

ISSN 0044-460X

Том 93, Номер 8

Август 2023

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 8, 2023

- Коллоидные и наноразмерные катализаторы в органическом синтезе: XXVI. Алкилирование аминов спиртами при катализе нанесенными на γ -Al₂O₃ наночастицами никеля и меди
Д. Н. Небыков, А. О. Панов, А. В. Разваляева, С. Е. Латышова, В. М. Мохов 1151
- Синтез и анальгетическая активность N-(1-арил-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамидов
Е. А. Никифорова, Р. Р. Махмудов, Д. П. Зверев, М. В. Дмитриев, С. Н. Шуров, Н. Ф. Кириллов 1162
- Синтез 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-онов гидролизом 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов
В. Л. Гейн, Е. А. Булдакова 1173
- Синтез и спектральные характеристики гидразинокарбонотиоиловых производных малеопимаровой кислоты
Г. Ф. Вафина, А. И. Попцов 1178
- Синтез и свойства новых бромпроизводных изоборнилфенолов
Т. А. Колегова, И. Ю. Чукичева, О. Г. Шевченко, А. В. Кучин 1190
- Синтез новых эффективных флуорофоров тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда
А. Ю. Алексеева, М. Ю. Иевлев, Е. Г. Зиновьева, О. В. Ершов, А. И. Ершова, И. Н. Бардасов 1206
- Молекулярные ион-активные переключатели оптических и флуоресцентных свойств на основе родамина 6G
Е. Н. Шепеленко, В. А. Подшибякин, И. В. Дубоносова, О. Ю. Карлутова, А. Д. Дубоносов, В. А. Брень 1216
- Комплексы с переносом заряда нитропроизводных 9,10-фенантренхинона с 9-метил-9H-карбазолом: квантово-химическое моделирование и рентгеноструктурное исследование
Р. В. Линко, М. А. Рябов, В. В. Давыдов, В. Н. Хрусталева 1226
- 2,3,5,6-Тетраметил-1*H*,4*H*-3а,6а-диаза-1,4-дифосфапентален и его 1,4-дихлорпроизводное: специфика синтетических подходов
В. В. Суцев, А. В. Христоробова, Н. В. Золотарева, М. Д. Гришин, Ю. С. Панова, Р. В. Румянцев, Г. К. Фукин, А. Н. Корнев 1240
- Синтез фосфинового псевдометионилглутамилгистидина
М. Э. Дмитриев, К. В. Шевченко, В. П. Шевченко, И. Ю. Нагаев, И. П. Калашиникова, В. В. Рагулин, Н. Ф. Мясоедов 1253
- Терпиридинсодержащие 5-(2-пиридилметил)-2-тиоимидазолон и их координационные соединения с хлоридом меди(II): синтез и цитотоксичность
И. О. Салимова, А. В. Березина, А. А. Моисеева, Д. А. Скворцов, М. А. Суконников, Н. В. Зык, Е. К. Белоглазкина 1261
- Экстракция РЗЭ(III) из азотнокислых сред растворами тетраоктилдигликольамида в бис[(трифторметил)сульфонил]имиде триоктиламмония
А. Н. Туранов, В. К. Карандашев, В. А. Хвостиков, В. Е. Баулин, Д. В. Баулин 1274
- Синтез ксерогелей диоксида кремния и их сорбционно-десорбционные свойства по отношению к никотину и гликолям
С. Г. Григорян, Э. А. Акопян, Р. М. Акобян, З. М. Фармазян, М. Л. Атабекян, В. О. Топузян 1282

Морфология и люминесцентные свойства микрокристаллических антистоксовых люминофоров NaYF_4 , легированных ионами иттербия(III) и гольмия(III) <i>Т. С. Булатова, А. А. Бетина, В. Г. Носов, И. Е. Колесников, Н. А. Богачев, М. Ю. Скрипкин, Е. М. Хайруллина, А. С. Мерещенко</i>	1293
Морфология и люминесцентные свойства нанокристаллических люминофоров NaGdF_4 , легированных ионами неодима(III) <i>А. А. Бетина, Т. С. Булатова, В. Г. Носов, И. Е. Колесников, Н. А. Богачев, М. Ю. Скрипкин, А. С. Мерещенко</i>	1300
Синтез и люминесцентные свойства сферических частиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ <i>К. А. Ларионова, Ю. Г. Денисенко, С. А. Оссени, О. В. Андреев, И. А. Разумкова</i>	1307

КОЛЛОИДНЫЕ И НАНОРАЗМЕРНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ: XXVI.[#] АЛКИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ СПИРТАМИ ПРИ КАТАЛИЗЕ НАНЕСЕННЫМИ НА γ -Al₂O₃ НАНОЧАСТИЦАМИ НИКЕЛЯ И МЕДИ

© 2023 г. Д. Н. Небыков^{1,*}, А. О. Панов¹, А. В. Разваляева¹, С. Е. Латышова¹, В. М. Мохов¹

¹ Волгоградский государственный технический университет, пр. Ленина 28, Волгоград, 400005 Россия
*e-mail: nervwho@gmail.com

Поступило в редакцию 26 апреля 2023 г.

После доработки 19 июня 2023 г.

Принято к печати 21 июня 2023 г.

Алкилирование аминов спиртами при катализе наночастицами никеля и меди, нанесенными на γ -Al₂O₃, в условиях непрерывного процесса при атмосферном давлении водорода и 180–220°C приводит к образованию алкилированных продуктов с селективностью до 100 %.

Ключевые слова: гетерогенный катализ, никель, медь, алкилирование, амины, спирты

DOI: 10.31857/S0044460X23080012, **EDN:** IWNLUG

Вторичные и третичные амины используются в производстве пестицидов и гербицидов, ПАВ, ускорителей вулканизации, антиоксидантов, ингибиторов коррозии, абсорбентов, экстрагентов, растворителей и др. [2]. Ключевым способом синтеза вторичных или третичных алкилзамещенных аминов является каталитическое алкилирование первичных или вторичных аминов спиртами. Разработка новых эффективных катализаторов для данных процессов является актуальной задачей. При этом особый интерес представляют гетерогенные катализаторы, существенно упрощающие разделение реакционной массы и позволяющие осуществлять алкилирование в непрерывном режиме. Так, применение в качестве катализатора силикагеля при 365–400°C приводит к алкилированию анилина спиртами с конверсией 40–60% и выходами моно- и диалкиланилинов 20–30 и 5–20%

соответственно [3]. При использовании в качестве катализатора CuO, нанесенного на γ -Al₂O₃ или TiO₂, реакция между алифатическими спиртами и аминами протекает при 135°C с использованием четырехкратного избытка алканолов в среде мезитилена в атмосфере аргона в течение 25 ч. Выход продуктов составлял 70–98% [4].

В работе [5] изучен процесс алкилирования анилина и некоторых алифатических аминов алканолами различного строения при катализе Au, нанесенным на различные носители. Найдено, что Au проявляет большую активность по сравнению с нанесенными Pd или Ru. Реакции проводили в интервале 5–96 ч при 120–180°C и 5 атм азота в среде толуола, выход продуктов составлял от 50 (алифатические амины и спирты) до 99% (замещенные анилины и бензиловые спирты). Применение Pt-Sn катализатора при 145°C в среде *o*-ксилола в атмосфере азота в течение 24–48 ч приводит к получению алкиланилинов с выходами 87–95% [6]. Pd, нанесенный на Fe₂O₃, также демонстриру-

[#] Сообщение XXV см. [1].

ет высокую активность в реакции алкилирования аминов спиртами. Выход алкилированных аминов за 12 ч при 140°C в атмосфере аргона достигал 99% [7].

Одностадийное алкилирование α,ω -алкилендиолами диметиламина с образованием дитретичных диаминов с выходами до 90% катализируется коллоидными частицами Cu-Ni, полученными из смешанных стеаратов. Синтез проводился в периодическом режиме при 210°C и 1 атм [8]. Алкилирование аминов спиртами при катализе коллоидными частицами Ni исследовалось и в работе [Попов Ю.В. и др., ЖОХ, 2014, № 5, с. 733]. Синтез катализатора и алкилирование аминов осуществляли в одном реакторе, выходы алифатических и алкилароматических аминов при 160–180°C в течение 6–12 ч составляли 55–90%.

Биметаллические наночастицы Ni-Cu, нанесенные на γ -Al₂O₃, в присутствии основного сокатализатора показывает высокую активность в процессе алкилирования аминов в атмосфере аргона в ксилоле при 160°C в течение 12 ч. Однако при 2.5-кратном избытке спирта и в атмосфере аргона образовывался побочный имин (до 30%), а в атмосфере воздуха выход иминов достигал 60% [10]. Применение металлокомплексных катализаторов для данной реакции описано в обзорной статье [11].

Интересно использование Au (наночастицы 2-3 нм), нанесенного на TiO₂, в катализе реакции алкилирования аминов в проточно-циркуляционной установке [12]. Алкилирование спиртами протекало при 50 атм и 180–200°C в среде толуола в течение 24 ч. Выход продуктов достигал 92%.

В работе [13] авторами была исследована каталитическая активность Cu(CrO₂)₂, полученного при реакции разложения основного аммонийного хромата меди (II), в реакциях восстановительного алкилирования аминов. Реакции проводили при 270–320°C и атмосферном давлении водорода. Выход продуктов достигал 98%. Было доказано, что при повышении температуры активность катализатора увеличивается.

В работе [14] изучена реакция бензилового спирта с анилином при катализе Ag/Al₂O₃. При 120°C и мольном соотношении спирт-амин, равном 2:1, в течение 24 ч конверсия исходного амина

достигала 100%, при этом выход целевого продукта находился в интервале 16–94%. Также в катализате были обнаружены побочные имины, выход которых составлял 6–65%.

Авторами [15] предложен непрерывный способ алкилирования этилендиамина различными спиртами в присутствии катализатора CuO-NiO/ γ -Al₂O₃, полученного методом пропитки носителя нитратами металлов с последующим прокаливанием при 750°C и восстановлением водородом. При проведении процесса при температуре 160°C, давлении водорода 10 атм и мольном соотношении спирт:амин, равном 1:3 для спиртов C₁-C₄ выходы моноалкилированных продуктов составляли 80%.

В работе [16] описан биметаллический катализатор Ni/Cu-MCM-41, приготовленный методом соосаждения с последующим прокаливанием при 540°C. Так, при проведении реакции алкилирования анилина бензиловым спиртом (соотношение 1:1.2, мол.) в запаянной трубке в присутствии *трет*-бутилата калия и толуола в атмосфере аргона. Выход N-бензиланилина при проведении реакции в течение 24 ч при 130°C составил 92%.

В работе [17] описано применение в качестве катализатора наночастиц Ni, нанесенных на CaSiO₃, полученных методом ионного обмена с последующим восстановлением H₂. Был осуществлен синтез N-октиланилина алкилированием анилина 1-октанолом (1.2:1, мол.) в течение 20 ч при 144°C в атмосфере азота в присутствии *о*-ксилола в качестве растворителя. Выход продукта составил 96% при конверсии алканолола 99%.

В статье [18] описано применение никеля Реней W4 в качестве катализатора N-алкилирования. Так, при проведении алкилирования *n*-толуидина бензиловым спиртом (1:4, мол.) в кипящем *о*-ксилоле в течение 24 ч был получен N-бензил-*n*-толуидин с выходом 86%.

Авторами [19] изучено алкилирование анилина метанолом на нанесенном молибденовом катализаторе. Реакцию проводили в микроволновом реакторе периодического действия при 150°C и атмосферном давлении с мольным соотношением анилин:метанол = 1:1. Конверсия анилина составила 60% с селективностью по N-метиланилину 90% за 40 мин.

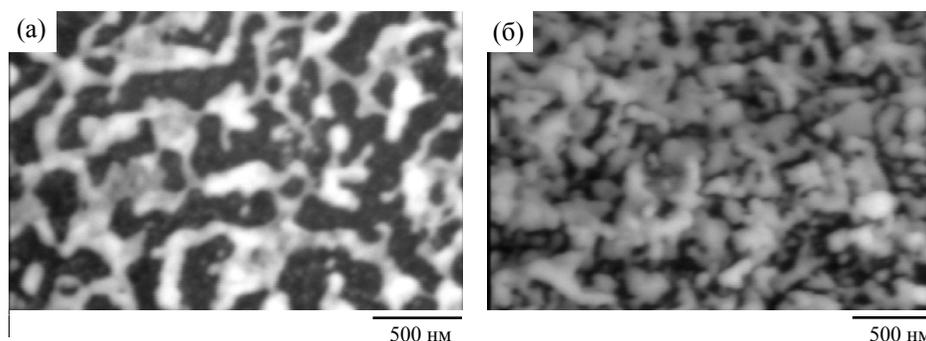


Рис. 1. Изображение СЭМ поверхности катализаторов Cu(m)/Al₂O₃ (а) и Ni(m)/Al₂O₃ (б).

В работе [20] описан Cu-Fe катализатор на основе двойных слоистых гидроксидов для N-алкилирования анилина бензиловым спиртом. В результате проведения реакции в кипящем толуоле под атмосферой азота в течение 24 ч было получено 12% бензилиденанилина и 88% N-бензиланилина.

Описанные способы алкилирования аминов спиртами предполагают проведение процесса либо при повышенных температуре и давлении, либо продолжительное время синтеза, либо применение труднодоступных и дорогостоящих катализаторов, таких как Pt, Pd, Au. Вследствие значительной длительности процессов алкилирования аминов алканами наиболее распространен периодический способ их осуществления. Длительность процесса обусловлена тем, что механизм алкилирования включает в себя три реакции. Сначала осуществляется дегидрирование спирта в альдегид, после этого происходит конденсация альдегида с амином, а затем гидрирование образующегося имина.

Целью данного исследования являлось изучение активности и селективности металлических катализаторов на основе Cu и Ni, нанесенных на γ -Al₂O₃, в непрерывном процессе N-алкилирования аминов спиртами при атмосферном давлении водорода, который является промежуточной стадией процесса восстановительного алкилирования нитрилов и нитроаренов. В качестве алкилируемых аминов выступали анилин (**1а**), 1-гексиламин **1б** и морфолин **1в**, а алкилирующими агентами являлись *n*-пропанол **2а**, изопропанол **2б**, *n*-бутанол **2в** и изобутанол **2г**.

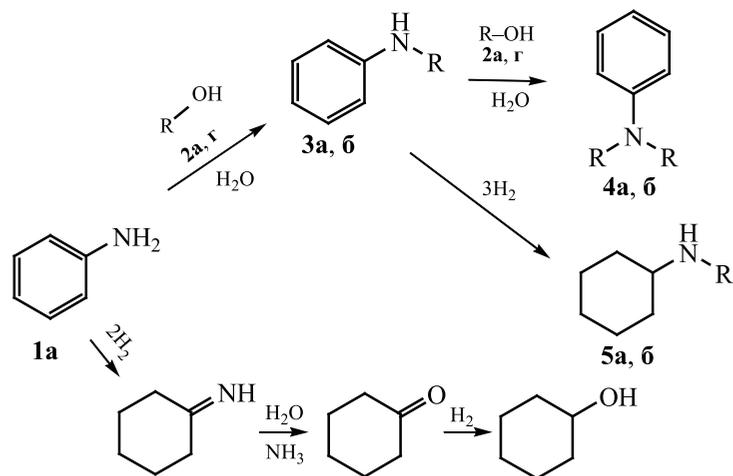
Катализаторы получали модифицированным методом нанесения-осаждения с применением в качестве осадителя карбамида, а в качестве модификаторов – борной кислоты и тетранатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (4Na-ЭДТА). Катализатор Cu(m)/Al₂O₃ восстанавливали перед применением тетрагидридоборатом натрия NaBH₄, Ni(m)/Al₂O₃ – смесью NaBH₄ и гидразинмоногидрата. Восстановление проводили в воде при 90°C.

По данным РФЭ анализа, катализатор Cu(m)/Al₂O₃ содержит 3.13 мас% меди, а Ni(m)/Al₂O₃ – 3.59% никеля. Анализ изображений сканирующей электронной микроскопии катализатора Cu(m)/Al₂O₃ (рис. 1а) показал, что поверхность носителя равномерно покрыта наночастицами меди размером 100–120 нм, соединенными металлическими мостиками шириной 40–50 нм. Поверхность катализатора Ni(m)/Al₂O₃ (рис. 1б) покрыта наночастицами никеля размером 60–120 нм, причем многие частицы также соединены мостиками.

Изучение активности и селективности данных образцов катализаторов в реакции алкилирования аминов **1а–в** алканами **2а–г** осуществляли на проточной каталитической установке с неподвижным слоем катализатора в интервале температур 160–240°C в атмосфере водорода (схема 1).

Качественный и количественный анализ реакционной смеси показал, что на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ алкилирование амина **1а** спиртами **2а, г** протекает по последовательной схеме, при этом преимущественными продуктами являются моно-N-алкиланилины **3а, б**, несмотря на избыток

Схема 1.



