными способами, находятся в интервале 0.3–0.7 мМ. [28].

Исследования в домицеллярной и постмицеллярной областях ТДТФФБ проводили при pH около 6.5. Для измерений электропроводности (κ) растворов ТДТФФБ в присутствии куркумина и без него использовали кондуктометр Seven Easy Cond (Mettler Toledo,

Швейцария) с электродом InLab 740. Постоянную ячейку для расчета удельной электропроводности находили с помощью стандартных растворов КСl. Исходные системы с ТДТФФБ при $c_1 = 1.9$ мМ. (без куркумина и в его присутствии при концентрации $c_2 = 20$ мкМ.) разбавляли водой и измеряли электропроводность растворов. Электропроводность трижды дистиллированной воды составляла $2 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

Исследования растворимости куркумина в воде и системах с участием ТДТФФБ и ДМСО проводили методом спектрофотометрии. В случае водных систем красителя сначала использовали образцы, приготовленные с участием ДМСО, чтобы полученные результаты можно было сравнить с известными. Концентрация ДМСО в водных средах не превышало 0.5%. Во избежание влияния эффекта нестабильности куркумина регистрацию его спектров поглощения в воде с примесью ДМСО проводили, как и авторы работ [18, 19], через 1 ч после приготовления образцов.

Электронные спектры поглощения записывали на приборе UNICO (модель UV-2800, USA), используя кварцевые кюветы с длиной оптического пути (l) 0.2 и 1 см в диапазоне 300–900 нм. В растворах ТДТФФБ спектры куркумина измеряли относительно воды. Выбор воды (вместо растворов ПАВ) в качестве жидкости сравнения обусловлен отсутствием влияния ТДТФФБ на спектры поглощения куркумина в видимом диапазоне.

Операцию разложения спектра куркумина в водной среде проводили с помощью математического пакета PeakFit (версия 4 Win 32) аналогично работе [5].

Для проведения исследований в условиях термодинамического равновесия раствора с осадком красителя готовили серию водных растворов ТДТФФБ в интервале $c_1 = 0\text{--}2$ мМ. К навескам (≈ 1.2 мг) кристаллического образца куркумина добавляли воду или раствор ПАВ каждой заданной его концентрации. В отличие от водных систем красителя, приготовленных с использованием ДМСО, в насыщенных (по отношению к куркумину) растворах установление равновесного состояния происходило медленнее. Насыщение красителя в исследуемых системах осуществлялось при перемешивании с помощью магнитной мешалки в течение суток и более. Периодически (вплоть до установления равновесия в

системах) отбирали пробы над осадком жидкости, фильтровали (через поры диаметром 0.22 мкм) и измеряли спектры куркумина в них.

Для получения количественных оценок солюбилизированного вещества в мицеллах ПАВ калибровку куркумина проводили в растворах ТДТФФБ с одинаковой концентрацией $c_1 = 1.9$ мМ., при которой наблюдалось полное растворение красителя с содержанием $c_2 = 20$ мкМ. Исходную систему разбавляли растворами ПАВ с концентрацией c_1 , равной 1.9 мМ., и регистрировали их спектры поглощения. По значениям оптической плотности (A) в максимуме поглощения куркумина строили зависимость $A(c_2)$ и рассчитывали его молярный коэффициент экстинкции в мицеллярной среде ТДТФФБ.

Все эксперименты проводили при 25°C .

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мовчан Тамара Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-6732>

Русанов Анатолий Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8972-1220>

Плотникова Елена Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-3917>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках госзадания (регистрационный номер темы № 122011300052-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. И. Русанов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Русанов А.И., Мовчан Т.Г., Плотникова Е.В. // Докл. АН. Химия, науки о материалах. 2020. Т. 495. С. 60. doi 10.31857/S2686953520060126; Rusanov A.I., Movchan T.G., Plotnikova E.V. // Dokl. Phys. Chem. 2020. Vol. 495. P. 181. doi 10.1134/S0012501620120027
2. Мовчан Т.Г., Русанов А.И., Плотникова Е.В. // Коллоид. ж. 2021. Т. 83. С. 335. doi 10.31857/S0023291221030125; Movchan T.G., Rusanov A.I., Plotnikova E.V. // Colloid J. 2021. Vol. 83. N 3. P. 356. doi 10.1134/S1061933X21030121

3. Zhu P.W., Napper D.H. // *Colloids Surf. (A)*. 1996. Vol. 113. P. 145. doi 10.1016/0927-7757(96)03520-0
4. Мовчан Т.Г., Русанов А.И., Плотникова Е.В. // *Коллоид. ж.* 2021. Т. 83. С. 443. doi 10.31857/S0023291221040066; Movchan T.G., Rusanov A.I., Plotnikova E.V. // *Colloid J.* 2021. Vol. 83. N 3. P. 468. doi 10.1134/S1061933X21040062
5. Rusanov A.I., Movchan T.G., Plotnikova E.V. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 7667. doi 10.3390/molecules27227667
6. Ghoran S.H., Calcaterra A., Abbasi M., Taktaz F., Nieselt K., Babaei E. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 5236. doi 10.3390/molecules27165236
7. Zahra M., Hadi F., Maqbool T., Sultana H., Abid F., Aslam M.A., Ahmad M., Muhammad Sh., ul Hassan M.O. // *J. Health Rehab. Res.* 2024. Vol. 4. N 2. P. 1738. doi 10.61919/jhrr.v4i2.1159
8. Karimpour M., Hosseinpour Feizi M.A., Mahdavi M., Krammer B., Verwanger T., Najafi F., Babaei E. // *Phyto-medicine*. 2019. Vol. 57. P. 183.
9. Kazakova O., Lipkovska N., Barvinchenko V. // *Spectrochim. Acta (A)*. 2022. Vol. 277. P. 121287. doi 10.1016/j.saa.2022.121287
10. Priyadarsini K.I. // *Molecules*. 2014. Vol. 19. P. 20091. doi 10.3390/molecules191220091
11. Khopde S.M., Priyadarsini K.I., Palit D.K., Mukherjee T. // *Photochem. Photobiol.* 2000. Vol. 72. N 5. P. 625. doi 10.1562/0031-8655(2000)072<0625:eosote>2.0.co;2
12. Salem M., Rohani S., Gillies E.R. // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 10815. doi 10.1039/c3ra46396f
13. Mondal S., Ghosh S., Satya P., Moulik. S.P. // *J. Photochem. Photobiol. (B)*. 2016. Vol. 158. P. 212. doi 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004
14. Chignell C.F., Bilski P., Reszka K.J., Motten A.G., Sik R.H., Dahl T.A. // *Photochem. Photobiol.* 1994. Vol. 59. N 3. P. 295. doi 10.1111/j.1751-1097.1994.tb05037.x
15. Соколова Ю.Д., Челнакова П.Н., Коновалов Е.В. // *Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн.* 2016. № 12(30).
16. Aboudiab B., Tehrani-Bagha A.R., Patra D. // *Colloids Surf. (A)*. 2020. Vol. 592. P. 124602. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.124602
17. Tonnesen H.H., Masson M., Lofsson Th. // *Int. J. Pharm.* 2002. Vol. 244. P. 127. doi 10.1016/S0378-5173(02)00323-X
18. Kharat M., Du Z., Zhang G., McClements D.J. // *J. Agric. Food Chem.* 2017. Vol. 65. P. 1525. doi 10.1021/acs.jafc.6b04815
19. Mohanty S., Tirkey B., Jena S.R., Samanta L., Subudhi U. // *Langmuir*. 2023. Vol. 39. P. 1852. doi 10.1021/acs.langmuir.2c02797
20. Barvinchenko V., Kazakova O., Lipkovska N. // *J. Surfact Deterg.* 2024. P. 1. doi 10.1002/jsde.12756
21. Sharma R., Jani D. // *Phys. Chem. Tenside Surf. Det.* 50. 2013. Vol. 4. doi 10.3139/113.110261
22. Dan Ke-D., Wang X., Yang Q., Niu Y., Chai S., Chen Z., An X., Shen W. // *Langmuir*. 2011. Vol. 27. P. 14112. doi 10.1021/la203592j
23. Гайнанова Г.А., Валеева Ф.Г., Кушназарова Р.А., Бекмухаметова А.М., Захаров С.В., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я. // *ЖФХ*. 2018. Т. 92. № 7. С. 1158; Gaynanova G.A., Valeeva F.G., Kushnazarova R.A., Bekmukhametova A.M., Zakharov S.V., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya. // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2018. Vol. 92. P. 1400. doi 10.1134/S0036024418070129
24. Наумова К.А., Деметтьева О.В., Зайцева А.В., Рудой В.М. // *Коллоид. ж.* 2019. Т. 81. № 4. С. 478; Naumova K.A., Dement'eva O.V., Zaitseva A.V., Rudoy V.M. // *Colloid J.* 2019. Vol. 81. N 4. P. 416. doi 10.1134/S1061933X19040094
25. Dutta A., Boruah B., Manna A.K., Gohain B., Saikia P.M., Dutta R.K. // *Spectrochim. Acta (A)*. 2013. Vol. 104. P. 150. doi 10.1016/j.saa.2012.11.048
26. Kumar A., Kansal S.K., Chaudhary G.R., Mehta S.K. // *J. Chem. Thermodyn.* 2016. Vol. 93. P. 115. doi 10.1016/j.foodchem.2015.12.077
27. Mondal S., Ghosh S. // *Chem. Phys. Lett.* 2021. Vol. 762. P. 138144. doi 10.1016/j.cplett.2020.138144
28. Gainanova G.A., Vagapova G.J., Syakaev V.V., Ibragimova A.R., Valeeva F.G., Tudriy E.V., Galkina I.V., Kataeva O.N., Zakharova L.Ya., Latypov Sh.K., Konovalov A.I. // *J. Colloid Int. Sci.* 2012. Vol. 367. P. 327. doi 10.1016/j.jcis.2011.10.074
29. Орлова О.В., Сидулина С.А., Егорова С.Н. // *Медицинские науки*. 2013. Т. 5. С. 115.
30. Leung M.H.M., Colangelo H., Kee T.W. // *Langmuir*. 2008. Vol. 24. P. 5672. doi 10.1021/la800780w
31. Русанов А.И. // *Коллоид. ж.* 2021. Т. 83. С. 98; Rusanov A.I. // *Colloid J.* 2021. Vol. 83. P. 127. doi 10.1134/S1061933X20060113
32. Васильева Э.А., Валеева Ф.Г., Елисеева О.Е., Лукашенко С.С., Сайфутдинова М.Н., Захаров В.М., Гаврилова Е.Л., Захарова Л.Я. // *Макрогетероциклы*. 2017. Т. 10. Вып. 2. С. 182; Vasilieva E.A., Valeeva F.G., Yeliseeva O.E., Lukashenko S.S., Saifutdinova M.N., Zakharov V.M., Gavrilova E.L., Zakharova L.Ya. // *Macrocyclics*. 2017. Vol. 10. P. 182. doi 10.6060/mhc170509v

Solubility of Curcumin in Water and Aqueous Solutions of Tetradecyltriphenylphosphonium Bromide with Formation of Protomicelles

T. G. Movchan^{1,*}, A. I. Rusanov^{1,2}, and E. V. Plotnikova¹

¹ *A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia*

² *Mendeleev Center, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: movchan_tamara@mail.ru*

Received September 16, 2024; revised December 7, 2024; accepted December 12, 2024

By spectrophotometry studied the interaction of curcumin, a biologically important molecule, with tetradecyltriphenylphosphonium bromide in an aqueous environment depending on the concentration of surfactants in the premicellar and micellar ranges. Experiments were carried out with saturated solutions of curcumin under conditions of thermodynamic equilibrium of the solution with the dye precipitate. The solubility of curcumin in water has been clarified (about 2 μM). It has been shown that the process of solubilization of curcumin begins in the premicellar region of surfactants, is enhanced in the presence of adsorption protomicelles, but is most effective in the presence of ordinary micelles. The extinction coefficients of curcumin monomers in dimethyl sulfoxide, water and micellar solutions are determined. Based on experimental data, the limiting value of the solubilization capacity tetradecyltriphenylphosphonium bromide with respect to curcumin is calculated. The conductometry was used to determine the values of the critical micelle concentration (CMC) of the studied surfactant in the presence and absence of curcumin and confirm the theoretical conclusion that the CMC of the surfactants is reduced by the solubilizate.

Keywords: curcumin, tetradecyltriphenylphosphonium bromide, absorption spectrum, micelles, adsorption protomicelles, solubilization

СИНТЕЗ И СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИЛИКОНОВЫХ КОМПОЗИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ТИПОВ СШИВАЮЩИХ АГЕНТОВ

© 2024 г. М. Л. Атабекян¹, З. М. Фармазян¹, Э. А. Акопян¹, М. С. Торосян¹,
В. О. Топузьян¹, С. Г. Григорян^{1,*}

¹ *Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, 0014 Армения*

**e-mail: grigstepan@yahoo.com*

Поступило в редакцию 4 сентября 2024 г.

После доработки 30 октября 2024 г.

Принято к печати 3 декабря 2024 г.

Получены силиконовые композиты нового типа в виде пленок, содержащих диклофенак натрия, которые потенциально могут найти применение в качестве трансдермальных пластырей. Глицериновые и пропиленгликолевые аналоги тетраэтоксисилана – тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и тетра(2-гидроксипропокси)силан – впервые использованы для отверждения полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН) для получения силиконовых композитов. Показано, что сшивающие агенты имеют ряд преимуществ перед тетраэтоксисиланом.

Ключевые слова: трансдермальные пленки, сшивающие агенты, натриевая соль диклофенака

DOI: 10.31857/S0044460X24090073, **EDN:** RNFZSC

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты широко используются в качестве жаропонижающих, противовоспалительных и обезболивающих средств. Открыто более 40 различных нестероидных противовоспалительных препаратов, в состав которых входит большое количество различных органических соединений, классифицированных по их химической структуре [1]. Нестероидные противовоспалительные препараты имеют ряд нежелательных побочных действий: повышают риск желудочно-кишечных кровотечений, сердечно-сосудистых проблем [2–4].

В зависимости от пути доставки существуют разные способы введения нестероидных противовоспалительных препаратов: инъекции, пероральное введение и введение через кожу. Среди них привлека-

тельным подходом является трансдермальная (через кожу) система доставки лекарств. По сравнению с системной терапией местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов требует более низких доз для достижения облегчения боли и, таким образом, представляет меньший риск серьезных побочных действий. Кроме того, эти системы обеспечивают длительное проникновение лекарства (в течение 1–7 сут) через кожу [5, 6].

Для синтеза трансдермальных пленок, содержащих нестероидных противовоспалительных препаратов, в работах в качестве носителей лекарственных средств использовались различные полимеры. К ним относятся поливиниловый спирт, поли(эфируретан)силикон, смесь акриламида и силиконового полимера, сополимеры бутилированного метакрилата, силиконовые полимеры и др. [7–9]. Благодаря ряду

особенностей (биосовместимости, биостабильности, высокой кислородо- и влагопроницаемости и др.) силиконы широко используются в медицинской практике [10–16]. В ряде работ сообщается о применении силиконовых полимеров в качестве пленок, содержащих различные физиологически активные соединения, и для этих целей используются готовые двухкомпонентные полимерные системы: SILGARD, BIO-PSA, SILASTIC и др. [17–21].