R = Pr (**2b**, **3a**, **4a**), *i*-Bu (**2g**, **3b**, **4b**, **5**).

алкилирующего спирта. Так, в случае алкилирования амина **1a** спиртом **2a** конверсия анилина возрастает при повышении температуры, однако при этом также увеличивается выход продукта последовательного алкилирования – ди-*n*-пропиланилина (**4a**) до 7%. Увеличение удельного расхода водорода при 220°C позволяет полностью подавить его образование, что может быть связано с увеличением удельного расхода сырьевой смеси и уменьшением времени его контакта с катализатором.

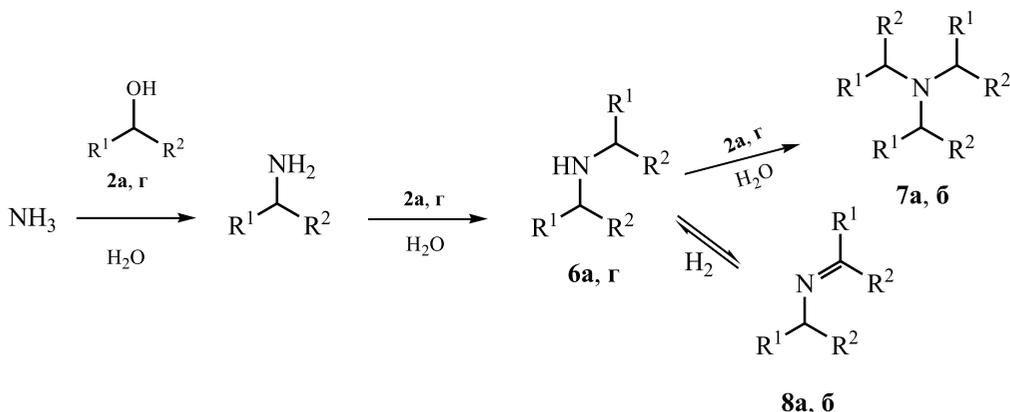
При алкилировании амина **1a** изобутанолом **2g** реакция протекает уже при 180°C с образованием изобутиланилина **3b** с селективностью 100% при конверсии анилина 93%. При повышении температуры до 200°C наблюдается количественный выход целевого продукта **3b**, дальнейшее ее повышение ведет к образованию небольшого количества диизобутиланилина **4b**. При этом изменение удельного расхода водорода практически не оказывает влияние на селективность данной реакции по амину **3b**.

В присутствии катализатора Ni(м)/Al₂O₃ алкилирование амина **1a** сопровождается побочными реакциями. Так, наблюдается гидрирование ароматического кольца в целевых алкиланилинах **3a**, **б** с образованием алкилциклогексиламинов **5a**, **б**, выход которых достигал 28%. Также протека-

ет восстановительное дезаминирование анилина образующейся по реакции алкилирования водой с образованием циклогексанона и циклогексанола (схема 1). Эти побочные процессы удается частично подавить уменьшением удельного расхода водорода, что позволяет увеличить выход целевых аминов **3a**, **б** до 86–89%. Выделяющийся при этом аммиак в условиях процесса алкилируется избытком спирта с образованием соответствующих вторичных и третичных аминов с выходом до 100% в пересчете на выделившийся аммиак (схема 2). В случае стерически затрудненного спирта **2g** происходит образование только диизобутиламина **6g** и соответствующего ему имина **8b** (с выходом до 20%).

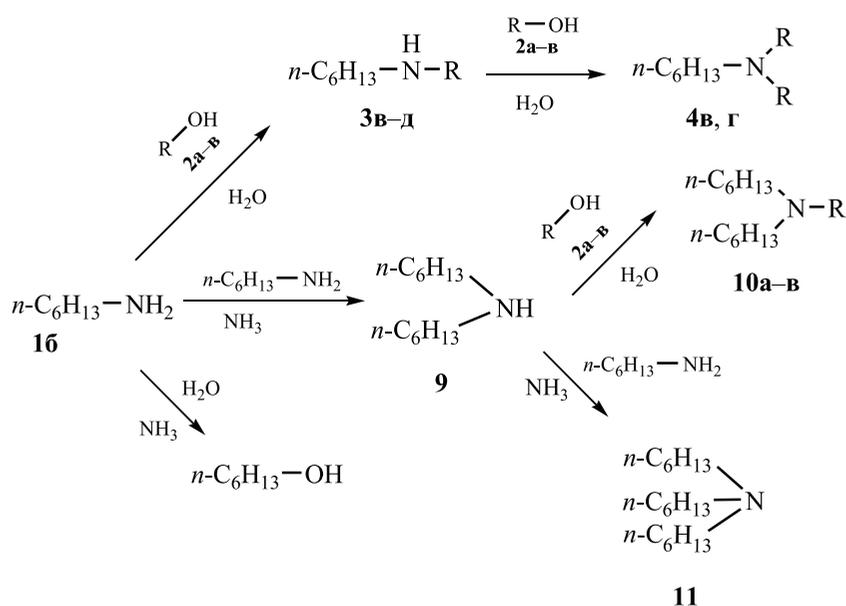
В случае реакции алкилирования *n*-гексиланилина **1b** спиртами на катализаторах Ni(м)/Al₂O₃ и Cu(м)/Al₂O₃ процесс осложняется существенным вкладом реакции диспропорционирования исходного амина с образованием ди- (**9**) и три-*n*-гексиланилина (**11**), протекающей несмотря на 3-кратный избыток алкилирующего спирта. Продукты диспропорционирования способны вступать в дальнейшие превращения. Так, амин **9** в условиях процесса алкилируется алканолами **2a**, **в** с образованием триалкиламинов **10в**, **г** с выходом до 30% (схема 3). При температуре выше 200°C наблюда-

Схема 2.



$R^1 = H, R^2 = Et$ (**2a, 6a, 7a**), $R^1 = R^2 = Me$ (**2б, 6б, 8a**), $R^1 = H, R^2 = Pr$ (**2в, 6в, 7б**), $R^1 = H, R^2 = i-Pr$ (**2г, 6г, 8б**).

Схема 3.



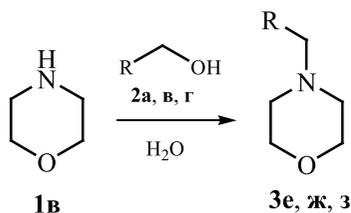
$R = Pr$ (**2a, 3в, 4в, 10a**), $i-Pr$ (**2б, 3б, 10б**), Bu (**2в, 3д, 4г, 10в**).

ется образование 1-гексанола при взаимодействии исходного амина **16** с выделяющейся водой. Также в реакционной смеси обнаруживаются продукты алкилирования аммиака спиртами, состав которых зависит от строения алкилирующего спирта. Так, стерически затрудненный спирт **2б** образует наряду с диизопропиламинем **6б** (выход до 100% в пересчете на выделившийся аммиак) изопропили-

денизопропиламин **8a** с выходом до 35%. В случае использования спиртов **2б, г** образуются соответствующие вторичные **6a, в** и третичные амины **7a, б** с общим выходом до 76%.

Применение $Cu(m)/Al_2O_3$ при алкилировании спиртами линейного строения **2a, в**, образующих при моно-N-алкилировании стерически незатрудненные амины, приводит к их дальнейшему алки-

Схема 4.



R = Pr (2a, 3e), Bu (2b, 3ж), *i*-Bu (2г, 3з).

лированию второй молекулой спирта с образованием соответствующего N,N-диалкилгексиламина 4a–в с выходами до 36%. Однако в случае спирта 2б основным продуктом остается монозамещенный амин 3в (выход до 82%). Обнаружено, что содержание побочных продуктов в реакционной смеси возрастает с ростом температуры и незначительно зависит от удельного расхода водорода.

В свою очередь, процесс алкилирования морфолина 1в алканами 2а, в, г на катализаторах Cu(м)/Al₂O₃ и Ni(м)/Al₂O₃ протекает с образованием соответствующих N-алкилморфолинов (схема 4). Выходы продуктов алкилирования возрастают с увеличением температуры. При алкилировании изобутанолом выход продукта 3з оказывается ниже, чем амина 3ж, что может быть связано со стерическими затруднениями, препятствующими протеканию реакции. Никелевый катализатор в данном случае демонстрирует более высокую эффективность в реакции алкилирования *n*-бутанолом, например, при 200°C достигается выход амина 3ж 94%.

В процессе алкилирования амина 1в, как при использовании Cu(м)/Al₂O₃, так и для Ni(м)/Al₂O₃ наблюдается протекание побочных процессов, связанных с деструкцией морфолинового цикла и образованием труднодесорбируемых продуктов на поверхности катализатора при температурах выше 200°C для никелевого и 220°C – для медного катализатора. Протекание процессов, происходящих с выделением аммиака подтверждается наличием продуктов его алкилирования – вторичных и третичных аминов в реакционной смеси (до 5 мас%).

Таким образом, применение в качестве катализаторов наночастиц никеля или меди, нанесенных

на γ -Al₂O₃ в процессах алкилирования аминов спиртами в непрерывном режиме позволяет получать целевые продукты с высокими выходами и селективностью (до 100%) при температурах 180–220°C и атмосферном давлении водорода. При проведении процесса ниже 180°C резко снижается конверсия, а выше 220°C – селективность, из-за увеличения доли побочных реакций. Катализаторы проявили высокую стабильность и не теряли активности не менее 30 ч непрерывной работы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хромато-масс-спектральный анализ выполнен на приборе Хроматэк-Кристалл 5000 225238 (ЭУ, 70ЭВ). Количественный ГЖХ-анализ реакционной массы проводили на хроматографе Кристаллюкс-4000М (t_n 100–210°C, $t_{исп}$ 250°C, полярная колонка НР-5, l 50 м, d 0.32 мм, газ-носитель – азот, детектор – ПИД, $t_{ПИД}$ 250°C, растворитель – этанол). Определение содержания Cu и Ni в образцах катализаторов выполнено методом рентгенофлуоресцентного анализа на приборе Shimadzu EDX-8000 (рентгеновская трубка с родиевым анодом, Rh-K _{α}); неразрушающий количественный анализ проведен в вакууме, материал дна кюветы – полипропилен. Изображения сканирующей электронной микроскопии получены на приборе FEI Versa 3D DualBeam (10 мм, детектор вторичных электронов ETD, детектор отраженных электронов CBS, метод элементного анализа – EDS).

Методика получения катализаторов.

Катализатор Cu(м)/Al₂O₃. К навеске носителя (γ -Al₂O₃, ГОСТ 8136-85, фракция 1.0–1.5 мм, 5 г) добавляли 40 мл водного раствора, содержащего 3 г (NH₂)₂CO и 0.1 г H₃BO₃. Полученный раствор выдерживали при 90°C в течение 30 мин. Отдельно готовили 10 мл водный раствор, содержащий 0.3 г CuCl₂·2H₂O и 0.1 г 4Na-ЭДТА, который добавляли к носителю и выдерживали при 90°C до исчезновения окраски. Восстановление полученного катализатора проводили водным раствором NaBH₄ (3 порции по 0.3 г в 10 мл воды) при 90°C в течение 1 ч. Катализатор после промывки дистиллированной водой загружали в реактор во влажном виде, сверху засыпали инертный носитель (насадка из кварцевого стекла такой же фракции) слоем толщиной 10 мм, и осушали в токе водорода при 220°C в течение 2 ч.

Катализатор Ni(m)/Al₂O₃. К навеске носителя (γ -Al₂O₃, ГОСТ 8136-85, фракция 1.0–1.5 мм, 5 г) добавляли 40 мл водного раствора, содержащего 3 г (NH₂)₂CO и 0.1 г H₃BO₃. Полученный раствор выдерживали при температуре 90°C в течение 30 мин. Отдельно подготавливали 10 мл водный раствор, содержащий 0.42 г NiCl₂·6H₂O и 0.1 г 4Na-ЭДТА, который добавляли к носителю и выдерживали при 90°C до исчезновения окраски. Восстановление полученного катализаторов проводилось смесью водного раствора NaBH₄ (3 порции по 0.3 г в 10 мл воды) и 5 мл N₂H₄·H₂O при 90°C в течение 1 ч. Катализатор после промывки дистиллированной водой загружали в реактор во влажном виде, сверху засыпали инертный носитель (насадка из кварцевого стекла аналогичной фракции) слоем толщиной 10 мм, и осушали в токе водорода при 300°C в течение 2 ч.

Общая методика алкилирования. Реакцию проводили в реакторе вытеснения при атмосферном давлении и температурах 160–240°C. Лабораторный реактор представляет собой трубку из стали 12X18Н10Т с внутренним диаметром 9 мм и высотой зоны нагрева 50 мм, помещенный в электрическую печь. В средней части реактора размещается слой катализатора массой 5 г, до и после которого находится инертный наполнитель (кварцевая насадка). При различных температурах дозировали смесь амина **1а–в** и алканолола **2а–г** при мольном соотношении 1:3 и устанавливали необходимый расход водорода для поддержания активности катализатора и гидрирования промежуточных иминов. Удельная скорость подачи жидкой смеси – 1.8 мл/ч. Расход водорода – 0.1–3 л/ч.

N-1-Пропиланилин (3а). *а.* На катализатор Ni(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 0.1 л/ч и смесь амина **1а** и спирта **2а** с расходом 1.8 мл/ч при 180°C. Конверсия амина **1а** – 93%, выход амина **3а** – 82%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 137 (3.5) [*M* + 2]⁺, 136 (40) [*M* + 1]⁺, 135 (41) [*M*]⁺, 107 (7), 106 (100), 104 (4), 79 (14), 77 (19), 65 (4), 51(9), 50 (6), 44 (1). Выход циклогексанона – 4%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 99 (100) [*M* + 1]⁺, 98 (74) [*M*]⁺, 97 (21), 96 (5), 83 (5), 81 (11), 69 (21), 55 (62), 41 (5). Выход циклогексанола – 4%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 100 (2) [*M*]⁺, 99 (22) [*M* – 1]⁺, 84 (6), 83 (100), 82 (28), 81 (20), 67 (51), 57 (5). Выход амина **4а** – 2%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 178 (2) [*M* + 1]⁺, 177 (20)

[*M*]⁺, 149 (6.2), 148 (23.3), 118 (3.4), 107 (7.9), 106 (100), 79 (12.0), 77 (17.2), 65 (3.8), 50.9 (7), 50 (4.0). Выход амина **5а** – 1%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 143 (10) [*M* + 2]⁺, 142 (100) [*M* + 1]⁺, 101 (6), 100 (88), 58 (59), 44 (8), 42 (5), 41 (5). Выход ди-*n*-пропиламина в пересчете на выделившийся аммиак – 57%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 102 (1) [*M* + 1]⁺, 101 (13) [*M*]⁺, 100 (2), 72 (100) 58 (8), 40 (11), 30 (41). Выход три-*n*-пропиламина **7а** в пересчете на выделившийся аммиак – 42%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 144 (1) [*M* + 1]⁺, 143 (8) [*M*]⁺, 114 (100), 86 (16), 72 (56) 43 (11), 30 (7).

б. Аналогично, на катализаторе Ni(m)/Al₂O₃ при 200°C и расходе водорода 0.1 л/ч конверсия амина **1а** – 97%, выход амина **3а** – 86%, амина **4а** – 1%, циклогексанона – 6%, циклогексанола – 3%, ди-*n*-пропиламина в пересчете на выделившийся аммиак – 41%, три-*n*-пропиламина **7а** в пересчете на выделившийся аммиак – 64%.

в. На катализатор Cu(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 3 л/ч и смесь анилина **1а** с 1-пропанолом **2а** с расходом 1.8 мл/ч при 200°C. Конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3а** – 96.5%, выход по амину **4а** – 3.5%.

г. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3а** – 93%, выход амина **4а** – 7%.

д. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 4 л/ч конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3а** – 100%.

е. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1а** – 42%, выход амина **3а** – 42%.

N-Изобутиланилин (3б). *а.* На катализатор Ni(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 0.5 л/ч и смесь анилина **1а** и изобутанола **2б** с расходом 1.8 мл/ч при 160°C. Конверсия амина **1а** – 11%, выход амина **3б** – 8%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 151 (10) [*M* + 2]⁺, 150 (100) [*M* + 1]⁺, 149 (51) [*M*]⁺, 107 (6), 106 (75). Выход циклогексанона – 1%, амина **5б** – 2%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 157 (6) [*M* + 2]⁺, 156 (54) [*M* + 1]⁺, 154 (4) [*M* – 1]⁺, 112 (100), 84 (14), 70 (15), 56 (12), 43 (19), 41 (22). Выход диизобутиламина в пересчете на выделившийся аммиак – 100%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 130 (12) [*M* + 1]⁺, 129 (3) [*M*]⁺, 127 (1), 101 (29), 100 (75), 87 (22), 74

(100), 73 (19), 72 (38), 58 (10), 57 (26), 56 (23), 55 (37), 46 (39), 43 (19), 41 (40).

б. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 0.5 л/ч конверсия **1а** – 71%, выход амина **3б** – 56%, циклогексанона – 7%, циклогексанола – 1%, амина **5б** – 6%, диизобутиламина **6г** в пересчете на выделившийся аммиак – 72%.

в. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1а** – 91%, выход амина **3б** – 40%, амина **4б** – 2%, циклогексанона – 21%, амина **5б** – 28%, диизобутиламина **6г** в пересчете на выделившийся аммиак – 100%.

г. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 200°C и расходе водорода 0.5 л/ч конверсия амина **1а** – 89%, выход амина **3б** – 76%, циклогексанона – 8%, циклогексанола – 2%, амина **5б** – 3%, диизобутиламина **6г** в пересчете на выделившийся аммиак – 80%. Выход N-изобутилденизобутиламина **8б** в пересчете на выделившийся аммиак – 20%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 128 (13) [*M* + 1]⁺, 127 (4) [*M*]⁺, 112 (8), 84(100), 82 (8), 70 (10), 67 (11), 57 (46), 56 (38), 55 (15), 42 (23), 41 (43), 40 (4).

д. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 0.5 л/ч конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3б** – 89%, циклогексанона – 5%, циклогексанола – 5%, амина **5б** – 1%, диизобутиламина **6г** в пересчете на выделившийся аммиак – 84%, N-изобутилденизобутиламина **8б** в пересчете на выделившийся аммиак – 16%.

е. На катализатор Cu(м)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 3 л/ч и смесь анилина **1а** с изобутанолом **2б** с расходом 1.8 мл/ч при 200°C. Конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3б** – 100%.

ж. Аналогично, на катализаторе Cu(м)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1а** – 93%, выход амина **3б** – 93%.

з. Аналогично, на катализаторе Cu(м)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1а** – 100%, выход амина **3б** – 99%, амина **4б** – 1%.

1-Пропил-N-гексиламин (3в). а. На катализатор Cu(м)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 1 л/ч и смесь 1-гексиламина **1б** с 1-пропанолом **2а** с расходом 1.8 мл/ч при 220°C. Конверсия амина **1б** – 100%, селективность по амину **3в** – 14%. Масс-

спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 144 (2) [*M* + 1]⁺, 143 (5) [*M*]⁺, 114 (34), 84 (2), 72 (100), 56 (10), 44 (50), 41 (24), 30 (32). Выход 1-гексанола – 18%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 101 (0.1) [*M* – 1]⁺, 84 (9), 83 (2), 70 (3), 69 (33), 57 (9), 56 (100), 55 (44), 43 (61), 42 (62), 41 (74), 39 (20), 31 (34), 29 (28), 27 (26). Выход амина **4в** – 36%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 187 (0.1) [*M* + 2]⁺, 186 (2) [*M* + 1]⁺, 185 (12) [*M*]⁺, 157 (13), 156 (100), 126 (2), 115 (11), 114 (99), 98 (8), 87 (5), 86 (82), 84 (13), 72 (20), 70 (6), 58 (6), 57 (4), 56 (3), 55 (4), 44 (10), 43 (29), 42 (16), 41 (27), 30 (11), 29 (8), 28 (6), 27 (11). Выход амина **10а** – 30%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 229 (0.1) [*M* + 2]⁺, 228 [*M* + 1]⁺ (2), 227 [*M*]⁺ (11), 226 (3), 199 (7), 198 (39), 157 (13), 156 (100), 128 (15), 98 (8), 86 (38), 84 (8), 72 (7), 58 (7), 44 (7), 43 (19), 42 (9), 29 (8). Выход три-*n*-гексиламина **11** – 2%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 271 (2) [*M* + 2]⁺, 270 (9) [*M* + 1]⁺, 269 (4) [*M*]⁺, 198 (100), 184 (3), 123 (33), 98 (5), 84 (4), 58 (10), 43 (19). Выход ди-*n*-пропиламина **6а** в пересчете на выделившийся аммиак – 73%, три-*n*-пропиламина **7а** в пересчете на выделившийся аммиак – 27%.

б. Аналогично, на катализаторе Cu(м)/Al₂O₃ при 240°C конверсия амина **1б** – 100%, селективность по амину **3в** – 10%. Выход 1-гексанола – 22%, амина **4в** – 44%, амина **10а** – 24%, ди-*n*-пропиламина **6а** в пересчете на выделившийся аммиак – 50%, три-*n*-пропиламина **7а** в пересчете на выделившийся аммиак – 50%.

Изопропил-1-гексиламин (3г). а. На катализатор Ni(м)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 0.1 л/ч и смесь *n*-гексиламина **1б** с изопропанолом **2б** с расходом 1.8 мл/ч при 180°C. Конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 15.5%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 144 (17) [*M* + 1]⁺, 143 (23) [*M*]⁺, 72 (100), 44 (35), 30 (60). Выход амина **10б** – 10%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.}, %): 228 (3) [*M* + 1]⁺, 227 [*M*]⁺ (1), 212 (25), 157 (11), 156 (100), 86 (51), 44 (22). Выход три-*n*-гексиламина – 74.5%.

б. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 1 л/ч конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 36%, ди-1-гексиламина – 25%, амина **10б** – 7%, три-1-гексиламина **11** – 28%.

в. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина

1б – 100%, выход амина **3г** – 47%, гексанола – 1%, ди-1-гексиламина – 29%, амина **10б** – 6%, три-1-гексиламина **11** – 14%. Выход диизопропиламина **6б** в пересчете на выделившийся аммиак – 1%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 102 (2) $[M + 1]^+$, 101 (11) $[M]^+$, 100 (4), 87 (5), 86 (64), 70 (7), 58 (22), 45 (5), 44 (100), 43 (17), 42 (17), 39 (8), 30 (4), 27 (9). Выход N-изопропилиденизопропиламина **8а** в пересчете на выделившийся аммиак – 1%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 100 (2) $[M + 1]^+$, 99 (22) $[M]^+$, 98 (7), 85 (5), 84 (66), 68 (4), 58 (4), 44 (8), 43 (21), 42 (100), 41 (26), 39 (17), 29(2), 27 (9).

з. Аналогично, на катализаторе Ni(m)/Al₂O₃ при 200°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия **1б** – 100%, выход амина **3г** – 63%, гексанола – 15%, ди-*n*-гексиламина **9** – 6%, амина **10б** – 6%, три-*n*-гексиламина – 13%, диизопропиламина **6б** в пересчете на выделившийся аммиак – 13%, N-изопропилиденизопропиламина **8а** в пересчете на выделившийся аммиак – 10%.

д. Аналогично, на катализаторе Ni(m)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 76%, гексанола – 4%, ди-1-гексиламина **9** – 6%, амина **10б** – 6%, три-*n*-гексиламина **11** – 9%, диизопропиламина **6б** в пересчете на выделившийся аммиак – 50%, N-изопропилиденизопропиламина **8а** в пересчете на выделившийся аммиак – 35%.

е. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 78%, гексанола – 7%, ди-*n*-гексиламина **9** – 4%, амина **10б** – 8%, три-1-гексиламина **11** – 3%, диизопропиламина **6б** в пересчете на выделившийся аммиак – 97%, N-изопропилиденизопропиламина **8а** в пересчете на выделившийся аммиак – 3%.

ж. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 240°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 82%, гексанола – 3%, амина **7б** – 11%, три-1-гексиламина **11** – 5%, диизопропиламина **6б** в пересчете на выделившийся аммиак – 100%.

1-Бутил-1-гексиламин (3д). а. На катализатор Ni(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 1 л/ч и смесь 1-гексиламина **1б** с 1-бутанолом **2в** с расходом 1.8 мл/ч при 160°C. Конверсия амина **1б** – 87%, выход амина **3д** – 12%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %):

158 (4) $[M + 1]^+$, 157 (23) $[M]^+$, 156 (3), 114 (55), 86 (100), 57 (16), 41 (76), 29 (25). Выход ди-*n*-гексиламина **9** – 62%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (1) $[M + 1]^+$, 185 (9) $[M]^+$, 184 (1), 114 (100), 84 (4), 70 (6), 56 (8), 44 (66), 41 (17), 30 (16). Выход амина **4г** – 1%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (3) $[M + 1]^+$, 213 $[M]^+$ (15), 121 (3), 171 (14), 170 (100), 142 (78), 128 (12), 100 (47), 58 (14), 44 (16), 41 (22), 29 (17). Выход амина **10в** – 7%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 242 (1) $[M + 1]^+$, 241 (14) $[M]^+$, 198 (56), 170 (100), 128 (24), 100 (19), 84 (6), 58 (18), 43 (20), 29 (9). Выход три-*n*-гексиламина **11** – 5%.

б. Аналогично, на катализаторе Ni(m)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 1 л/ч конверсия амина **1б** – 98%, выход амина **3г** – 35%, ди-1-гексиламина – 31%, амина **4г** – 1%, амина **10в** – 11%, три-1-гексиламина **11** – 15%. Выход ди-*n*-бутиламина **6в** в пересчете на выделившийся аммиак – 43%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 131 (2) $[M + 2]^+$, 130 (15) $[M + 1]^+$, 129 (2) $[M]^+$, 100 (8), 86 (100), 70 (15), 57(33), 44 (20), 43 (20), 41 (34).

в. Аналогично, на катализаторе Cu(m)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1б** – 100%, выход амина **3г** – 3%, 1-гексанола – 37%, амина **4г** – 43%, амина **10в** – 17%, ди-*n*-бутиламина в пересчете на выделившийся аммиак – 24%. Выход три-*n*-бутиламина в пересчете на выделившийся аммиак – 76%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (2) $[M]^+$, 142 (100), 100 (75), 58 (55), 44 (11), 41 (8).

1-Пропилморфолин (3е). На катализатор Ni(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 3 л/ч и смесь морфолина **1в** с 1-пропанолом **1а** с расходом 1.8 мл/ч при 200°C. Конверсия амина **1в** – 74%, выход *n*-пропилморфолина – 74%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 131 (3) $[M + 2]^+$, 130 (37) $[M + 1]^+$, 129 (7) $[M]^+$, 128 (9), 100 (100), 84 (2), 72 (6), 70 (18), 56 (6), 42 (2).

1-Бутилморфолин (3ж). а. На катализатор Ni(m)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 3 л/ч и смесь морфолина **1в** и 1-бутанола **2в** с расходом 1.8 мл/ч при 160°C. Конверсия амина **1в** – 35%, выход амина **3ж** – 35%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 144 (10) $[M + 1]^+$, 143 (3) $[M]^+$, 100 (100), 70 (16).

б. Аналогично, на катализаторе Ni(m)/Al₂O₃ при 180°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1в** – 64%, выход амина **3ж** – 64%.

в. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 200°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1в** – 94%, выход амина **3ж** – 94%.

1-Изобутилморфолин (3з). а. На катализатор Cu(м)/Al₂O₃ подавали водород с расходом 3 л/ч и смесь морфолина **1в** с изобутанолом **2г** с расходом 1.8 мл/ч при 200°C. Конверсия амина **1в** – 5%, выход амина **3з** – 5%. Масс-спектр, *m/e* (*I*_{отн.} %): 144 (1) [*M* + 1]⁺, 143 (6) [*M*]⁺, 142 (1), 100 (100), 70 (13), 56 (21), 42 (29).

б. Аналогично, на катализаторе Ni(м)/Al₂O₃ при 220°C и расходе водорода 3 л/ч конверсия амина **1в** – 14%, выход амина **3з** – 14%.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Небыков Денис Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5338-8569>

Разваляева Анастасия Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6305-3051>

Латышова Снежана Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2496-3242>

Мохов Владимир Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2984-1877>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Хромато-масс-спектрометрический анализ, сканирующая электронная микроскопия и элементный анализ катализаторов методом РФЭ выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования» Волгоградского государственного технологического университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00242).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Небыков Д.Н., Разваляева А.В., Панов А.О., Латышова С.Е., Мохов В.М. // ЖОХ. 2023. Т. 93. Вып. 3. С. 331; *Nebykov D.N., Razvalyaeva A.V., Panov A.O., Latyshova S.E., Mokhov V.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 3. P. 457. doi 10.1134/S1070363223030015
2. *Baiker A., Kijenski J.* // Catal. Rev. 1985. Vol. 27. N 4. P. 653. doi 10.1080/01614948508064235
3. *Brown A.B., Reid E.E.* // J. Am. Chem. Soc. 1924. Vol. 46. N 8. P. 1836. doi 10.1021/ja01673a011
4. *He J., Yamaguchi K., Mizuno N.* // Chem. Lett. 2010. Vol. 39. N 11. P. 1182. doi 10.1002/chin.201112065
5. *He L., Lou X.-B., Ni J., Liu Y.-M., Cao Y., He H.-Y., Fan K.-N.* // Chem. Eur. J. 2010. Vol. 16. N 47. P. 13965. doi 10.1002/chem.201001848
6. *He W., Wang L., Sun C., Wu K., He S., Chen J., Wu P., Yu Z.* // Chem. Eur. J. 2011. Vol. 17. N 47. P. 13308. doi 10.1002/chem.201101725
7. *Zhang Y., Qi X., Cui X., Shi F., Deng Y.* // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 12. P. 1334. doi 10.1016/j.tetlet.2011.01.059
8. *Imabeppu M., Kiyoga K., Okamura S., Shoho H., Kimura H.* // Catal. Commun. 2009. Vol. 10. N 6. P. 753. doi 10.1016/j.catcom.2008.10.046
9. *Понов Ю.В., Мохов В.М., Танкабекян Н.А.* // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 5. С. 733; *Popov Yu.V., Mokhov V.M., Tankabekyan N.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 5. P. 826. doi 10.1134/S1070363214050065
10. *Sun J., Jin X., Zhang F., Hu W., Liu J., Li R.* // Catal. Commun. 2012. N 24. P. 30. doi 10.1016/j.catcom.2012.03.010
11. *Bahn S., Imm S., Neubert L., Zhang M., Neumann H., Beller M.* // ChemCatChem. 2011. Vol. 3. N 12. P. 1853. doi 10.1002/cctc.201100255
12. *Zotova N., Roberts F.J., Kelsall G.H., Jessiman A.S., Hellgardt K., Hii K.K.* // Green Chem. 2012. Vol. 14. N 1. P. 226. doi 10.1039/C1GC16118K
13. *Hanic F., Plesch G., Dolezel P., Oveckov J.* // React. Kinet. Catal. Lett. 1986. Vol. 32. N 2. P. 393. doi 10.1007/BF02068341
14. *Shimizu K., Nishimura M., Satsuma A.* // ChemCatChem. 2009. Vol. 1. N 4. P. 497. doi 10.1002/cctc.200900209
15. *Huang J.M., Xu L.F., Qian C., Chen X.Z.* // Chem. Pap. 2012. Vol. 66. N 4. P. 304. doi 10.2478/s11696-012-0140-8
16. *Nasresfahani Z., Kassae M.Z.* // Appl Organomet Chem. 2020. P. e6032. doi 10.1002/aoc.6032.
17. *Shimizu K., Kanno S., Kon K., Hakim Siddiki S.M.A., Tanaka H., Sakata Y.* // Catal Today. 2014. Vol. 232. P. 134. doi 10.1016/j.cattod.2013.09.002
18. *Mehta A., Thaker A., Londhe V., Nandan S.R.* // Appl. Catal. (A). 2014. Vol. 478. P. 241. doi 10.1016/j.apcata.2014.04.009
19. *Bhatkar A., Mane S., Mekala S.P., Gogoi P., Mohapatra G., Ramakrishnan A., Marimuthu P., Thirumalaiswamy R.* // Catal. Commun. 2022. Vol. 168. P. 106464. doi 10.1016/j.catcom.2022.106464
20. *Putro W. S., Hara T., Ichikuni N., Shimazu S.* // Appl. Catal. (A). 2020. Vol. 602. P. 117519. doi 10.1016/j.apcata.2020.117519

Colloidal and Nanosized Catalysts in Organic Synthesis. XXVI. Amines Alkylation with Alcohols Catalyzed by γ -Al₂O₃-Supported Nickel and Copper Nanoparticles

D. N. Nebykov^{a,*}, A. V. Razvalyaeva^a, A. O. Panov^a, S. E. Latyshova^a, and V. M. Mokhov^a

^a *Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia*

**e-mail: nervwho@gmail.com*

Received April 26, 2023; revised June 19, 2023; accepted June 21, 2023

Amines alkylation with alcohols catalyzed by γ -Al₂O₃-supported nickel and copper nanoparticles under continuous process conditions at atmospheric hydrogen pressure and 180–220°C leads to the formation of alkylated products with selectivity up to 100%.