Тетраэтоксисилан используется в качестве сшивающего агента для синтеза силиконовых эластомеров из линейных силиконов, содержащих концевые гидроксильные группы (ПДМС-ОН) [20]. В реакциях образования силиконового эластомера в качестве наиболее эффективных катализаторов вулканизации обычно используют дибутилдилаурат олова(II) или 2-этилгексаноат олова(II). Даже небольшое количество этих катализаторов обеспечивает высокую скорость отверждения силиконов для получения эластомерных сеток [22–24]. Использование высокомолекулярного силикона с концевыми аминпропильными группами (ПДМС-NH₂) в качестве катализатора встречается лишь в немногих работах [20, 25].

Для получения силиконовых эластомеров из полидиметилсилоксанов с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН) в качестве сшивающих агентов нами был изучен тетраэтоксисилан и впервые в качестве сшивающих агентов нами использовались тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и тетра(2-гидроксипропокси)силан, синтез которых описан в патенте [26]. В рамках патентной работы нами проведено сравнение их сшивающих свойств [27].

В качестве образца препарата выбран диклофенак по следующей причине: используемые на практике пластыри (Вольтарол 140мг Medicated Plaster, Флектор) имеют сложный состав (два разных типа полимеров, сополимер бутилированного метакрилата и сополимер акрилата и винилацетата, тканый полиэтилентерефталат и несколько добавок) для придания пластырю, содержащего лекарственное средство, слоев с адгезивными и мембранными свойствами. Разрабатываемые нами силиконовые пластыри имеют более простой состав и простой метод синтеза.

Таким образом, целью исследования является получение силиконовых композитов нового типа,

содержащих лекарственный препарат диклофенак, которые потенциально могут найти применение в качестве трансдермальных пластырей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

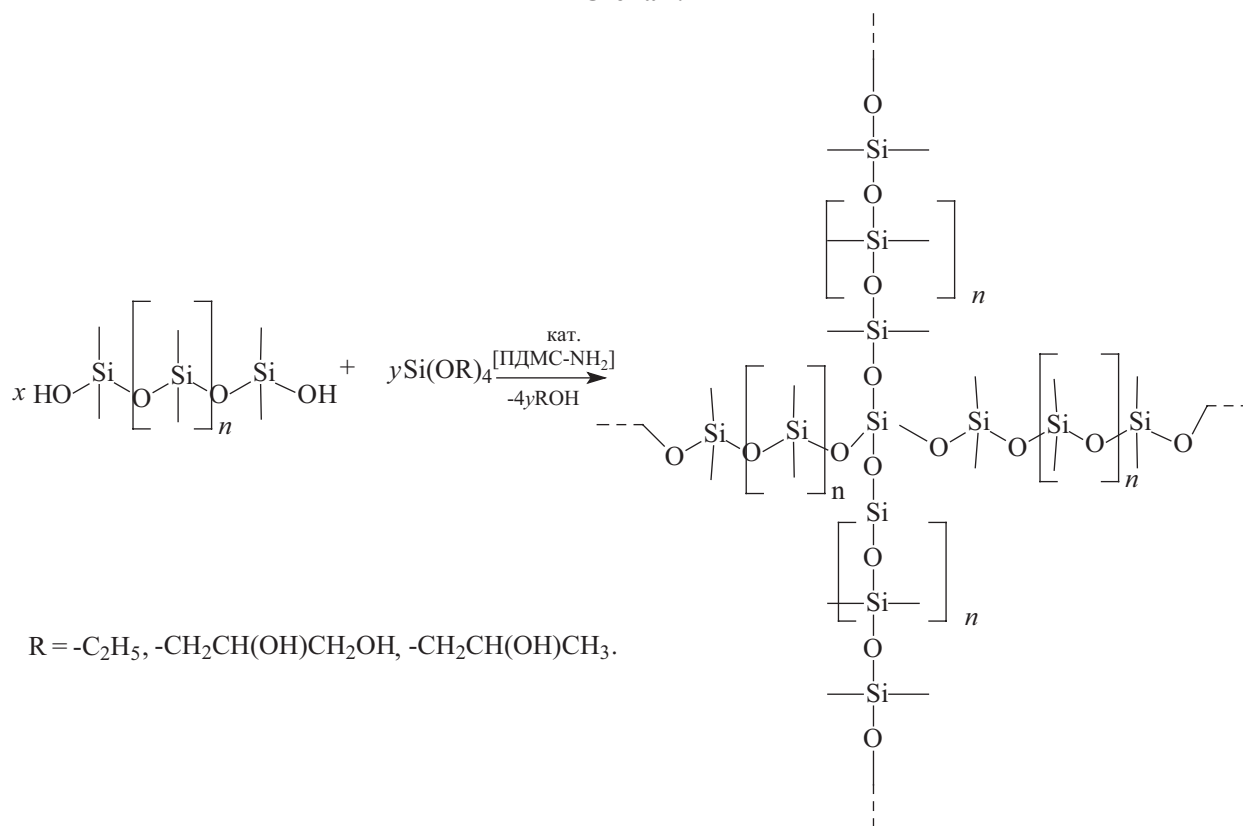
Синтезированы силиконовые эластомеры на основе коммерчески доступного полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН) с использованием четырех сшивающих агентов: тетраэтоксисилана и трех новых-тетра(2,3-дигидроксипропокси)силана (ТДГПС-7 и ТДГПС-4), и тетра(2-гидроксипропокси)силана (ТГПС-7), сравнены их свойства при получении силиконовых композитов (схема 1). В молекулах ТГПС-7, ТДГПС-7, кроме четырех ковалентно-связанных, присутствуют еще 3 ассоциированные молекулы гликолей. В качестве вулканизирующего агента исследовали коммерчески доступный полидиметилсилоксан с аминпропильными концевыми группами (ПДМС-NH₂). В качестве модельного физиологически активного соединения исследован диклофенак натрия.

В композитах определены количественные соотношения компонентов, обеспечивающие образование эластомерной пленки в течение наиболее короткого промежутка времени (табл. 1).

На образование сшитой структуры указывают как визуальные наблюдения: переход от жидкого в гелеобразное и в твердое состояние, а также потеря растворимости силиконовой матрицы в толуоле, изопропиловом спирте и диметилформамиде. На примере используемого препарата диклофенака исследовано влияние сшивающих агентов на продолжительность отверждения и внешний вид полученных композитных пленок. Композитная пленка с тетраэтоксисиланом (образец №1) с тем же мольным количеством сшивается за 48 ч при комнатной температуре с образованием очень мягкой и липкой пленки, в то время как образцы № 2, 3 и 4 сшивались в течение 24 ч с формированием стабильных эластомерных пленок, не изменяющих внешний вид с течением времени.

Исследовалась *in vitro* кинетика высвобождения диклофенака в двух различных средах: фосфатном буфере (pH = 6.86) и физиологическом растворе (0.9%-ный раствор NaCl). Как видно из рис. 1, количество высвобожденного лекарственного средства

Схема 1.



из композитов, синтезированных с использованием 4 сшивающих агентов в буферном растворе вдвое ниже по сравнению с физиологическим раствором. Исследования показали, что в течение 72 ч скорости высвобождения диклофенака из композитов в буферном растворе имеют низкие значения – 7–13 мас%, в физиологическом растворе – 9–37 мас%.