Keywords: heterogeneous catalysis, nickel, copper, alkylation, amines, alcohols

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-(1-АРИЛ-3-ОКСО-2-АЗАСПИРО[3.5]НОНАН-2-ИЛ)- БЕНЗАМИДОВ

© 2023 г. Е. А. Никифорова^{1,*}, Р. Р. Махмудов^{1,2}, Д. П. Зверев¹, М. В. Дмитриев¹,
С. Н. Шуров¹, **Н. Ф. Кириллов¹**

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

² Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, 614045 Россия
*e-mail: vikro@ya.ru

Поступило в редакцию 22 мая 2023 г.

После доработки 10 июля 2023 г.

Принято к печати 20 июля 2023 г.

Реактив Реформатского, полученный из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, взаимодействует с N'-(арилметилен)бензогидразидами, образуя в результате внутримолекулярной циклизации первоначальных продуктов присоединения N-(1-арил-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамиды. Структура полученных соединений доказана методом рентгеноструктурного анализа. В случае N'-[(4-метилфенил)метилен]бензогидразида выделен преимущественно не подвергшийся циклизации продукт присоединения по двойной связи углерод–азот. Полученные спироазетидин-2-оны проявляют антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: реакция Реформатского, алициклические реактивы Реформатского, азетидион, бензоилгидразид, арилметиленгидразид, антиноцицептивная активность

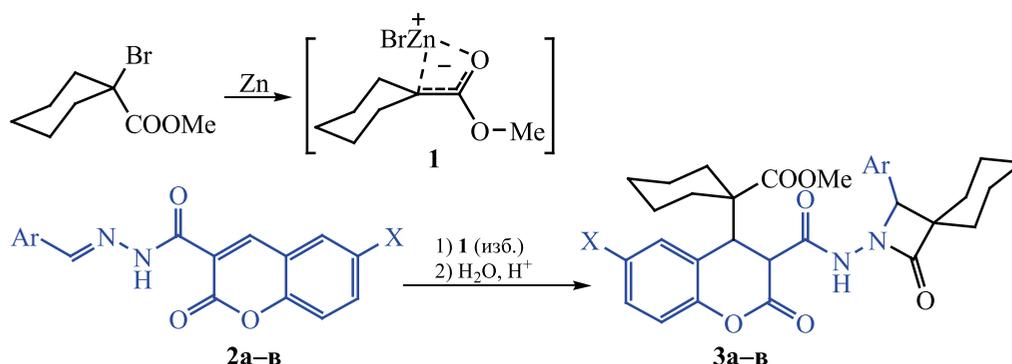
DOI: 10.31857/S0044460X23080024, **EDN:** IXAPHM

При взаимодействии реактивов Реформатского с иминами могут образовываться сложные эфиры β-аминокислот или азетидин-2-оны (β-лактамы), являющиеся продуктом внутримолекулярной циклизации первоначальных аддуктов цинкорганического реагента и основания Шиффа [1–5]. Протекание циклизации продуктов присоединения может зависеть от стерической загруженности как реактива Реформатского, так и основания Шиффа, а также условий проведения синтеза, в частности, природы растворителя и температуры [1, 2, 6, 7]. Алициклические реактивы Реформатского взаимодействуют с азометинами по двойным связям углерод–азот с образованием

спиро-β-лактамов, обладающих анальгетической активностью [8, 9], однако было зафиксировано и образование β-аминоэфира [10]. Известны примеры проявления спиро-β-лактамами и иных видов биологической активности: противомаларийной [11], антимикробной [12], противовоспалительной [13], а также умеренной цитотоксичности в отношении клеточных линий HepG2 (клетки гепатомы человека) [13] и A549 (аденокарцинома легкого человека) [14].

Реактив Реформатского **1**, полученный из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, взаимодействует с арилметиленгидразидами 2-оксохромен-3-карбоновых

Схема 1.



X = H, Ar = 4-ClC₆H₄ (**a**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**б**); X = Br, Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃ (**в**).

кислот **2**, образуя в случае 4-хлорфенильного или 2,4-дихлорфенильного заместителей соответствующие замещенные спироазетидин-2-оны **3**, обладающие аналгетической активностью (схема 1) [15].

Взаимодействием алициклических реактивов Реформатского с бензоилгидразонами 4-бром- и 4-хлорбензойного альдегидов при кипячении в смеси бензол–диэтиловый эфир–ГМФТА (5:5:1) в течение 2 ч ранее были синтезированы соответствующие спироазетидин-2-оны, однако биологическая активность данных соединений не была изучена [16].

С целью получения новых потенциально биологически активных соединений нами проведено взаимодействие ряда бензоилгидразонов ароматических альдегидов [N'-(арилметилен)бензогидразидов] **4а–п** с метиловым эфиром 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинком. В качестве растворителя использована смесь толуол–ГМФТА (10:1), время реакции увеличено до 4 ч. Необходимость добавления ГМФТА обусловлена малой растворимостью в толуоле, даже при температуре кипения, промежуточно образующихся циклогексанкарбоновых кислот и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы циклогексанкарбоновой кислоты и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы циклогексанкарбоновой кислоты и цинка.

Бензоилгидразоны **4а–л** взаимодействуют с двумя молекулами реактива Реформатского **1**, образованного из метилового эфира 1-бромцикло-

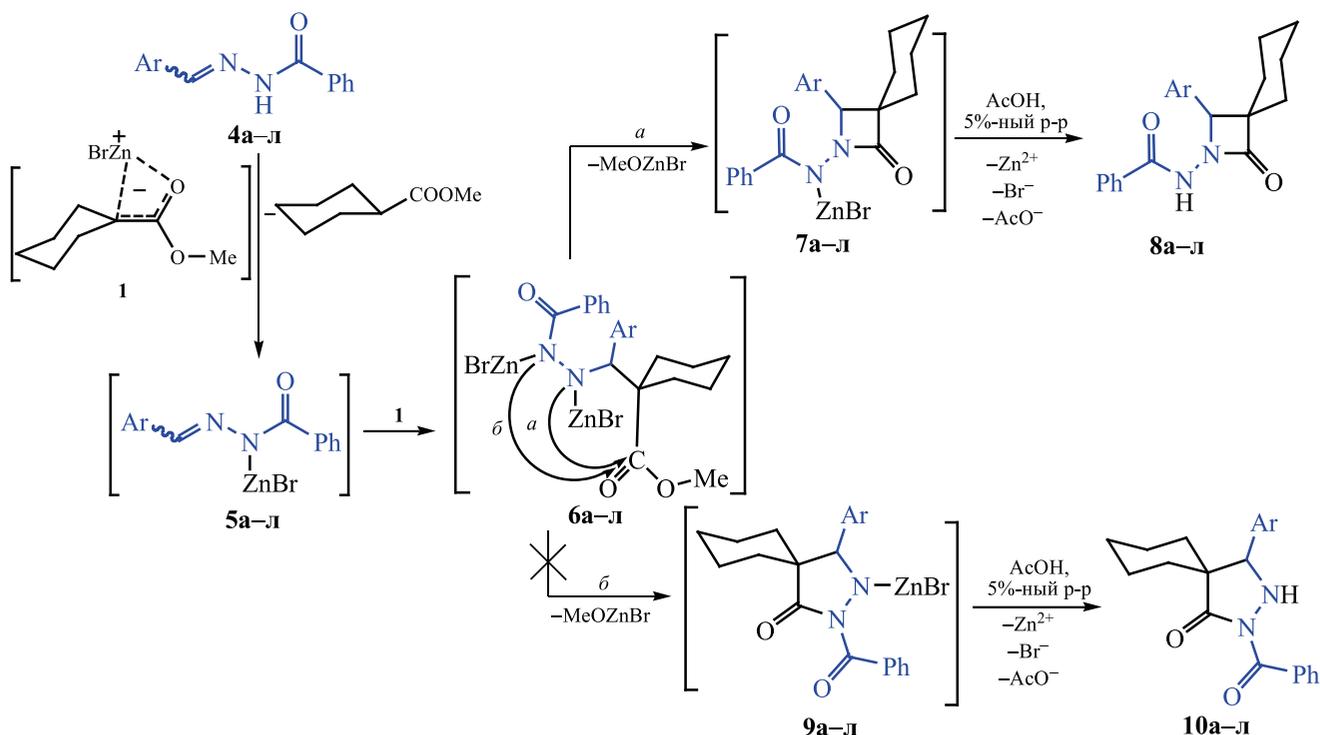
гексанкарбоновой кислоты и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы циклогексанкарбоновой кислоты и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы циклогексанкарбоновой кислоты и цинка. Первоначально происходит взаимодействие одной молекулы циклогексанкарбоновой кислоты и цинка.

(а) в результате нуклеофильной атаки аминного атома азота NCH на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием через промежуточные продукты **7** замещенных 3-спироазетидин-2-онов **8**, аналогично описанному в работе [16];

(б) в результате нуклеофильной атаки амидного атома азота NCO на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы с образованием через промежуточные соединения **9** продуктов, имеющих в своем составе менее напряженный пятичленный гетероциклический фрагмент, а именно замещенных 4-спиропиразолидин-3-онов **10**. Циклизация продуктов присоединения алициклических реактивов Реформатского к двойной связи C=N с образованием пятичленного азотсодержащего гетероциклического фрагмента вместо азетидин-2-онового была описана в работе [16] для фенилгидразона фурфуrolа, а также в работе [17] для α-иминоацетофенонов.

Проведение взаимодействия с бензоилгидразонами 4-хлор- и 4-бромбензальдегидов **4а, б** привело к продуктам, имеющим спектральные ха-

Схема 2.



Ar = 4-ClC₆H₄ (**a**), 4-BrC₆H₄ (**б**), Ph (**в**), 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**г**), 2-CH₃OC₆H₄ (**д**), 2-FC₆H₄ (**е**), 4-FC₆H₄ (**ж**), 3-ClC₆H₄ (**з**), 2,4-Cl₂C₆H₃ (**и**), 2-BrC₆H₄ (**к**), 3-BrC₆H₄ (**л**).

рактические и температуры плавления, соответствующие литературным данным [16]. Изменение условий реакции по сравнению с приведенными в работе [16] позволило добиться несколько более высоких выходов продуктов.

Согласно литературным данным, соединения **8** и **10** должны иметь различные спектральные характеристики. Так, в ИК спектрах полоса поглощения валентных колебаний группы C=O спиро- β -лактамого фрагмента находится в области 1798–1699 см⁻¹ [8, 10, 15, 16], для пятичленного же продукта эта полоса располагается при 1660 см⁻¹ [16], однако электроноакцепторные группы, связанные с атомом азота, могут повышать частоту колебаний связи C=O [18, 19]. В ИК спектрах полученных продуктов присутствуют полосы поглощения связи N–H при 3349–3201 см⁻¹, карбонильных групп β -лактамого фрагмента при 1788–1736 см⁻¹ и бензоильного заместителя при 1673–1647 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений

синглет метинового протона регистрируется в области 4.89–5.36 м. д., синглет протона при атоме азота – при 8.89–9.79 м. д. (для спектров, записанных в CDCl₃) и 10.82–10.91 м. д. (для спектров, записанных в ДМСО-*d*₆). Следует, однако, принять во внимание, что отсутствие расщепления сигналов протона при атоме азота и протона метиновой группы возможно и для структуры **10**.

Для окончательного установления структуры полученных продуктов было проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла продукта взаимодействия реактива Реформатского **1** с бензоилгидразоном **4г**, которое подтвердило присутствие в его структуре β -лактамого фрагмента (рис. 1). По данным PCA, соединение кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Циклогексановое кольцо находится в конформации кресло. Азетидиновый цикл плоский (RMSD 0.016 Å). Атом азота N² имеет частично пирамидальное строение: сум-

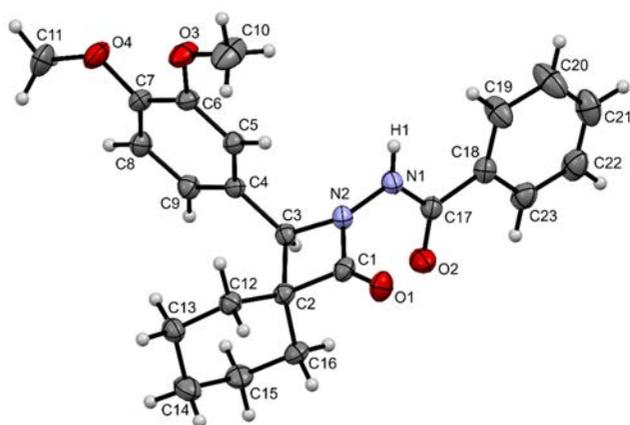


Рис. 1. Общий вид молекулы N-[1-(3,4-диметоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамида **8г** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 30%-ной вероятностью.

ма валентных углов 351.9° . В кристалле молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей $N1-H1 \cdots O1 [-x, 2-y, -z]$.

В спектре ЯМР каждого выделенного соединения обнаружен один набор сигналов, а исследование реакционных масс после гидролиза и выделения соединений **8а**, **в**, **д-з** методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием указывает на отсутствие изомерных продуктов. Таким образом, очевидно, что реализуется исключительно путь циклизации *a*, включающий

атаку аминного атома азота, обладающего большей нуклеофильностью по сравнению с амидным, в результате чего и происходит образование 3-спироазетидин-2-онов **8а-л**, а не 4-спиропиразолидин-3-онов **10**, несмотря на большую напряженность азетидин-2-онового цикла.

Аналогично протекает взаимодействие реактива Реформатского **1** с бис(бензоилгидразоном) терефталевого альдегида **4м**: в результате реакции выделен бис(спироазетидин-2-он) **8м** (схема 3).

В результате реакции с бензоилгидразоном 4-метилбензойного альдегида **4н** преимущественно (выход 53%) выделен продукт **11н**, который образуется в результате гидролиза из соответствующего продукта присоединения **6н**, не подвергшегося циклизации (схема 4).

Образование спироазетидин-2-она **8н** зафиксировано с помощью газовой хроматографии с масс-селективным детектированием и спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C в смеси с продуктом **11н** с выходом 12%, выделить его в чистом виде не удалось. Кроме того, при проведении в аналогичных условиях реакций с бензоилгидразонами 4-метоксибензойного (**4о**) и 4-диметиламинобензойного (**4п**) альдегидов были выделены исходные соединения. Реакции с бензоилгидразонами **4н-п** были повторно проведены с использованием вместо толуола *o*-ксилола, однако результат для соединений **4о**, **п** остался неизменным, а в случае бензоилги-

Схема 3.

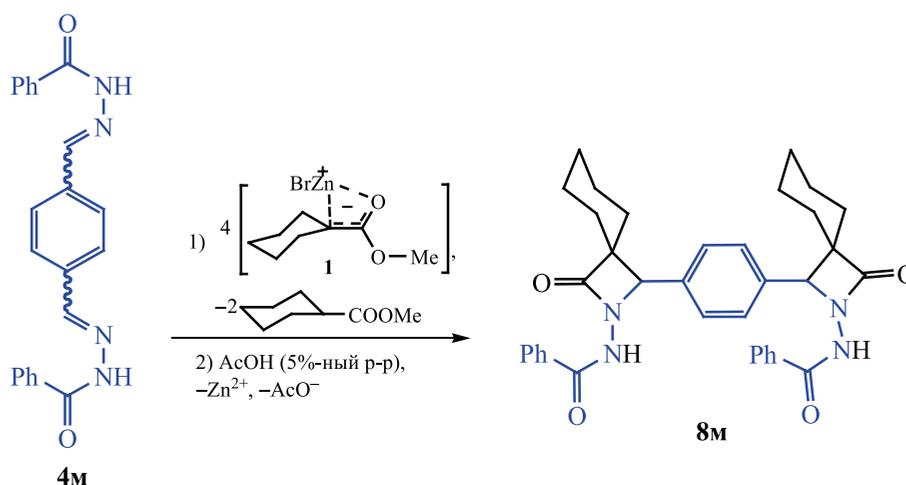
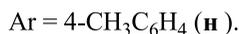
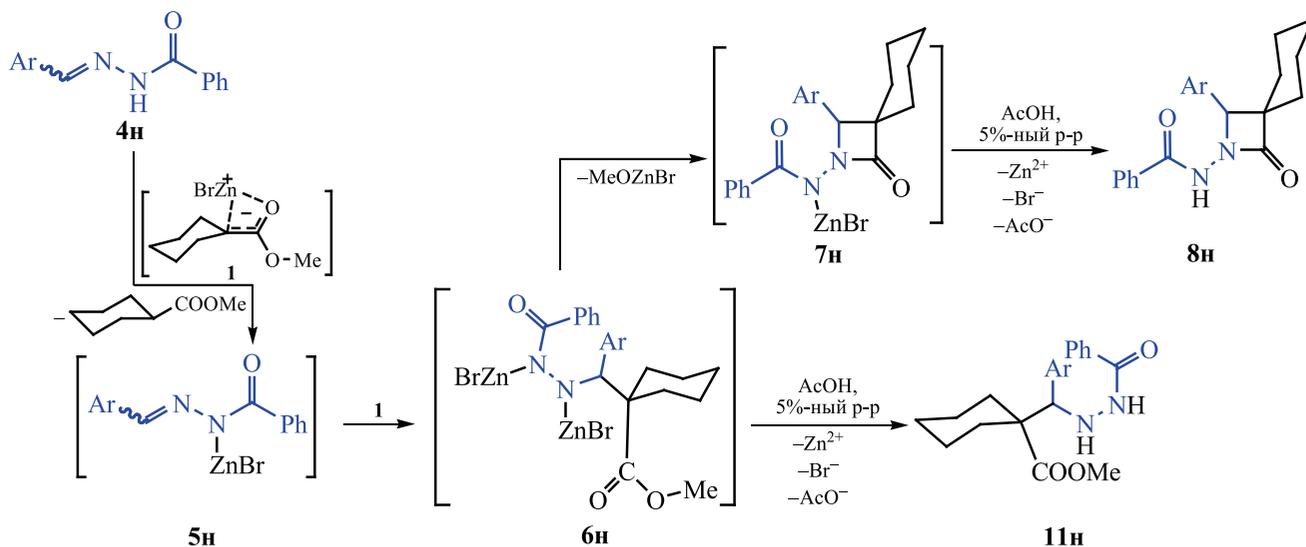


Схема 4.



дрозона **4н** выделен продукт **11н** и установлено присутствие продукта **8н** с меньшими выходами (32 и 7% соответственно), по сравнению с таковыми для синтеза, проведенного в смеси толуол–ГМФТА. Во всех случаях при использовании *o*-ксилола наблюдалось значительное осмоление реакционной массы.

Для объяснения причин низкой реакционной способности соединений **4о**, **п** были проведены квантово-химические расчеты зарядов атомов и энергий НСМО вероятных интермедиатов **5в–д**, **н–п**, образующихся, согласно предложенной схеме реакции, в результате замещения протона при амидном атоме азота исходных бензоилгидразонов **4** на фрагмент ZnBr. Расчет проведен методом DFT [B3LYP, базисный набор 6-31G(d)] с полной оптимизацией всех геометрических параметров. Результаты расчетов представлены в табл. 1.

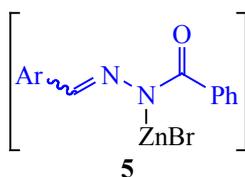
Как следует из расчетов, атомы углерода фрагмента ArCН= во всех объектах электронодефицитны, но величины зарядов соответствующих атомов в реагирующих и не реагирующих частицах отличаются незначительно, за исключением интермедиата **5д**, имеющего наибольший положительный

заряд. Поскольку реактив Реформатского в изученных реакциях ведет себя как нуклеофил, становится важной разница в энергиях его ВЗМО и НСМО субстрата. Наибольшие значения рассчитанных энергий НСМО имеют интермедиаты **5о** и **5п**, чем, вероятно, можно объяснить их пассивность в отношении реактива Реформатского.

Полученные соединения **8а–г**, **е–м** были подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность (табл. 2). Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие и превосходят по активности эталон сравнения – метамизол натрия. Наибольший антиноцицептивный эффект оказывают соединения **8б–г**, **м**. Выявлено, что введение брома в ароматический заместитель в лактамном цикле (соединение **8б**) значительно увеличивает биологический эффект.

Таким образом, представленные результаты биологического скрининга свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска биологически активных соединений в ряду 3-спироазетидин-2-онов.

Таблица 1. Полные/ π -электронные заряды атомов углерода фрагмента ArCH= и энергии НСМО возможных интермедиатов **5в–д**, **н–п** по результатам расчетов методом B3LYP/6-31G(d)



Интермедиат	Ar	Заряд атома углерода ArCH= полный/ π -электронный, а.е.	Энергия НСМО, а. е.
5в	C ₆ H ₅	+0.028/+0.029	-0.065
5г	3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	+0.030/+0.028	-0.060
5д	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	+0.041/+0.037	-0.060
5н	4-CH ₃ C ₆ H ₄	+0.028/+0.029	-0.063
5о	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	+0.028/+0.022	-0.050
5п	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	+0.027/+0.032	-0.055

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления измерены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo. ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре Spectrum Two PerkinElmer. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 [рабочая частота 400 (¹H) и 100

(¹³C) МГц] в ДМСО-*d*₆ и CDCl₃, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube. Газовая хроматография и масс-спектрометрия проведена на приборе Agilent 7890, оснащенном масс-селективным детектором Agilent 5977A. Квантово-химические расчеты выполнены методом DFT с помощью пакета программ Firefly [20].

Таблица 2. Антиноцицептивная активность соединений **8** в дозах 50 мг/кг

Соединение	Время оборонительного рефлекса через 2 ч ^а , с
8а	19.00±0.76
8б	24.12±0.72
8в	22.56±0.43
8г	22.18±0.56
8е	20.40±0.53
8ж	19.82±0.84
8з	20.67±0.74
8и	18.66±0.88
8к	20.90±0.46
8л	20.38±0.98
8м	21.06±0.67
Метамизол натрия ^б	16.33±3.02
Контроль ^в	10.20±0.37

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

^б В дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀).

^в 2%-ный крахмальный раствор.

Для рентгеноструктурного анализа использован обломок бесцветного кристалла размером 0.55×0.45×0.12 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа C2/c, параметры элементарной ячейки: a 21.963(7), b 11.296(4), c 18.573(6) Å, β 117.90(4)°, V 4072(3) Å³, C₂₃H₂₆N₂O₄, Z 8. Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором [MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [21]. Всего измерено 10238 отражений, из них независимых 4757, 2719 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [22] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [23] с графическим интерфейсом OLEX2 [24]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотроп-

ном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы NH, уточненного независимо в изотропном приближении). Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0553 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1708 (для всех отражений), S 1.026. Результаты рентгеноструктурного исследования зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2258193. Эти материалы находятся в свободном доступе и могут быть запрошены по адресу <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>.

Общая методика синтеза соединений 8а–н, 1пн. Смесь 0.005 моля соответствующего N' -(арилметилен)бензогидразида **4а–л**, **н** {0.0025 моля для N',N'' -[1,4-фенилен-бис(метанилиден)]ди(бензогидразида) **4м**}, 2.21 г (0.01 моль) метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты, 0.98 г (0.015 моль) цинка, 15 мл толуола, 1.5 мл ГМФТА и 10 мг (0.04 ммоль) сулемы кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали, декантировали с избытка цинка и гидролизовали 5%-ной уксусной кислотой. Органический слой отделяли, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагировали этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняли и продукт перекристаллизовывали из этанола.

N-[3-Оксо-1-(4-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8а). Выход 1.20 г (66%), т. пл. 253–255°C (т. пл. 254–256°C [16]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3214 (N–H), 1778, 1736 (C=O_{лактама}), 1652 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.96–1.11 м (2H), 1.25–1.41 м (4H), 1.56–1.67 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.93–2.08 (2H) [(CH₂)₅], 4.93 с (1H, CH), 7.39–7.48 м (6H), 7.53 т (1H, J 7.6 Гц), 7.77 д (2H, J 8.0 Гц) (Ph, 4-ClC₆H₄), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.7, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.4 (спироатом), 69.1 (CH), 127.4, 128.2, 128.5, 129.1, 131.3, 132.3, 132.4, 134.7 (C^{Ar}), 165.6, 173.3 (C=O). Масс-спектр, m/z : 368 [M]⁺. Найдено, %: C 68.57; H 5.68; N 7.70. C₂₁H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: C 68.38; H 5.74; N 7.59.

N-[1-(4-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8б). Выход 1.69 г (82%), т. пл. 260–262°C (т. пл. 258–259°C [16]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3225 (N–H), 1778 (C=O_{лактама}), 1651

(C=O_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.95–1.12 м (2H), 1.24–1.44 м (4H), 1.54–1.67 м (1H), 1.71–1.83 м (1H), 1.93–2.06 м (2H) [(CH₂)₅], 4.92 с (1H, CH), 7.46 д (2H, J 8.4 Гц), 7.50 т (2H, J 7.6 Гц), 7.57–7.62 м (3H), 7.83 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph, 4-BrC₆H₄), 10.88 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.7, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.4 (спироатом), 69.2 (CH), 120.9, 127.4, 128.5, 129.5, 131.1, 131.3, 132.3, 135.1 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 (C=O). Найдено, %: C 61.18; H 5.03; N 6.84. C₂₁H₂₁BrN₂O₂. Вычислено, %: C 61.03; H 5.12; N 6.78.

N-(3-Оксо-1-фенил-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид (8в). Выход 0.72 г (43%), т. пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3227 (N–H), 1780 (C=O_{лактама}), 1651 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.95–1.14 м (2H), 1.17–1.27 м (1H), 1.32–1.28 м (4H), 1.75–1.85 м (1H), 1.88–1.98 м (1H), 2.10–2.21 м (1H) [(CH₂)₅], 4.92 с (1H, CH), 7.12 т (2H, J 7.6 Гц), 7.15–7.24 м (6H), 7.53 д (2H, J 7.6 Гц) (2 Ph), 9.42 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 22.6, 23.6, 25.5, 28.1, 33.5 (CH₂^{cHex}), 58.5 (спироатом), 71.5 (CH), 127.4, 127.5, 128.3, 128.6, 128.7, 131.0, 132.4, 135.5 (C^{Ar}), 166.4, 176.6 (C=O). Масс-спектр, m/z : 334 [M]⁺. Найдено, %: C 75.61; H 6.70; N 8.46. C₂₁H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

N-[1-(3,4-Диметоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8г). Выход 1.04 г (53%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3349 (N–H), 1755 (C=O_{лактама}), 1673 (C=O_{амид}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.00–1.15 м (1H), 1.22–1.52 м (4H), 1.56–1.68 м (2H), 1.86–1.96 м (1H), 1.99–2.10 м (1H), 2.13–2.23 м (1H) [(CH₂)₅], 3.87 с (3H, CH₃O), 3.90 с (3H, CH₃O), 4.96 с (1H, CH), 6.87 д (1H, J 8.0 Гц), 6.91 д (1H, J 8.0 Гц), 6.95 с (1H) (3,4-(MeO)₂C₆H₃), 7.32 т (2H, J 7.6 Гц), 7.45 т (1H, J 7.6 Гц), 7.67 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph), 8.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 22.5, 23.6, 25.4, 27.8, 33.4 (CH₂^{cHex}), 56.1, 56.4 (2 CH₃O), 58.7 (спироатом), 71.5 (CH), 111.1, 111.5, 120.1, 127.5, 128.0, 128.7, 131.2, 132.5, 149.3, 149.5 (C^{Ar}), 166.3, 175.9 (C=O). Найдено, %: C 69.86; H 6.59; N 7.02. C₂₃H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 70.03; H 6.64; N 7.10.

N-[1-(2-Метоксифенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8д). Выход 1.16 г (64%), т. пл. 238–239°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3261 (N–H), 1778, 1767 (C=O_{лактама}), 1649 (C=O_{амид}).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.14–1.38 м (4H), 1.47–1.57 м (2H), 1.72–1.82 м (1H), 1.88–2.00 м (1H), 2.09–2.19 м (1H), 2.29–2.40 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 3.84 с (3H, CH_3O), 5.36 с (1H, CH), 6.88 д (1H, J 7.6 Гц), 6.98 т (1H, J 7.6 Гц), 7.26 д (1H, J 7.6 Гц), 7.30 т (1H, J 7.6 Гц) (2-MeOC $_6\text{H}_4$), 7.37 т (2H, J 7.4 Гц), 7.37 т (1H, J 7.4 Гц), 7.72 д (2H, J 7.4 Гц) (Ph), 9.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.9, 23.3, 25.7, 28.1, 33.1 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 55.3 (CH_3O), 58.5 (спироатом), 66.5 (CH), 110.5, 120.7, 124.6, 127.2, 127.5, 128.7, 129.0, 131.3, 132.3, 157.6 (C^{Ar}), 166.3, 177.3 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 364 $[M]^+$. Найдено, %: С 72.64; Н 6.69; N 7.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.51; Н 6.64; N 7.69.

N-[3-Оксо-1-(2-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8е). Выход 1.32 г (56%), т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (N–H), 1783 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1653 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.21–1.42 м (3H), 1.50–1.68 м (3H), 1.71–1.81 м (1H), 1.91–2.02 м (1H), 2.08–2.18 м (1H), 2.31–2.42 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.32 с (1H, CH), 7.07 т (1H, J 8.8 Гц), 7.17 т (1H, J 7.4 Гц), 7.24–7.32 м (2H), 7.27–7.32 м (1H), 7.39 т (1H, J 7.4 Гц), 7.47 т (1H, J 7.0 Гц), 7.69 д (2H, J 7.4 Гц) (Ph, 2-FC $_6\text{H}_4$), 9.79 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.9, 23.3, 25.4, 28.3, 33.0 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.6 (спироатом), 65.7 (2CH), 115.5, 115.8, 123.3, 123.4, 124.4 (2C), 127.5, 128.1, 128.2, 128.6, 129.6, 129.7, 130.8, 132.4, 159.8, 162.3 (C^{Ar}), 166.3, 177.1 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 352 $[M]^+$. Найдено, %: С 71.72; Н 6.12; N 7.86. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 71.57; Н 6.01; N 7.95.

N-[3-Оксо-1-(4-фторфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8ж). Выход 1.32 г (75%), т. пл. 251–253°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3228 (N–H), 1779 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.06–1.23 м (2H), 1.32–1.42 м (1H), 1.46–1.67 м (4H), 1.88–2.01 м (1H), 2.11–2.23 м (1H), 2.23–2.32 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.02 с (1H, CH), 7.08 т (2H, J 8.4 Гц), 7.31–7.35 м (4H), 7.45 т (1H, J 7.6 Гц), 7.69 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph, 4-FC $_6\text{H}_4$), 9.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.5, 23.6, 25.4, 28.0, 33.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.7 (спироатом), 70.97 (CH), 115.7, 115.9, 127.5, 128.8, 129.0, 129.1, 131.1, 131.3 (2 сигнала), 132.6, 158.8, 161.8 (C^{Ar}), 164.1, 176.2 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 352 $[M]^+$. Найдено, %: С 71.41; Н 5.92; N 7.87. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.57; Н 6.01; N 7.95.

N-[3-Оксо-1-(3-хлорфенил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8з). Выход 1.26 г (68%), т. пл. 264–267°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3206 (N–H), 1788 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1647 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.99–1.12 м (2H), 1.25–1.47 м (4H), 1.57–1.68 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.93–2.10 м (2H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 4.94 с (1H, CH), 7.37 т (1H, J 7.6 Гц), 7.48–7.54 м (4H), 7.60 т (1H, J 7.6 Гц), 7.72 с (1H), 7.84 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph, 3-ClC $_6\text{H}_4$), 10.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.8, 22.7, 24.6, 27.5, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 57.6 (спироатом), 69.0 (CH), 121.8, 126.5, 127.4, 128.5, 129.7, 130.3, 130.7, 131.3, 132.3, 138.6 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 368 $[M]^+$. Найдено, %: С 68.51; Н 5.81; N 7.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.38; Н 5.74; N 7.59.

N-[1-(2,4-Дихлорфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8и). Выход 1.67 г (83%), т. пл. 236–238°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3279 (N–H), 1787 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1648 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 0.92–1.02 м (1H), 1.13–1.38 м (3H), 1.38–1.59 м (2H), 1.63–1.86 м (2H), 2.01–2.08 м (1H), 2.15–2.25 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.10 с (1H, CH), 7.48–7.55 м (3H), 7.61 т (1H, J 7.6 Гц), 7.67 д (1H, J 2.0 Гц), 7.74 д (1H, J 7.6 Гц), 7.84 д (2H, J 7.6 Гц) (2,4-Cl $_2\text{C}_6\text{H}_3$, Ph), 10.93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 22.4, 22.7, 24.7, 27.8, 32.5 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 58.0 (спироатом), 66.5 (CH), 127.3, 127.4, 128.5, 129.0, 129.8, 131.2, 132.3, 132.7, 133.1 (2C $^{\text{Ar}}$), 165.7, 173.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 62.37; Н 5.03; N 7.02. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.54; Н 5.00; N 6.95.