Поскольку силиконовые полимеры гидрофобны, синтезированные матрицы также являются гидрофобными. Известно, что при добавлении различных гидрофилизирующих компонентов в гидрофобном полимере образуются гидрофильные домены [28], в которых, вероятно, преимущественно распределяется лекарственное средство. Поэтому

Таблица 1. Количественные соотношения компонентов при синтезе композитов.

№ образца	ПДМС-ОН, г/ммоль	Сшивающий агент, г/ммоль	ПДМС-NH ₂ , г/ммоль	Диклофенак, г/ммоль
1	1.8:0.05	0.16:0.77 (тетраэтоксисилан)	0.07:0.78	0.06:0.19
2	1.8:0.05	0.09:0.16 (ТГПС-7)	0.07:0.78	0.06:0.19
3	1.8:0.05	0.5:0.76 (ТДГПС-7)	0.07:0.78	0.06:0.19
4	1.8:0.05	0.3:0.76 (ТДГПС-4)	0.07:0.78	0.06:0.19

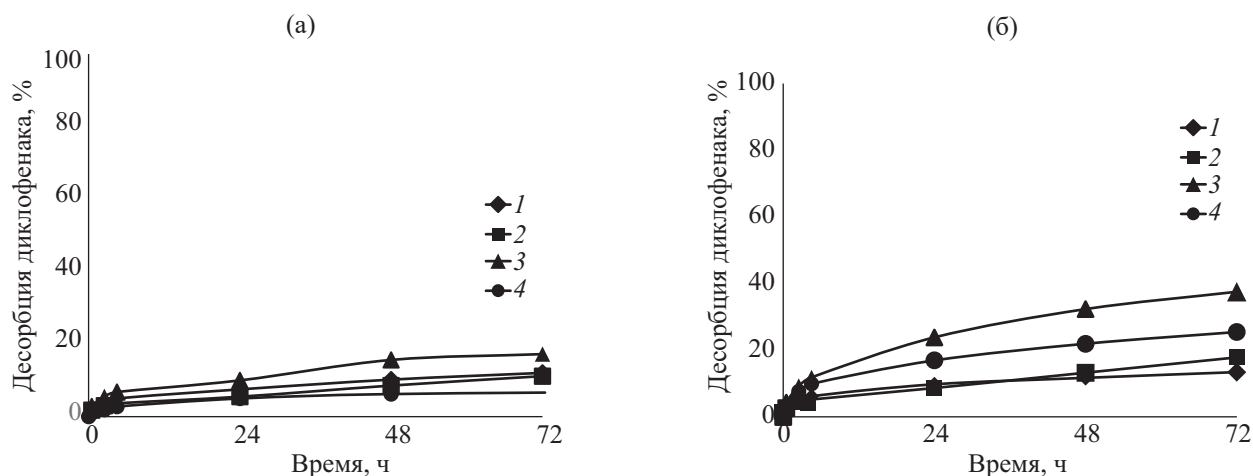


Рис. 1. Кинетика десорбции диклофенака из композитов № 1–4 в фосфатном буфере (pH = 6.86) (а) и 0.9%-ном растворе NaCl (б). Среднеквадратические отклонения измерений R^2 для кривых графиков составляют: (а) 0.97–0.98 и (б) 0.99.

синтезированы композиты путем добавления к этим матрицам глицерина (табл. 2), который является гидрофилизующим и, вероятно, порообразующим компонентом для гидрофобной силиконовой матрицы, повышающим как растворимость, так и дальнейшую десорбцию лекарственного препарата. При приготовлении композитов выявлено еще одно преимущество новых типов сшивателей по сравнению с тетраэтоксисиланом: так, образец № 5, синтезированный с тем же мольным количеством тетраэтоксисилана и 44 мас% глицерина, сшивает-

ся в течение 48 ч, однако полученная композитная пленка оказалась нестабильной и не удерживает в своем составе глицерин, который отслаивается и обнаруживается на дне чашки Петри. Образцы с тремя другими сшивающими агентами сшивались за 10–15 мин с образованием стабильных композитных пленок, удерживающих все количество загруженного глицерина. В физиологическом растворе через 72 ч из пленки № 6 высвободилось 75 мас% препарата, из пленок № 7 и 8 – 82 и 93% соответственно, а из пленки № 5 после 72 ч в физиологическом растворе высвободилось 65% диклофенака (рис. 2).

Таблица 2. Количественные соотношения компонентов при синтезе композитов с использованием глицерина.

№ образца	ПДМС-ОН, г/ммоль	Глицерин, г/ммоль	Сшивающий агент, г/ммоль	ПДМС-NH ₂ , г/ммоль	Диклофенак, г/ммоль
5	1.8:0.05	1.8:19.5	0.16:0.76 (тетраэтоксисилан)	0.07:0.78	0.06:0.19
6	1.8:0.05	1.6:17.4	0.09:0.16 (ТГПС-7)	0.07:0.78	0.06:0.19
7	1.8:0.05	1.6:17.4	0.5:0.76 (ТДГПС-7)	0.07:0.78	0.06:0.19
8	1.8:0.05	1.8:19.5	0.3:0.76 (ТДГПС-4)	0.07:0.78	0.06:0.19
9 ^a	1.8:0.05	1.8:19.5	0.3:0.76 (ТДГПС-4)	0.07:0.78	0.06:0.19

^a Добавлен наполнитель – ксерогель диоксида кремния в количестве 1.33 г (22.17 ммоль).

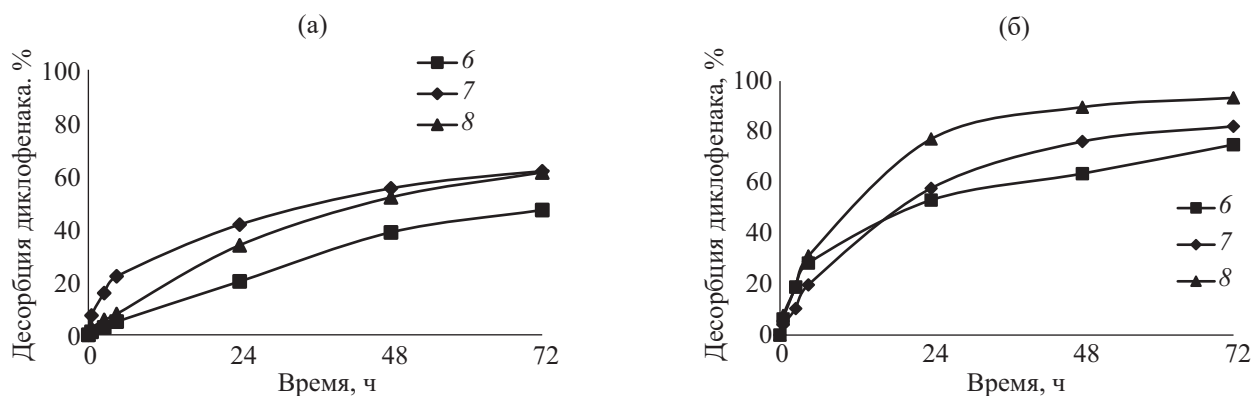


Рис. 2. Кинетика десорбции диклофенака из композитов № 6–8 в буфере (а) и 0.9%-ном растворе NaCl (б). Среднеквадратические отклонения измерений R^2 для кривых графиков составляют: (а) 0.98 и (б) 0.94–0.98.

Количество высвобождаемого лекарственного средства из композитов в буферном растворе меньше по сравнению с 0.9 мас%-ным раствором NaCl. Через 72 ч из пленки № 6 десорбировалось 47 мас% препарата, из пленок № 7 и 8 – 61%, а из пленки № 5 – 46.7% диклофенака.