N-[1-(2-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8к). Выход 1.26 г (61%), т. пл. 136–137°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3421 (N–H), 1762 ($\text{C}=\text{O}_{\text{лактам}}$), 1646 ($\text{C}=\text{O}_{\text{амид}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.06–1.15 м (1H), 1.24–1.33 м (1H), 1.42–1.54 м (2H), 1.65–1.76 м (2H), 1.80–1.89 м (1H), 1.93–2.06 м (1H), 2.27–2.35 м (1H), 2.48–2.57 м (1H) $[(\text{CH}_2)_5]$, 5.34 с (1H, CH), 7.17 т (1H, J 7.6 Гц), 7.29–7.37 м (3H), 7.43 т (1H, J 7.6 Гц), 7.50 д (1H, J 7.6 Гц), 7.58 д (1H, J 7.6 Гц), 7.69 д (2H, J 7.8 Гц) (Ph, 3-BrC $_6\text{H}_4$), 9.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 23.5, 23.6, 25.6, 28.7, 33.6 ($\text{CH}_2^{\text{CHex}}$), 59.2 (спироатом), 70.3 (CH), 123.5, 127.5, 127.6, 128.4, 128.7, 129.5, 131.0, 132.5, 133.4, 135.6 (C^{Ar}), 166.3, 176.9 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 60.91; Н 5.21; N 6.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61.03; Н 5.12; N 6.78.

N-[1-(3-Бромфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8л). Выход 1.30 г (63%), т. пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3201 (N–H), 1788 (C=O_{лактама}), 1647 (C=O_{амида}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.98–1.13 м (2H), 1.22–1.47 м (4H), 1.57–1.68 м (1H), 1.72–1.83 м (1H), 1.94–2.11 м (2H) [(CH₂)₅], 4.94 с (1H, CH), 7.37 т (1H, J 8.0 Гц), 7.47–7.53 м (4H), 7.59 т (1H, J 7.2 Гц), 7.72 с (1H), 7.85 д (2H, J 7.2 Гц) (Ph, 3-BrC₆H₄), 10.91 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.8, 22.7, 24.6, 27.5, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.6 (спироатом), 69.1 (CH), 121.8, 126.5, 127.4, 128.5, 129.7, 130.3, 130.6, 131.3, 132.2, 138.5 (C^{Ar}), 165.6, 173.4 (C=O). Найдено, %: C 61.12; H 5.07; N 6.69. C₂₁H₂₁BrN₂O₂. Вычислено, %: C 61.03; H 5.12; N 6.78.

N,N'-[1,4-Фениленбис(3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-1,2-дил)]добензамид (8м). Выход 1.06 г (72%), т. пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3263 (N–H), 1786, 1771 (C=O_{лактама}), 1651 (C=O_{амида}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.88–1.00 м (2H), 1.04–1.14 м (2H), 1.22–1.42 м (8H), 1.55–1.67 м (2H), 1.72–1.82 м (2H), 1.95–2.05 м (4H) [2(CH₂)₅], 4.96 с (2H, CH), 7.49 т (4H, J 7.6 Гц), 7.58 т (2H, J 7.6 Гц), 7.83 д (4H, J 7.6 Гц) (2Ph), 7.53 с (4H, 1,4-фенилен), 10.88 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.5, 22.7, 24.6, 27.3, 32.5 (CH₂^{cHex}), 57.4 (спироатом), 69.6 (CH), 127.1, 127.4, 128.5, 131.3, 132.2, 135.4 (C^{Ar}), 165.6, 173.5 (C=O). Найдено, %: C 73.33; H 6.57; N 9.40. C₃₆H₃₈N₄O₄. Вычислено, %: C 73.20; H 6.48; N 9.48.

N-[1-(4-Метилфенил)-3-оксо-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил]бензамид (8н) и 1-[(2-бензоилгидразинил)(4-метилфенил)метил]циклогексан-1-карбоксилат (11н) (соотношение 1:1, ЯМР ^1H). Выход соединения **8н** 0.21 г (12%) (толуол–ГМФТА, 10:1), 0.12 г (7%) (*o*-ксилол–ГМФТА, 10:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3264, 3210, 3268 (N–H), 1780 (C=O_{лактама}, **8н**), 1682 (C=O_{эфир}, **11н**), 1651 (C=O_{амида}, **8н**), 1629 (C=O_{амида}, **11н**). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: общие сигналы, 1.00–1.14 м (1H), 1.15–1.29 м (3H), 1.33–1.52 м (5H), 1.55–1.69 м (6H), 1.86–1.96 м (2H), 2.03–2.11 м (1H), 2.16–2.34 м (2H) [2 (CH₂)₅]; соединение **8н**, 2.35 с (3H, Me), 5.00 с (1H, CH), 7.19 д, 7.24 д (4H, J 8.0 Гц, 4-MeC₆H₄), 7.36 т (2H, J 7.8 Гц), 7.47 т (1H, J 7.6 Гц), 7.71 д (2H, J 7.8 Гц) (Ph), 8.53 с (1H, NH); соединение **11н**, 2.32 с (3H, Me), 3.28 с (3H, MeO), 4.08 с (1H, CH), 7.11 с (4H, 4-MeC₆H₄), 7.46 т (2H,

J 7.6 Гц), 7.54 т (1H, J 7.6 Гц), 7.85 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph), 9.05 д, 9.53 д (2H, J 5.7 Гц, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.3 (2Me), 22.4, 22.7, 22.9, 23.6, 25.4, 25.9, 27.9, 30.1, 33.6 (CH₂^{cHex}), 51.3 (C^{cHex}, **11н**), 58.8 (спироатом, **8н**), 57.7 (MeO, **11н**), 71.3 (CH, **8н**), 89.0 (CH, **11н**), 127.3, 127.5 (2C), 128.1, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 131.4, 132.0, 132.3, 132.6 (2C), 134.0, 138.0, 138.2 (C^{Ar}), 163.7, 166.1, 171.5 (2C) (C=O). Масс-спектр, m/z : 348 [M]⁺ (**8н**).

1-[(2-Бензоилгидразинил)(4-метилфенил)метил]циклогексан-1-карбоксилат (11н). Выход 0.99 г (52%) (толуол–ГМФТА, 10:1), 0.61 г (32%) (*o*-ксилол–ГМФТА, 10:1), т. пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3271, 3201 (N–H), 1681 (C=O_{эфир}), 1630 (C=O_{амида}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.14–1.27 м (2H), 1.35–1.52 м (2H), 1.53–1.68 м (4H), 1.83–1.90 м (1H), 2.24–2.38 м (1H) [(CH₂)₅], 2.31 с (3H, Me), 3.28 с (3H, MeO), 4.08 с (1H, CH), 7.11 с (4H, 4-MeC₆H₄), 7.44 т (2H, J 7.6 Гц), 7.53 т (1H, J 7.6 Гц), 7.86 д (2H, J 7.6 Гц) (Ph), 9.21 д и 9.54 д (2H, J 5.6 Гц, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 21.3 (Me), 22.7, 22.9, 25.9, 30.1, 34.0 (CH₂^{cHex}), 51.3 (C^{cHex}), 57.7 (MeO), 89.0 (CH), 127.3, 128.1, 128.8, 129.0, 132.1, 132.2, 134.0, 138.0 (C^{Ar}), 163.3, 171.5 (C=O). Найдено, %: C 72.73; H 7.37; N 7.42. C₂₃H₂₈N₂O₃. Вычислено, %: C 72.60; H 7.42; N 7.36.

Фармакологический скрининг антиноцицептивной активности был проведен на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [25]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) EN-01 Orchid Scientific (Индия). Исследуемые соединения вводили внутривентриально в виде взвеси в 2% крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [26]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – облизывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью

стью латентного периода (период cut off) был выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий.

В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединения испытывалось на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀). Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Фишера-Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [27].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифорова Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9154>

Махмудов Рамиз Рагибович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2326-3976>

Зверев Дмитрий Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6060-7678>

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

Кириллов Николай Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6149-6829>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра мирового уровня «Рациональное недропользование», 2023 г.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gilman H., Speeter M. // J. Am. Chem. Soc. 1943. Vol. 65. N 11. P. 2255. doi 10.1021/ja01251a503
2. Dardoize F., Moreau J.-L., Gaudemar M. // C. R. Acad. Sci. 1969. Vol. 268. P. 2228.
3. Choppin S., Ferreiro-Medeiros L., Barbarotto M., Colobert F. // Chem. Soc. Rev. 2013. Vol. 42. N 3. P. 937. doi 10.1039/c2cs35351b
4. Braun M. // Eur. J. Org. Chem. 2021. Vol. 2021. N 12. P. 1825. doi 10.1002/ejoc.202100004
5. Pellissier H. // Beilstein. J. Org. Chem. 2018. Vol. 14. P. 325. doi 10.3762/bjoc.14.21
6. Ross N.A., MacGregor R.R., Bartsch R.A. // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. N. 9. P. 2035. doi 10.1016/j.tet.2004.01.002
7. Lee A.S.-Y., Chang Y.-T., Su F.-Y. // J. Chinese Chem. Soc. 2014. Vol. 61. N 2. P. 290. doi 10.1002/jccs.201300308
8. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Зверев Д.П., Дмитриев М.В., Кириллов Н.Ф. // ЖОХ. 2021. Т. 57. Вып. 8. С. 1154. doi 10.31857/s0514749221080061; Nikiforova E.A., Baibarodskikh D.V., Dmitriev M.V., Zverev D.P., Kirillov N.F. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 8. P. 1275. doi 10.1134/S1070428021080066
9. Кириллов Н.Ф., Щенин В.В. // ЖОХ. 2005. Т. 75. Вып. 4. С. 629; Kirillov N.F., Shchepin V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2005. Vol. 75. N 4. P. 590. doi 10.1007/s11176-005-0277-z
10. Щенин В.В., Мелехин В.С., Кириллов Н.Ф. // ЖОХ. 2007. Т. 43. Вып. 11. С. 1637; Shchepin V.V., Melekhin V.S., Kirillov N.F. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 11. P. 1632. doi 10.1134/S1070428007110085
11. Jarrahpour A., Jowkar Z., Haghhighijoo Z., Heiran R., Rad J.A., Sinou V., Rouvier F., Latour C., Brunel J.M., Özdemir N. // Med. Chem. Res. 2022. Vol. 31. N. 6. P. 1026. doi 10.1007/s00044-022-02898-8
12. Alves N.G., Bartolo I., Alves A.J.S., Fontinha D., Francisco D., Lopes S.M.M., Soares M.I.L., Simoes C.J.V., Prudencio M., Taveira N., Pinho E.M.T. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 219. P. 113439. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113439
13. Heiran R., Sepehri S., Jarrahpour A., Digiorgio C., Douafer H., Brunel J.M., Gholami A., Riazimontazer E., Tuross E. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 102. Article 104091. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104091
14. Alborz M., Pournejati R., Ameri Rad J., Jarrahpour A., Reza Karbalaee-Heidari H., Michel Brunel J., Tuross E. // ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. N. 29. doi 10.1002/slct.202202306
15. Никифорова Е.А., Махмудов Р.Р., Рудин А.А., Дмитриев М.В., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Зверев Д.П., Романов А.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 1.

- C. 76. doi 10.31857/s0044460x21010078; *Nikiforova E.A., Makhmudov R.R., Rudin A.A., Dmitriev M.V., Baibarodskikh D.V., Kirillov N.F., Zverev D.P., Romanov A.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 1. doi 10.1134/S1070363221010060
16. *Щепин В.В., Кириллов Н.Ф., Мелехин В.С.* // ЖОрХ. 2006. Т. 42. Вып. 10. С. 1500; *Shchepin V.V., Kirillov N.F., Melekhin V.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. N 10. doi 10.1134/S1070428006100150
17. *Kirillov N.F., Melekhin V.S., Shurov S.N., Slepukhin P.A., Vasyanin A.N., Nikiforova E.A.* // Mendeleev Commun. 2014. Vol. 24. N. 5. P. 283. doi 10.1016/j.mencom.2014.09.012
18. *Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., Bryce D.L.* Spectrometric Identification of Organic Compounds. Wiley, 2014. P. 120.
19. *Kobayashi S., Okitsu O., Oyamada H., Furuta T.* // Heterocycles. 2000. Vol. 52. N 3. P. 1143. doi 10.3987/com-99-s113
20. *Granovsky A.A.* Firefly, 8.2.0. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
21. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
22. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. N 1. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
23. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
24. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/s0021889808042726
25. *Eddy N.B., Leimbach D.J.* // J. Pharmacol. Exp. Therapeutics. 1953. Vol. 107. N 3. P. 385.
26. *Миронов А., Бунатян Н., Васильев А.*, Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 509.
27. *Беленький М.Л.*, Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 146 с.

Synthesis and Analgesic Activity of *N*-(1-Aryl-3-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzamides

E. A. Nikiforova^{a,*}, R.R. Makhmudov^{a,b}, D. P. Zverev^a, M. V. Dmitriev^a,
S. N. Shurov^a, and **N. F. Kirillov^a**

^a Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

^b Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045 Russia

*e-mail: vikro@ya.ru

Received May 22, 2023; revised July 10, 2023; accepted July 20, 2023

The Reformatsky reagent, derived from the methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate and zinc, reacts with *N'*-(arylmethylidene)benzohydrazides, to form, as a result of intramolecular cyclization of the initial addition products, *N*-(1-aryl-3-oxo-2-azaspiro[3.5]nonan-2-yl)benzamides. The structure of the latter was proved by X-ray diffraction analysis. In the case of *p*-tolualdehyde benzoylhydrazone, the adduct of the Reformatsky reagent to the double carbon-nitrogen bond of the substrate, which not underwent cyclization, was predominantly isolated. The resulting spiroazetidino-2-ones exhibit antinociceptive activity.

Keywords: Reformatsky reaction, alicyclic Reformatsky reagents, azetidino-2-ones, benzoyl hydrazone, arylmethylidene hydrazone, antinociceptive activity

СИНТЕЗ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-КАРБОКСИМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ ГИДРОЛИЗОМ 5-АРИЛ-4-АЦИЛ-3-ГИДРОКСИ-1-ЦИАНОМЕТИЛ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ

© 2023 г. В. Л. Гейн^{1,*}, Е. А. Булдакова¹

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия
*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 2 мая 2023 г.
После доработки 10 июля 2023 г.
Принято к печати 20 июля 2023 г.

Кислотным гидролизом 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов получены 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны с выходом 53–79%. Структура полученных соединений подтверждена спектральными данными (ИК, ЯМР ¹H, ¹³C) и встречным синтезом.

Ключевые слова: 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны, глицин, 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-оны

DOI: 10.31857/S0044460X23080036, **EDN:** IXBQGO

Известно, что 1,4,5-тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы, представляющие класс пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, обладают широким спектром биологической активности [1]. Ранее сообщалось, что данные соединения проявляют такие виды биологической активности, как противоопухолевая [2–5], антибактериальная [5], противовирусная [6] и антиоксидантная [7].

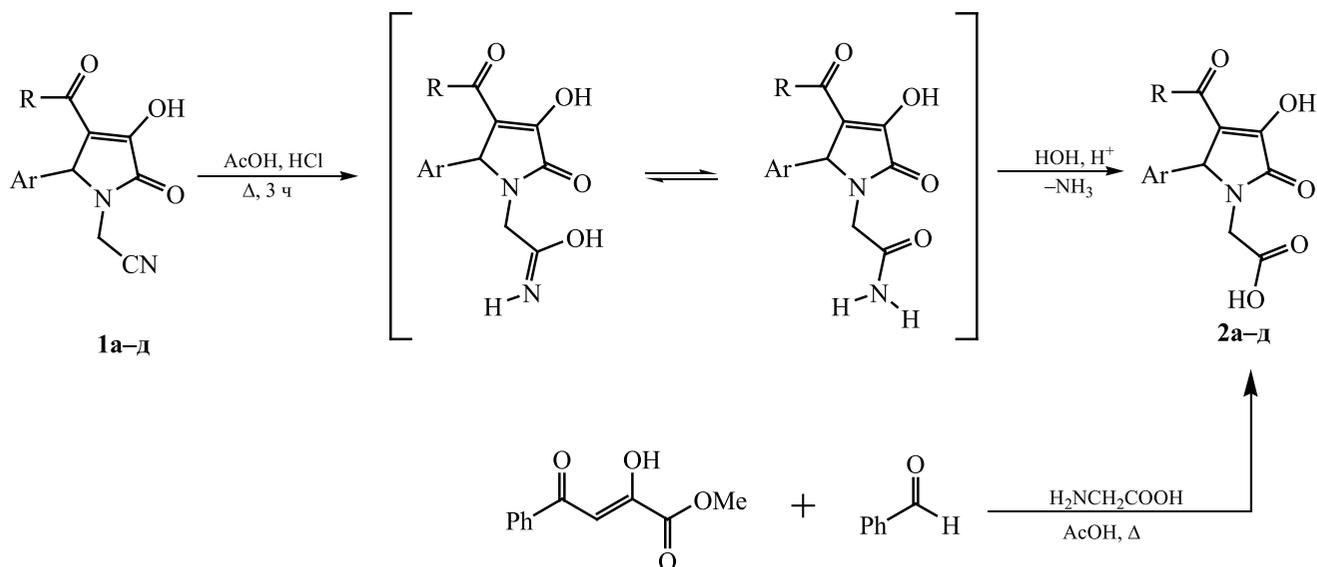
Не менее важным является и тот факт, что тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы возможно получить трехкомпонентной конденсацией [8–13] – методом, который позволяет значительно сократить время проведения реакции и снизить затраты на выделение и очистку промежуточных продуктов, что, несомненно, является преимуществом с точки зрения синтетической эффективности и считается оптимальным способом получения структурно сложных и биологически активных веществ. Кроме того, благодаря наличию нескольких реакционных центров структура тетрагидропиррол-2,3-дионов может быть дополнительно мо-

дифицирована, что позволяет разнообразить ряды последних, и, как следствие, расширяет возможности поиска среди них потенциальных фармакологически активных веществ [8, 13, 14].