Поскольку наибольшее количество диклофенака высвобождается из пленки № 8 (образец ТДГПС-Г), дальнейшие исследования продолжены с использованием рецептуры этой композитной пленки.

Известно, что ксерогели диоксида кремния обеспечивают пролонгированное высвобождение физиологически активных соединений и могут изменять их физические свойства, например, привести к фазовым изменениям: переходу от кристаллических к аморфным формам [29], поэтому при синтезе пленки вводили ксерогель диоксида кремния в качестве наполнителя, чтобы оказать влияние на количество высвобожденного лекарства в первые часы. Практически на основе состава пленки № 8 была синтезирована новая пленка № 9 (ТДГПС-К) с введением в композит ксерогеля диоксида кремния (табл. 2). Как видно из рис. 3, количество высвободившегося лекарственного средства из образца № 9 увеличивалось по сравнению с образцом № 8 как в буфере, так и в растворе хлорида натрия. 60 и 88% препарата высвободилось из пленки № 9 в 0.9%-ном NaCl через 4.5 и 24 ч соответственно, из пленки № 8 за то же время высвободилось 31 и 77% диклофенака. Через 48 ч из пленки № 9 высвободилось 96.5% лекарства. Количество высвободившегося через 24 ч

диклофенака из образца № 9 в фосфатном буфере по сравнению с образцом № 8 увеличивалось, достигнув 50 (вместо 34%) и 64% (вместо 52%) через 48 ч, т. е. при добавлении ксерогеля диоксида кремния количество высвобождаемого препарата заметно увеличивается.

Для подтверждения того, что высокое количество высвобождения лекарственного средства при добавлении гидрофилизирующего компонента – глицерина – обусловлено также отсутствием химического взаимодействия глицерина с лекарственным средством, сделан ИК спектральный анализ смеси глицерина и диклофенака. Наблюдался

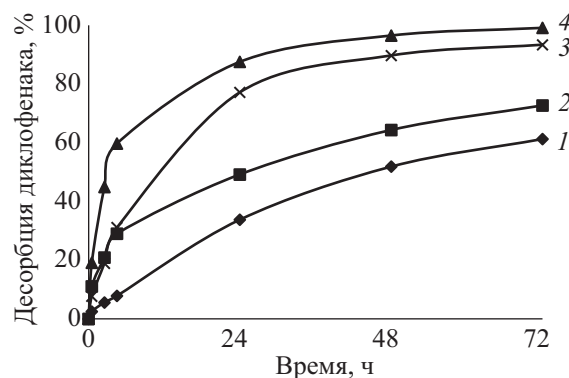


Рис. 3. Кинетика десорбции диклофенака из оптимальных композитов № 8 (образец ТДГПС-Г) и № 9 (образец ТДГПС-К) в фосфатном буфере (1 – ТДГПС-Г, 2 – ТДПС-К) и 0.9%-ном растворе NaCl (3 – ТДГПС-Г, 4 – ТДПС-К). Среднеквадратические отклонения измерений R^2 для кривых графика составляют 0.96–0.98.

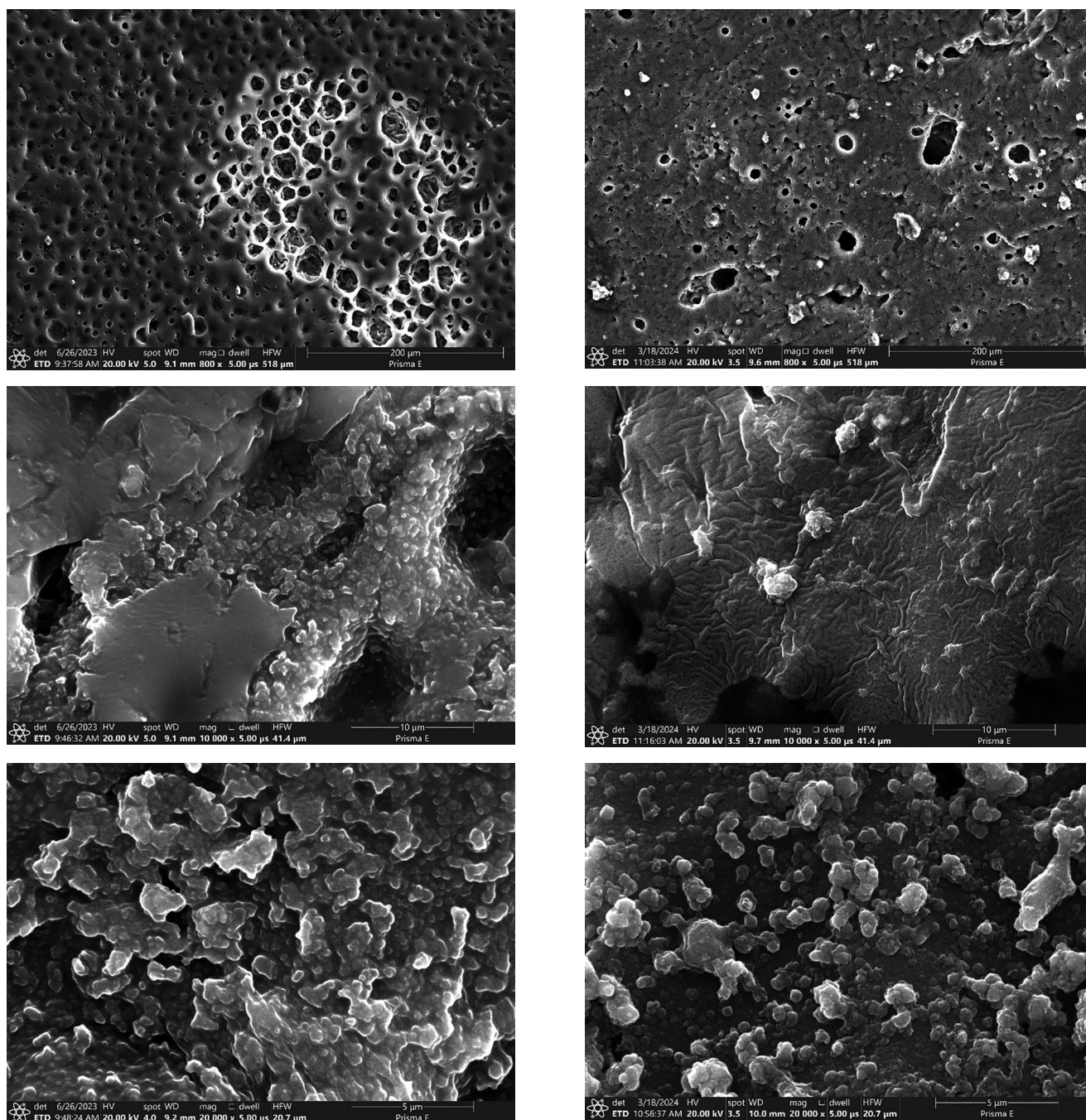


Рис. 4. СЭМ-изображения композитных пленок № 8 (образец ТДГПС-Г) (левая колонка) и № 9 (образец ТДГПС-К) (правая колонка).

лишь незначительный сдвиг полосы поглощения в области 1570 см^{-1} в карбоксилат-ионе препарата, что практически подтверждает отсутствие взаимодействия с ОН-группой глицерина. Вероятно, это способствует высокому высвобождению препарата.

Проведена сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) пленок № 8 и № 9, результаты исследования представлены на рис. 4. Как видно из фотографий, на поверхности пленки № 8 имеются равномерно распределенные полости разного размера, которые,

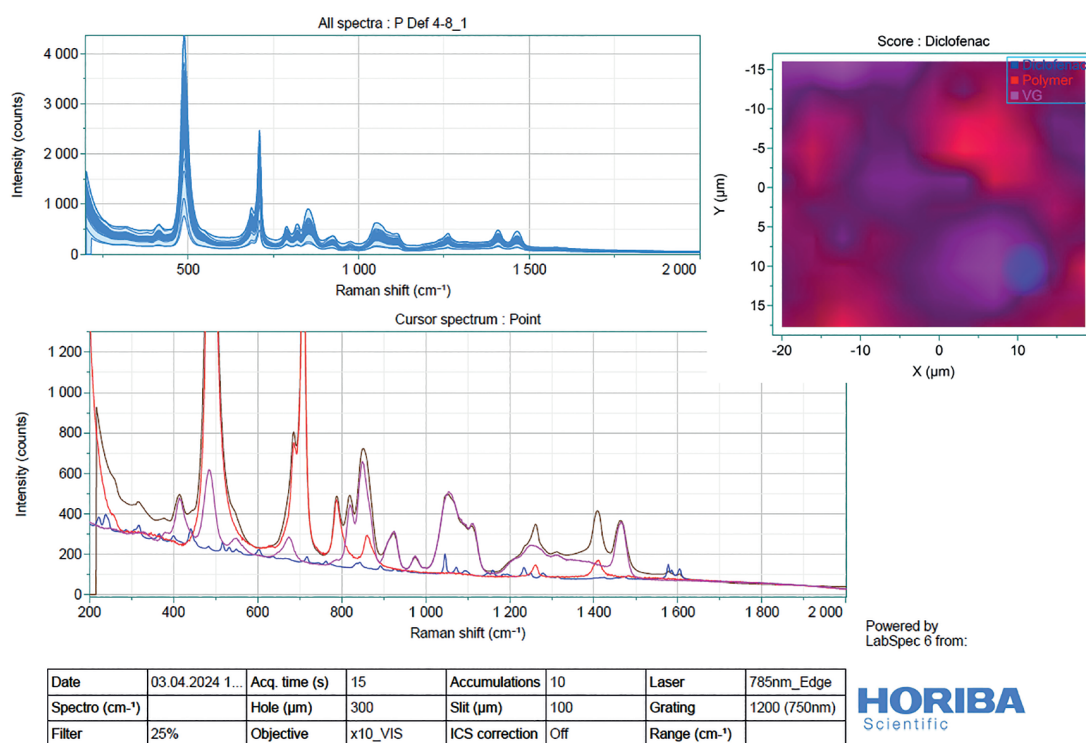


Рис. 5. Первая область картирования композита № 8.

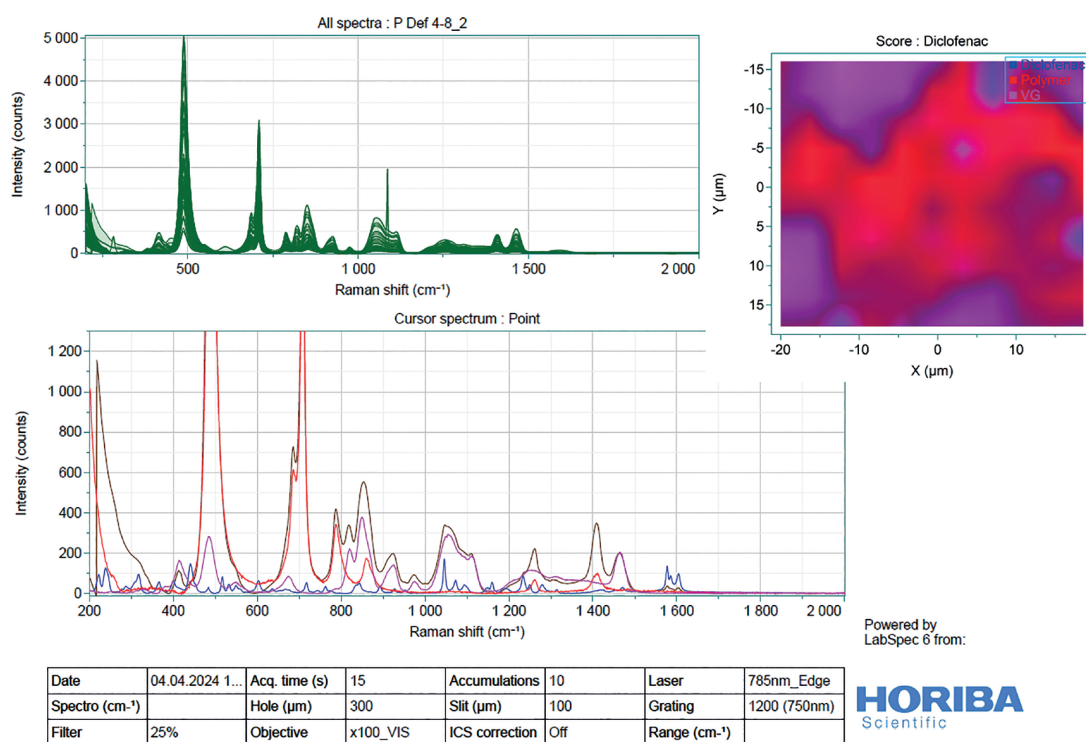


Рис. 6. Вторая область картирования композита № 8.

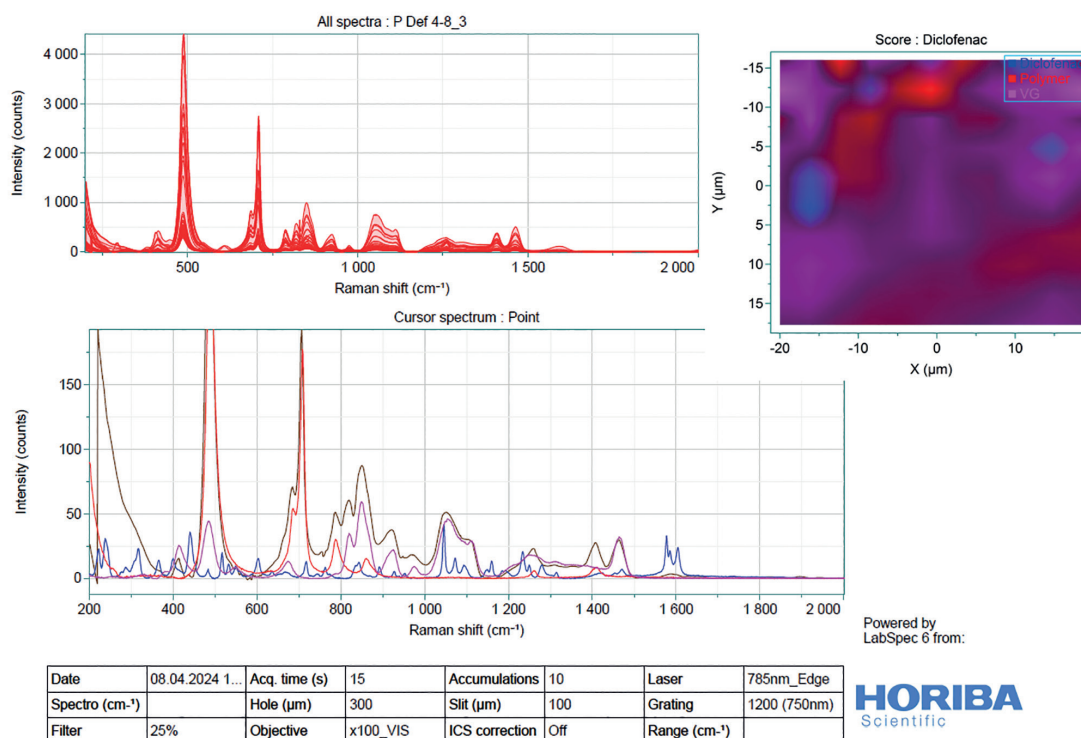


Рис. 7. Третья область картирования композита № 8.