Исходя из вышеизложенного, такие гетероциклические соединения, как 1,4,5-тризамещенные тетрагидропиррол-2,3-дионы являются перспективными кандидатами в лекарственные средства, а их изучение представляется актуальным.

Ранее мы сообщали о синтезе 4-арил-5-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов [15], которые были изучены в реакциях с моно- и бинуклеофильными реагентами, и на основе которых были получены различные аминопериодические тетрагидропиррол-2,3-дионов и конденсированные гетероциклические системы [15, 16]. Следует отметить, что нитрильная группа оказалась нейтральной в отношении данных реагентов, вследствие чего для дальнейшего изучения реакционной способности цианогруппы в составе тетрагидропиррол-2,3-дионов **1a–d** и синтеза но-

Схема 1.



R = Me, Ar = Ph (**2a**), 4-EtOC₆H₄ (**2b**); R = Ar = Ph (**2в**); R = 4-NO₂C₆H₄, Ar = Ph (**2г**), 4-ClC₆H₄ (**2д**).

вых производных нами осуществлен их кислотный гидролиз в смеси уксусной и хлороводородной кислот. Установлено, что реакция протекает при кипячении в течение 3 ч и приводит к образованию 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-онов **2a–д** (схема 1).

Соединения **2a–г** представляют собой кристаллические вещества белого цвета; 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-3-пирролин-2-оны **2a** и **2b** растворяются в обычных органических растворителях, соединения **2в–д** – в ДМСО, ДМФА и диоксане, при нагревании в этаноле, ледяной уксусной кислоте, изопропиловом спирте, ацетонитриле, и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **2a–д** присутствует широкая интенсивная полоса поглощения валентных колебаний карбоксильной OH-группы (3058–3127 см⁻¹), которая перекрывается с полосой валентных колебаний O–H енольной формы, а также полосы поглощения C=O карбоксильной группы (1734–1741 см⁻¹), групп NC=O (1693–1703 см⁻¹) и C=O ацильного фрагмента (1659–1669 см⁻¹). В ИК спектре соединения **2д** регистрируется узкая полоса поглощения свободного, неассоциированного енольного гидроксила при 3457 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–д** наблюдается уширенный синглет протона карбоксильной OH-группы при 12.87–12.93 м. д. Сигналы протонов двух дублетов карбоксиметильной группы сдвигаются относительно исходных соединений **1a–д** в область сильного поля (3.25–3.47 м. д., H_AH_B и 4.20–4.30 м. д., H_AH_B) с КССВ 17.6 Гц. Характеристичные сигналы метинового протона у атома C⁵ регистрируются при 5.17–5.52 м. д. В области 6.27–8.28 м. д. наблюдаются мультиплетные сигналы ароматических протонов. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a–д** присутствуют сигналы атомов углерода C=O (188.03–192.34 м. д.), HOС=O (169.26–169.79 м. д.), NC=O (165.43–165.88 м. д.), =C–OH (157.71–155.55 м. д.).

Для окончательного доказательства структуры полученных соединений **2a–д** нами проведен встречный синтез соединения **2в** трехкомпонентной конденсацией метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты со смесью бензальдегида и глицина в ледяной уксусной кислоте (схема 1). Физико-химические характеристики и спектральные данные полученного соединения совпадают с таковыми для 1-карбоксиметил-3-пирролин-2-она **2в**, полученного нами путем кислотного гидроли-

за. Кроме того, образцы, полученные двумя описанными выше методами, не давали депрессии температуры плавления в пробе смешанного плавления.

Соединения **2а–д** в реакции с хлоридом железа(III) дают характерное вишнево-красное окрашивание. Данный факт, наряду с данными спектров ЯМР, доказывает их существование преимущественно в енольной форме, которая, по литературным данным [8], стабилизируется за счет образования внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода боковой цепи гетероцикла.

Таким образом, гидролиз 4-арил-5-ацил-3-гидрокси-1-цианометил-3-пирролин-2-онов в кислой среде приводит к образованию 1,4,5-тризамещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов, содержащих карбоксиметильную группу в положении 1 гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в таблетках КВг (1:100) на ИК Фурье-спектрометре Люмекс ИнфраЛЮМ® ФТ-08. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker Avance III HD (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

4-Ацетил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-фенил-3-пирролин-2-он (2а). *а.* К раствору 0.16 г (0.625 ммоль) соединения **1а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 5 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила. Выход 0.09 г (53%), т. пл. 239–242°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1662 с (C=O), 1696 с (NC=O), 1737 с (НОС=O), 3065 ш (СООН, СОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.25 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 4.20 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 5.22 с (1H, C⁵H), 7.17–7.35 м (5H, CH_{Ar}), 11.65 с (1H, OH_{пирролин}), 12.89 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 30.22, 42.13, 61.16, 128.21, 128.65, 128.97, 136.48, 165.88, 169.74, 192.17. Найдено, %: С 61.09; Н 4.76; N 5.09. C₁₄H₁₃NO₅. Вычислено, %: С 61.31; Н 5.05; N 5.32.

Соединения **2б–д** получали аналогично.

4-Ацетил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-(4-этоксифенил)-3-пирролин-2-он (2б). Выход 0.12 г (63%), т. пл. 232–234°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1659 с (C=O), 1697 с (NC=O), 1741 с (НОС=O), 3087 ш (СООН, СОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 с (3H, CH₃), 1.32 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 6.8 Гц), 4.0 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 6.8 Гц), 3.26 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 4.20 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 5.17 с (1H, C⁵H), 6.85–7.08 м (4H, CH_{Ar}), 11.68 с (1H, OH_{пирролин}), 12.87 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 15.10, 30.28, 42.01, 60.65, 63.49, 114.89, 127.91, 129.37, 158.89, 165.74, 169.79, 192.34. Найдено, %: С 60.18; Н 5.37; N 4.39. C₁₅H₁₉NO₆. Вычислено, %: С 60.39; Н 5.63; N 4.58.

4-Бензоил-3-гидрокси-1-карбоксиметил-5-фенил-3-пирролин-2-он (2в). *а.* Выход 1.2 г (61%), т. пл. 246–248°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1666 с (C=O), 1703 с (NC=O), 1734 с (НОС=O), 3058 ш (СООН, СОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.35 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 4.30 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 5.53 с (1H, C⁵H), 6.27–7.73 м (10H, CH_{Ar}), 11.78 (1H, OH_{пирролин}), 12.93 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 41.83, 61.36, 120.17, 128.06, 128.35, 128.55, 128.62, 132.51, 135.33, 137.75, 150.55, 165.43, 169.26, 189.02. Найдено, %: С 67.65; Н 4.48; N 4.15. C₁₉H₁₅NO₅. Вычислено, %: С 67.48; Н 4.27; N 3.95.

б. К раствору 0.14 г (2.5 ммоль) глицина в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.28 мл (2.5 ммоль) бензальдегида и 0.52 г (2.5 ммоль) метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты. Реакционную смесь нагревали до полного растворения всех реагентов и выдерживали при комнатной температуре до образования осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 0.61 г (73%). Данные ЯМР ^1H и ИК спектров соединений **2в**, полученных методами *а* и *б*, совпадают. Проба смешанного плавления не дает депрессии.

3-Гидрокси-1-карбоксиметил-(4-нитробензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-он (2г). Выход 0.23 г (79%), т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1634 с (C=O), 1667 с (NC=O), 1994 с (НОС=O), 3113 ш (СООН, СОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 17.6 Гц), 4.29 д (H_AH_B, C¹H₂, *J* 18.0 Гц), 5.51 с (1H, C⁵H), 7.30–8.28 м (9H, CH_{Ar}), 11.91 с (1H, OH_{пирролин}), 12.93 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 42.44, 61.69, 119.61,

123.81, 128.39, 128.99, 129.15, 130.24, 135.91, 143.87, 149.87, 153.71, 165.67, 169.70, 188.03. Найдено, %: С 59.69; Н 3.69; N 7.33. $C_{19}H_{14}N_2O_7$. Вычислено, %: С 59.87; Н 3.85; N 7.12.

3-Гидрокси-1-карбоксиметил-(4-нитробензил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (2д). Выход 0.36 г (69%), т. пл. 248–251°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1669 с (C=O), 1693 с (NC=O), 1736 с (НОС=O), 3127 ш (СООН, СОН), 3457 сл (СОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.47 д ($H_A H_B$, $C^1 H_2$, J 17.6 Гц), 4.25 д ($H_A H_B$, $C^1 H_2$, J 17.6 Гц), 5.52 с (1H, $C^5 H$), 7.38–8.28 м (18H, CH_{Ar}), 12.03 с (1H, OH_{пирролин}), 12.93 (1H, OH_{карбоксил}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 42.61, 61.05, 119.21, 129.07, 130.22, 130.43, 133.53, 135.13, 143.92, 149.86, 154.01, 165.72, 169.63, 188.04. Найдено, %: С 54.76; Н 3.14; N 6.72. $C_{19}H_{13}ClN_2O_7$. Вычислено, %: С 54.55; Н 2.96; N 6.94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гейн Владимир Леонидович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8512-0399>

Булдакова Евгения Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2489-2261>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Пермской государственной фармацевтической академии (тема № 720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. // *Bioorg Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
2. Yuan F., Guochao L., Bin Y. // *Acta Pharm. Sin. (B).* 2020. Vol. 10. N 7. P. 1253. doi 10.1016/j.apsb.2020.01.003
3. López-Francés A., Del Corte X., Serna-Burgos Z., Martínez de Marigorta T., Palacios F., Vicario J. // *Molecules.* 2022. Vol. 27. N 11. P. 3234. doi 10.3390/molecules27113624
4. Del Corte X, López-Francés A., Villate-Beitia I., Sainz-Ramos M., Martínez de Marigorta E., Palacios F., Alonso C., De Los Santos J.M., Pedraz J.L., Vicario J. // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15. N 5. P. 511. doi 10.3390/ph15050511
5. López-Pérez A., Freischem S., Grimm I., Weiergräber O., Dingley A. J., López-Alberca M. P., Waldmann H., Vollmer W., Kumar K., Vuong C. // *Antibiotics.* 2021. Vol. 10. P. 529. doi 10.3390/antibiotics10050529
6. Liu T., Dai C., Sang H., Chen F., Huang Y., Liao H., Liu S., Zhu Q., Yang J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 199. P. 112334. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112334
7. Tran Nguyen N., Viet Dai V., Mechler A., Thi Hoa N., V Vo Q. // *RSC Adv.* 2022. Vol. 12. N 38. P. 24579. doi: 10.1039/d2ra04640g
8. Ге́йн В.Л. Тетрагидропиррол- и тетрагидрофуран-2,3-дионы. Пермь: ПГФА, 2004. С. 130.
9. Nguyen N.T., Dai V.V., Tri N.N., Van Meervelt L., Trung N.T., Dehaen W. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2022. Vol. 18. N 1. P. 1140. doi 10.3762/bjoc.18.118
10. Paul S, Das S, Mitra B., Chandra Pariyar G., Ghosh P. // *RSC Adv.* 2023. Vol. 13. N 8. P. 5457. doi 10.1039/d2ra08054k
11. Esmailzadeh S., Setamdideh D. // *J. Serb. Chem. Soc.* 2021. Vol. 86. N 11. P. 1039. doi 10.2298/JSC21
12. Dutta A., Rohman M.A., Nongrum R., Thongni A., Mitra S., Nongkhaw R. // *New J. Chem.* 2021. Vol. 45. P. 8136. doi 10.1039/d1nj00343g
13. Massaro N.P., Pierce J.G. // *Org Lett.* 2020. Vol. 22. N 13. P. 5079. doi 10.1021/acs.orglett.0c01650
14. Shyshkina M.O., Sakhno Y.I., Radchenko O.V., Shishkina S.V., Desenko S.M., Chebanov V.A. // *Acta Crystallogr. (E).* 2021. Vol. 77. N 12. P. 1208. doi 10.1107/S2056989021011312
15. Ге́йн, В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. № 7. С. 1046; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 55. N 7 P. 951. doi 10.1134/s1070428019070054
16. Ге́йн, В.Л., Булдакова Е.А., Дмитриев М.В. Мокрушин И.Г. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. № 1. С. 50; Gein V.L., Buldakova E.A., Dmitriev M.V. Mokrushin I.G. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90 N 1. P. 34. doi 10.1134/s1070363220010065

Synthesis of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones by Hydrolysis of 5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrroline-2-ones

V. L. Gein^{a,*} and E. A. Buldakova^a

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received May 2, 2023; revised July 10, 2023; accepted July 20, 2023

5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones were obtained by acid hydrolysis of 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrrolin-2-ones. Structure of the obtained compounds was confirmed by spectral data (IR, ¹H δ and ¹³C NMR) and authentic synthesis.

Keywords: 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-carboxymethyl-3-pyrroline-2-ones, glycine, 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-1-cyanomethyl-3-pyrroline-2-ones

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИДРАЗИНОКАРБОНОТИОИЛОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Г. Ф. Вафина^{1,*}, А. И. Попцов¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: vafina@anrb.ru

Поступило в редакцию 30 мая 2023 г.

После доработки 17 июля 2023 г.

Принято к печати 17 июля 2023 г.

Взаимодействием ацилизотиоцианатов 2-аллил- и 2-бензилмалеопимаримидов с замещенными фенил-гидразинами и гидразидами ряда ароматических кислот (бензойной, 4-гидрокси- и 4-метоксибензойной, никотиновой, изоникотиновой) с высокими выходами синтезированы линейные гидразинокarbonотиоловые производные малеопимаримидов. Методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC, COSY, NOESY, ¹H–¹⁵N HMBC установлено строение синтезированных соединений.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, малеопимаримид, ацилизотиоцианат, гидразины, спектральные характеристики

DOI: 10.31857/S0044460X23080048, EDN: IXDICT

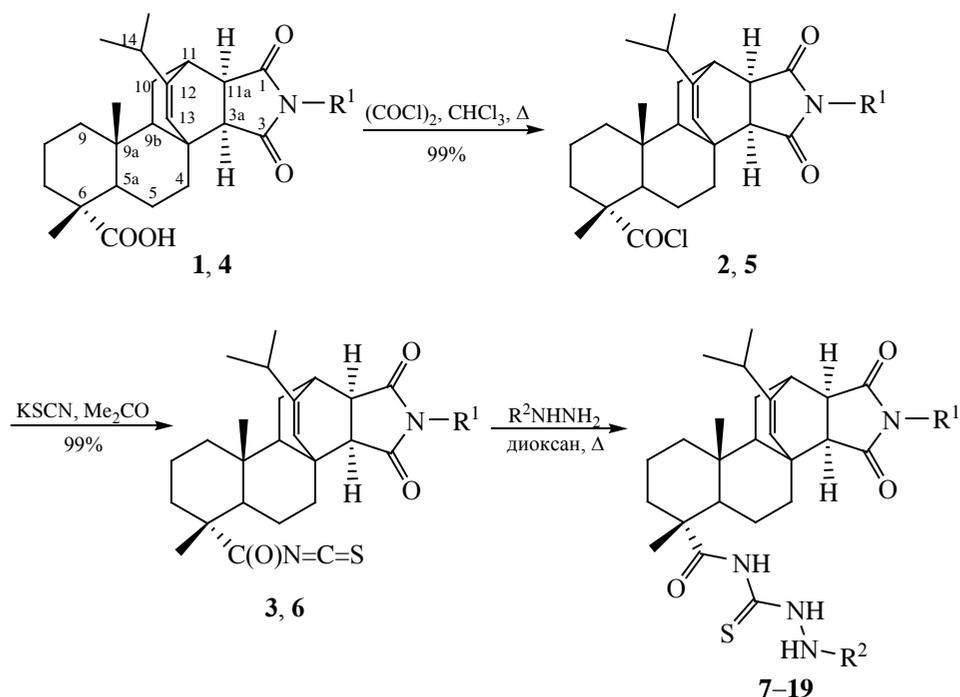
Поиск лекарственных средств на основе синтетических трансформаций соединений природного происхождения – одна из областей медицинской химии. Малепимаровая кислота – крупнотоннажный аддукт диенового синтеза малеинового ангидрида и растительного метаболита левопимаровой кислоты, который широко используется в производстве полимеров, красок и т. д. [1]. Среди производных малепимаровой кислоты найдены соединения, обладающие противоопухолевыми, противомикробными, противовоспалительными и противоязвенными свойствами [2–6]. Совокупность перечисленных данных показывает перспективность периферического дизайна малепимаровой кислоты для последующего скрининга на биологическую активность.