вероятно, позволяют раствору проникать в эти полости и выводить диклофенак. Поверхность пленки № 9 не имеет подобной сетчатой структуры, но видны отдельные полости и каналы. В обеих пленках структурные частицы, содержащие диклофенак, равномерно распределены на поверхности и равномерно диспергированы в объеме пленок.

В рамановской спектроскопии полученного композита № 8 использована картографическая функция [30] на трех случайных участках (33×40 мкм). Кроме того, получены и нормализованы чистые спектры каждого составляющего соединения. Количественная оценка выполнена с помощью программного обеспечения LabSpec с исполь-

зованием чистых спектров. Анализ проводили с использованием лазера с длиной волны 785 нм, мощностью 25% (15 мВт), объективом 100×, решеткой 1200 г/мм, шагом 2.5 мкм. На рис. 5–7 показаны результаты картирования. Результаты распределения соединений для трех разных областей приведены в табл. 3. Результаты этих измерений также указывают на то, что диклофенак в композите распределен достаточно равномерно.

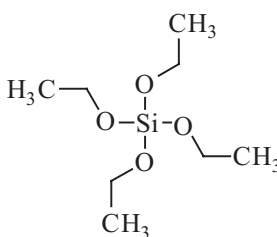
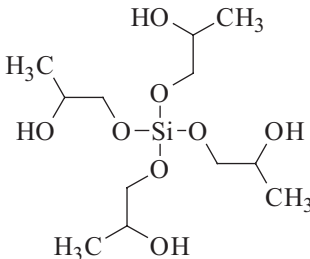
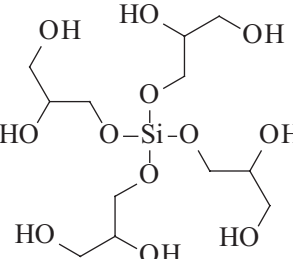
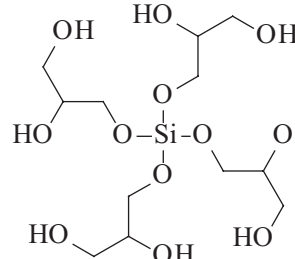
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полидиметилсилоксан с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН, 2000 сСт, ~36000 г/моль, Gelest), тетраэтоксисилан (Aldrich), полидиметилсилоксан с концевыми аминопропильными группами (ПДМС-NH₂, 850–900 г/моль, Gelest), глицерин (Aldrich), 1,2-пропиленгликоль (Aldrich), натриевую соль диклофенака (Aldrich) использовали в готовом виде. Тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и тетра(2-гидроксипропокси)силан синтезировали по методикам, описанным в патенте РФ [26]. Структуры

Таблица 3. Распределение ингредиентов в композите № 8.

Область	Диклофенак	Полимер	Глицерин
Первая	2.2%	61.6%	36.2%
Вторая	2.2%	63.4%	34.4%
Третья	2%	48.4%	49.6%

Таблица 4. Структуры сшивающих агентов.

Тетраэтоксисилан	ТГПС-7	ТДГПС-4	ТДГПС-7
 <p>тетраэтоксисилан SiC₈H₂₀O₄ M 208.3</p>	 <p>тетра(2-гидроксипропокси)-силан Si(C₃H₇O₂)₄·2.9C₃H₈O₂ M 549.1</p>	 <p>тетра(2,3-дигидроксипропокси)-силан Si(C₃H₇O₃)₄ M 392.4</p>	 <p>тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан Si(C₃H₇O₃)₄·2.9C₃H₈O₃ M 659.4</p>

сшивающих агентов представлены в табл. 4. Ксерогель диоксида кремния получен по методике [29].

Калибровочную кривую натриевой соли диклофенака строили с использованием буферного раствора (pH = 6.86, Na⁺/K⁺/H₂PO₄) и 0.9%-ных растворов NaCl. Препарат анализировали спектрофотометрически (спектрофотометр Cary 100 UV-Vis). Кривые оказались линейными в диапазоне 5–0.625 мг/100 мл, коэффициенты регрессии составили 1.93 при 276 нм в буфере и 1.54 при 275 в 0.9%-ном растворе NaCl.

СЭМ-Изображения получены на приборе Prisma E SEM (ThermoFisher). ИК спектры записывали на FTIR-спектрометре Avatar Nicolet. Рамановский спектрометр HORIBA XploRATM PLUS использовали для оценки количества составляющих соединений в полимерной матрице.

Высвобождение лекарственного средства *in vitro* определяли методом УФ спектрофотометрии при длине волны 275, 276 нм. Три образца пленок массой по 0.03–0.04 г помещали в пробирки Эппендорфа и заполняли по 2 мл буфера (pH = 6.86) или 0.9%-ного раствора NaCl. Через определенное время жидкость отбирали и определяли десорбцию лекарства. Свежую порцию растворов добавляли в пробирки. Количество высвободившегося лекарственного средства (%) рассчитывали, как среднее из трех измерений относительно количества диклофенака в образце. В течение всего времени испытаний на высвобождение лекарственного средства образцы хранили в термостате при температуре 37–38°C.

Приготовление композитных пленок. Количественные соотношения компонентов для приготовления композитных пленок приведены в табл. 1 и 2. Определенное количество (1.8 г) ПДМС-ОН перемешивали вручную с глицерином (1.8 г глицерина использовали, когда сшивающим агентом был ТДГПС-4, поскольку он не содержал сольватированный глицерин, в остальных случаях брали 1.6 г глицерина, табл. 2). В случае образцов № 1–4 синтез проводили без глицерина (табл. 1). Добавляли сшивающий агент, катализатор вулканизации и диклофенак, а в случае образца № 9 в реакционную смесь добавляли еще и ксерогель диоксида кремния (табл. 2). После добавления всех компонентов жидкую смесь перемешивали вручную в течение 8–10 мин, после чего выливали в пластиковые чашки Петри. Пленкам давали затвердеть при комнатной температуре, они имели диаметр 4.5 см и толщину: 0.08–1.1 мм (образцы № 1–4), 1.3–1.5 мм (образцы № 5–8), 2.1–2.3 мм (образец № 9).

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН) синтезированы пленки, содержащие диклофенак. Глицериновые и пропиленгликолевые аналоги тетраэтоксисилана – тетра(2,3-дигидроксипропокси)-силан (ТДГПС-7, ТДГПС-4) и тетра(2-гидроксипропокси)силан (ТГПС-7) – впервые использованы для

отверждения ПДМС-ОН. Показано, что сшивающие агенты имеют ряд преимуществ перед тетраэтоксисиланом. Например, наблюдается быстрая, в течение 10–15 мин, сшивка с образованием стабильных эластомерных пленок, содержащих глицерин. В качестве катализатора вулканизации силикона использовали аминный катализатор – полидиметилсилоксан с концевыми аминпропильными группами ПДМС-NH₂. Исследованиями *in vitro* показано влияние используемого раствора на высвобождение диклофенака из полимерных пленок. Установлено, что оптимальными образцами являются пленки № 8 и № 9, из которых наблюдалось наибольшее и контролируемое высвобождение лекарственного препарата. Ведение в реакционную смесь ксерогеля диоксида кремния (пленка № 9) оказывает заметное влияние на скорость десорбции диклофенака по сравнению с пленкой № 8 как в фосфатном буфере, так и в физиологическом растворе. По данным СЭМ и рамановской спектроскопии образцов № 8 и № 9, диклофенак в композитных пленках распределен достаточно равномерно. На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что благодаря простоте состава и легкости технологии полученные пленки могут стать альтернативой существующим диклофенаксодержащим пленкам и могут потенциально быть использованы в качестве трансдермальных пластырей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Атабекян Мари Лёваевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5265-5469>

Фармазян Зоя Меликовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-5586>

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

Торосян Микаел Самвелович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3399-2137>

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

Григорян Степан Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7193-9803>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Филип Моррис Армения».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haley R.M., von Recum H.A. // *Exp. Biol. Med.* 2019. Vol. 244. P. 433. doi 10.1177/1535370218787770
2. Blanca-Lopez N., Soriano V., Garcia-Martin E., Canto G., Blanca M. // *J. Asthma Allergy.* 2019. Vol. 12. P. 217. doi 10.2147/JAA.S164806
3. McGettigan P., Henry D. // *PLoS Medicine.* 2013. Vol. 10. N 2. P. 1. e1001388. doi 10.1371/journal.pmed.1001388
4. Davis A., Robson J. // *British J. Gen. Pract.* 2016. Vol. 66. P. 172. doi 10.3399/bjgp16X684433
5. Awachat A., Shukla D., Bhola N.D. // *Cureus.* 2022. Vol. 14. P. e30411. doi 10.7759/cureus.30411
6. Kapo S.M., Rakanović-Todić M., Burnazović-Ristić L., Kusturica J., Česić A.K., Ademović E., Aganović-Mušinović I. // *J. King Saud Univ. Sci.* 2023. Vol. 35. N 1. P. 102394. doi 10.1016/j.jksus.2022.102394
7. Snorraddottir B.S., Gudnason P.I., Scheving R., Thorsteinsson F., Masson M. // *Pharmazie.* 2009. Vol. 64. P. 19. doi 10.1691/ph.2008.8206
8. Ailincăi D., Dorobanțu A.M., Dima B., Irimiciuc Ș.A., Lupașcu C., Agop M., Olguta O. // *J. Immunol. Res.* 2020. P. 1. doi 10.1155/2020/3124304
9. Sa'adon S., Ansari M.N.M., Razak S.I.A., Anand J.S., Nayan N.H.M., Ismail A.E., Haider A. // *Polymer.* 2021. Vol. 15. P. 2459. doi 10.3390/polym13152459
10. Stewart S.A., Domínguez-Robles J., Donnelly R.F., Larrañeta E. // *Polymer.* 2018. Vol. 10. N 12. P. 1379. doi 10.3390/polym10121379
11. Soroory H., Mashak A., Rahimi A. // *Iran. Polym. J.* 2013. Vol. 22. P. 791. doi 10.1007/s13726-013-0178-7
12. Mashak A., Rahimi A. // *Iran. Polym. J.* 2009. Vol. 18. N 4. P. 279.
13. Mikolaszek B., Kazlauske J., Larsson A., Sznitowska M. // *Polymer.* 2020. Vol. 12. N 7. P. 1520. doi 10.3390/polym12071520
14. Gafar Ahmed M., AlHammad Z.A., Al-Jandan B. // *Cureus.* 2023. Vol. 15. N 2. P. e 34524.
15. Mojsiewicz-Pieńkowska K. // *Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies*, 2015. Vol. 2. P. 363. doi 10.1002/9781119041412
16. Aliyar H., Schalau G. 2nd // *Therapeutic Deliv.* 2015. Vol. 6. N 7. P. 827. doi 10.4155/tde.15.39
17. Snorraddottir B.S., Gudnason P.I., Scheving R., Thorsteinsson F., Masson M. // *Pharmazie.* 2009. Vol. 64. P. 19. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.8206>
18. Malcolm R., McCullagh S., Woolfson A., Gorman S., Jones D., Cuddy J. // *J. Control. Release.* 2003. Vol. 97. P. 313. doi 10.1016/j.jconrel.2004.03.029

19. Mark J.E., Sullivan J.L. // J. Chem. Phys. 1977. Vol. 66. P. 1006. doi 10.1063/1.434056
20. Brook M.A., Holloway A.C., Kenneth K.N., Hrynyk M., Moore C., Ryan L. // Int. J. Pharm. 2008. Vol. 358. P. 121. doi 10.1016/j.ijpharm.2008.02.029
21. Soulas D.N., Sanopoulou M., Papadokostaki K.G. // Mater. Sci. Eng. 2013. Vol. C33. P. 2122. doi 10.1016/j.msec.2013.01.031
22. Mark J.E., Jiang C.Y., Tang M.Y. // Macromolecules. 1984. Vol. 17. P. 2613. doi 10.1021/ma00142a026
23. Yuan Q.W., Mark J.E. // Macromol. Chem. Phys. 1999. Vol. 200. P. 206. doi 10.1002/(SICI)1521-3935(19990101)200:1%3C206::AID-MACP206%3E3.0.CO;2-S
24. Robinson M.W.C., Swain A.C., Khan N.A. // Polym. Degrad. Stab. 2015. Vol. 116. P. 88. doi 10.1016/j.polymdegradstab.2013.10.011
25. Rajendra V., Chen Y., Brook M.A. // Polym. Chem. 2010. Vol. 1. P. 312. doi 10.1039/B9PY00220K
26. Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Забокрицкий Н.А., Волков А.А. Пат. РФ 2382046 С1; Б. И. 2010. № 5
27. Atabekyan M.L., Farmazyan Z.M., Grigoryan S.G., Lavanant L., Topuzyan V.O. Pat. EU 4322906 (2024); Pat. JP2024514128A (2024).
28. Mazurek A., Brook M.A., Skov A.L. // Langmuir. 2018. Vol. 34. P. 11559. doi 10.1021/acs.langmuir.8b02039
29. Григорян С.Г., Акопян Э.А., Акобян Р.М., Фармазян З.М., Атабекян М.Л., Топузян В.О. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 8. С. 1281. doi 10.31857/S0044460X23080139; Grigoryan S.G., Hakopyan E.H., Hakobyan R.M., Farmazyan Z.M., Atabekyan M.L., Topuzyan V.O. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 8. P. 2048. doi 10.1134/S1070363223080133
30. Mercier K., Brule Th., Fromentoux L. Quality control of sugar content in beverages using Raman spectroscopy. <https://www.horiba.com/>

Synthesis and Comparative Study of Silicone Composites Containing Sodium Diclofenac Using New Types of Cross-Linking Agents

M. L. Atabekyan¹, Z. M. Farmazyan¹, E. A. Hakopyan¹, M. S. Torosyan¹, V. O. Topuzyan¹, and S. G. Grigoryan^{1,*}

¹ Institute of Fine Organic Chemistry named after A. L. Mnjoyan,
Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,
Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: grigstepan@yahoo.com

Received September 4, 2024; revised October 30, 2024; accepted December 3, 2024

A new type of silicone composites in the form of films containing sodium diclofenac were obtained, which can potentially be used as transdermal patches. Glycerol and propylene glycol analogues of tetraethoxysilane, tetrakis(2,3-dihydroxypropoxy)silane and tetrakis(2-hydroxypropoxy)silane, were first used to cure polydimethylsiloxane with terminal hydroxyl groups (PDMS-OH) to obtain silicone composites. It was shown that these cross-linking agents have a number of advantages over tetraethoxysilane.

Keywords: transdermal films, cross-linking agents, diclofenac sodium