Ранее нами была показана возможность получения ацилизотиоцианатной группы в молекуле малепимаровой кислоты [2]. В то же время известно, что ацилизотиоцианатная группа широко

используется в синтезе ряда важных фармакофорных гетероциклов (триазолов, тиазолов, тиадiazолов и т. д.) [7–9]. В настоящей работе изучена реакция ацилизотиоцианата малепимаровой кислоты с 3-карбоксифенил- и 2,4-динитрофенилгидразидами и гидразидами ряда ароматических кислот (бензойной, 4-гидрокси- и 4-метоксибензойной, никотиновой и изоникотиновой) с целью получения 6-триазолсодержащих производных малепимаровой кислоты.

Поскольку в молекуле малепимаровой кислоты имеется ангидридный фрагмент, способный вступать в реакцию с гидразидами, перед нами встала задача защитить эту функцию. Для защиты ангидридного фрагмента нами были выбраны синтезированные ранее 2-аллил- (1) и 2-бензилмалеопимаримид (4) [10, 11], легко получаемые реакцией малепимаровой кислоты с аллил- и бензиламином и хорошо показавшие себя в качестве перспективных антимикробных агентов [12].

Схема 1.



$R^1 = \text{All}$ (**1–3**, **7–12**), Bn (**4–6**, **13–19**); $R^2 = 3\text{-C}_6\text{H}_4\text{COOH}$ (**7**, **13**), $2,4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_3$ (**8**, **14**); $\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ (**9**, **15**), $\text{C}(\text{O})\text{-4-C}_6\text{H}_4\text{OH}$ (**10**, **16**), $\text{C}(\text{O})\text{-3-Py}$ (**11**, **18**), $\text{C}(\text{O})\text{-4-Py}$ (**12**, **19**), $\text{C}(\text{O})\text{-4-MeOC}_6\text{H}_4$ (**17**).

2-Бензилмалеопимаримид **4** получали кипячением малеопимаровой кислоты с бензиламином в растворе безводного толуола с насадкой Дина–Старка с выходом 98%. В данной работе мы приводим физико-химические характеристики имида **4**, так как в литературе эти данные отсутствуют.

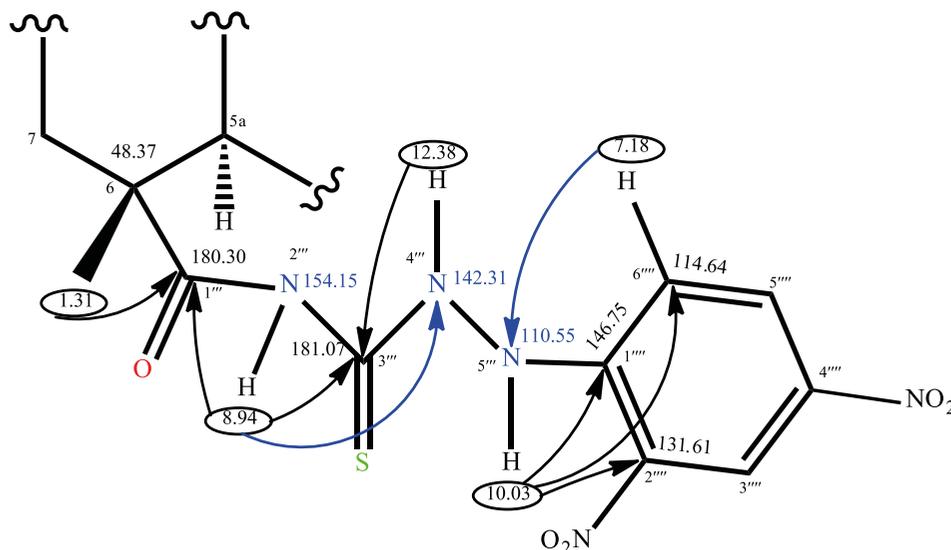
Взаимодействие малеопимаримидов **1** и **4** с фенилгидразинами и ацилгидразидами перечисленных выше кислот проводили в три стадии: сначала реакцией с оксалилхлоридом в хлороформе с количественным выходом получали хлорангидриды **2** и **5**, которые сразу без очистки вводили в реакцию с роданидом калия в среде ацетона и, далее *in situ* вводили в реакцию изотиоцианаты **3** и **6** с различными гидразинами при кипячении в диоксане (схема 1).

Реакции получения хлорангидридов **2**, **5**, и ацилизотиоцианатов **3**, **6** протекают с количественными выходами. Однако выяснилось, что на последней стадии замыкания в цикл не происходит

и вместо ожидаемых триазинов во всех случаях наблюдается образование с высокими выходами линейных продуктов – гидразинокарбонотиоиловых производных **7–19**, что, вероятно, связано со стерическими факторами молекулы малеопимаримида.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР, масс-спектрологии и элементного анализа. Структурное описание и отнесение сигналов ЯМР проводили с помощью методик HMBSC, HSQC, COSY, NOESY. Так, появление в спектре ЯМР ^{13}C соединения **14** четвертичных атомов углерода $\text{C}^{1''}$ ($\delta_{\text{C}} 180.30$ м. д.), $\text{C}^{3''}$ ($\delta_{\text{C}} 181.07$ м. д.) и C^6 ($\delta_{\text{C}} 48.37$ м. д.) говорит об образовании раскрытой структуры (схема 2). Структура образовавшийся части молекулы была определена благодаря двумерному спектру $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBSC. Химические сдвиги азотных атомов и протонов NH-групп были установлены на основании двумерных корреляционных методов HSQC

Схема 2.



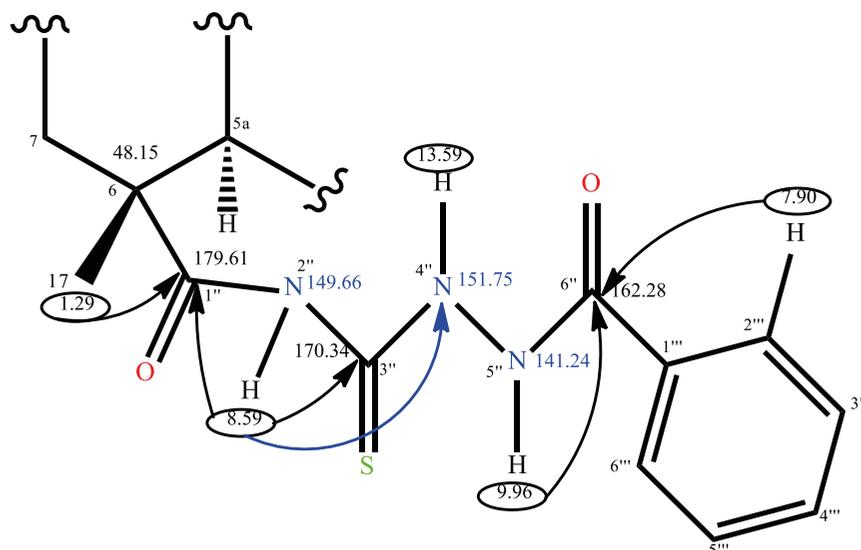
и НМВС (^1H - ^{15}N). Наличие в спектре НМВС кросс-пика метильной группы при C^6 ($\delta_{\text{H}} 1.31$ м. д.) с карбоксамидным углеродным сигналом $\delta_{\text{C}} 180.30$ м. д. является доказательством того, что данный сигнал принадлежит атому $\text{C}^{1''}$. В спектрах ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N НМВС наблюдается ряд взаимодействий, которые позволяют определить строение гидразиновой части молекулы (схема 2). Так, протон азотного атома $\text{N}^{2''}$ ($\delta_{\text{H}} 8.94$ м. д.) имеет в спектре ^1H - ^{13}C НМВС кросс-пики с углеродными атомами $\text{C}^{1''}$ ($\delta_{\text{C}} 180.30$ м. д.) и $\text{C}^{3''}$ ($\delta_{\text{C}} 181.07$ м. д.), а также с атомом $\text{N}^{4''}$ ($\delta_{\text{N}} 154.15$ м. д.); протон у атома $\text{N}^{4''}$ ($\delta_{\text{H}} 12.38$ м. д.) имеет кросс-пик с углеродным атомом $\text{C}^{3''}$ ($\delta_{\text{C}} 181.07$ м. д.); протон у атома $\text{N}^{5''}$ ($\delta_{\text{H}} 10.03$ м. д.) имеет кросс-пики с углеродными атомами $\text{C}^{1''}$ ($\delta_{\text{C}} 146.75$ м. д.), $\text{C}^{2''}$ ($\delta_{\text{C}} 131.61$ м. д.) и $\text{C}^{6''}$ ($\delta_{\text{C}} 114.64$ м. д.) фенильного кольца; ароматический протон $\text{H}^{6''}$ ($\delta_{\text{H}} 7.18$ м. д.) имеет кросс-пик с азотным атомом $\text{N}^{5''}$ ($\delta_{\text{N}} 110.55$ м. д.). Помимо этого, между протонами у атомов $\text{N}^{4''}$ ($\delta_{\text{H}} 12.38$ м. д.) и $\text{N}^{5''}$ ($\delta_{\text{H}} 10.03$ м. д.) наблюдается спин-спиновое взаимодействие с константой 2.9 Гц.

В случае продуктов взаимодействия с ацилгидразидами об образовании раскрытой (нециклической) структуры говорят характеристические химические сдвиги двух четвертичных атомов угле-

рода в спектре ЯМР ^{13}C (рассмотрим на примере соединения **9**): $\text{C}^{1''}$ и C^6 ($\delta_{\text{C}} 179.61$ и 48.15 м. д. соответственно). Согласно расчетам по аддитивным схемам, при образовании триазинового цикла сигналы данных углеродных атомов сместились бы в более сильное магнитное поле ($\delta_{\text{C}} 160$ и 40 м. д. соответственно). Структура образовавшейся гидразиновой части молекулы была определена благодаря двумерному спектру ^1H - ^{13}C НМВС. Химические сдвиги атомов азота и протонов NH-групп были установлены на основании двумерных корреляционных спектров ^1H - ^{15}N HSQC и НМВС. Наличие в спектре НМВС взаимодействия метильной группы 6- CH_3 ($\delta_{\text{H}} 1.29$ м. д.) с карбоксамидным углеродом $\delta_{\text{C}} 179.61$ м. д. является доказательством того, что данный сигнал принадлежит атому $\text{C}^{1''}$. Протон у атома $\text{N}^{2''}$ ($\delta_{\text{H}} 8.59$ м. д.) имеет в спектре НМВС кросс-пики с углеродными атомами $\text{C}^{1''}$ ($\delta_{\text{C}} 179.61$ м. д.) и $\text{C}^{3''}$ ($\delta_{\text{C}} 170.34$ м. д.), а также азотным атомом $\text{N}^{4''}$ ($\delta_{\text{N}} 151.75$ м. д.); протон у атома азота $\text{N}^{5''}$ ($\delta_{\text{H}} 9.96$ м. д.) и ароматический протон $\text{H}^{2''}$ ($\delta_{\text{H}} 7.90$ м. д.) имеют кросс-пики с углеродным атомом $\text{C}^{6''}$ ($\delta_{\text{C}} 162.28$ м. д., схема 3).

Таким образом, взаимодействие ацилизотиоцианатов 2-аллил- и 2-бензилмалеопимаримидов с замещенными фенилгидразинами (3- COOH , 2,4- NO_2) и гидразидами ряда ароматических кис-

Схема 3.



лот (бензойной, 4-гидрокси- и 4-метоксибензойных, никотиновой и изоникотиновой) приводит к образованию линейных гидразинокарбонотиоиловых производных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker Avance III 500 (500.13 и 125.75 МГц), внутренний стандарт – сигнал CDCl_3 или ТМС. Двумерные корреляционные спектры зарегистрированы с использованием стандартной библиотеки импульсных последовательностей прибора. ИК спектры сняты на приборе Shimadzu в тонком слое или в суспензии в нуйоле. Элементный анализ проведен на анализаторе Euro EA 3000. Углы оптического вращения измерены на поляриметре PerkinElmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (прямой шприцевой ввод образца, раствор образца в метаноле, подвижная фаза – метанол–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при напряжении ионизирующего игольчатого электрода коронного разряда 4.5 и –3.5 кВ соответственно; скорость потока подвижной фазы – 0.1 мл/мин; температура интерфейса и напряжение на капилляре интерфей-

са – 250°C и 5÷–5 В соответственно; температура нагревателя – 200°C, температура испарителя – 230°C; скорость потока распыляющего газа (азот) – 2.5 л/мин. Температура плавления некорректна и определена на аппарате Voetius.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Сорбфил ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью опрыскивания пластинок 5%-ным раствором H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100–120°C. В качестве элюента использовали систему растворителей хлороформ–метанол (20:1, 10:1, 5:1). Колоночную хроматографию выполняли на стандартном силикагеле 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш) (Macherey-Nagel, Germany).

2-Аллилмалеопимаримид **1** синтезирован по методике [10], все физические и спектральные характеристики соединения **1** совпадали с литературными данными.

2-Бензилмалеопимаримид (4). Смесь 1.4 г (3.5 ммоль) малеопимаровой кислоты и 0.4 мл (1.03 ммоль) бензиламина в 100 мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина–Старка в течение 14 ч. По окончании реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме 1–2 мм рт. ст. при 80°C в течение 2 ч. Выход 1.68 г (98%), $[\alpha]_D^{20}$ –61° (*c* 1.02, CHCl_3).

Спектр ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.57 с (3H, 9a- CH_3), 0.64 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.83 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.94 т. д (1H, 9- H_{ax} , 2J 12.7, $^3J_{9\text{ax-8ax}}$ 12.7, $^3J_{9\text{ax-8eq}}$ 4.2 Гц), 1.15 с (3H, 6- CH_3), 1.20 д. д. д (1H, 10- H_{eq} , 2J 13.4, $^3J_{10\text{eq-9b}}$ 5.7, $^3J_{10\text{eq-11}}$ 2.9 Гц), 1.30–1.36 м (1H, 5- H_{eq}), 1.37–1.45 м (1H, 9- H_{eq}), 1.39 д. д (1H, 9b- H , $^3J_{9b-10\text{ax}}$ 9.4, $^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.7 Гц), 1.38–1.56 м (3H, 8- H_{eq} , 5,8- H_{ax}), 1.58–1.63 м (1H, 7- H_{eq}), 1.64 д. д. д (1H, 10- H_{ax} , 2J 13.4, $^3J_{10\text{ax-9b}}$ 9.4, $^3J_{10\text{ax-11}}$ 2.7 Гц), 1.65–1.78 м (2H, 4,7- H_{ax}), 1.78 д. д (1H, 5a- H , $^3J_{5a-5\text{ax}}$ 12.0, $^3J_{5a-5\text{eq}}$ 1.9 Гц), 2.00 септет (1H, 14- H , $^3J_{14-\text{Me}}$ 6.8 Гц), 2.45 д (1H, 3a- H , $^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.54 д. т (1H, 4- H_{eq} , 2J 13.9, $^3J_{4\text{eq-5}}$ 3.0 Гц), 2.79 д. д (1H, 11a- H , $^3J_{11a-3a}$ 8.1, $^3J_{11a-11}$ 2.9 Гц), 3.03 к. д (1H, 11- H , $^3J_{11-10}$ 2.9, $^3J_{11-11a}$ 2.9, $^4J_{11-14}$ 1.5 Гц), 4.43 д (1H, 1'- H_a , 2J 14.1 Гц), 4.52 д (1H, 1'- H_b , 2J 14.1 Гц), 5.30 уш. с (1H, 13- H), 7.20–7.29 м (5H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6''- H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.61 (9a- CH_3), 16.56 (6- CH_3), 17.04 (C^8), 19.52 (14- CH_3), 20.42 (14- CH_3), 21.82 (C^5), 27.58 (C^{10}), 32.45 (C^{14}), 35.30 (C^4), 35.53 (C^{11}), 36.85 (C^7), 37.60 (C^{9a}), 38.11 (C^9), 40.79 (C^6), 41.97 ($\text{C}^{1'}$), 44.97 (C^{11a}), 46.89 (C^{3b}), 49.22 (C^{9b}), 52.43 (C^{3a}), 54.16 (C^{5a}), 124.32 (C^{13}), 127.43 ($\text{C}^{4''}$), 128.44 ($\text{C}^{2'',6''}$), 128.77 ($\text{C}^{3'',5''}$), 136.07 ($\text{C}^{1''}$), 146.85 (C^{12}), 177.20 (C^3), 178.33 (C^1), 184.57 (COOH). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_{N} , м. д.: 188.52 (N^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 490.4 (100) [$M+1$] $^+$. Найдено, %: С 76.32; Н 8.11; N 2.96. $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 76.04; Н 8.03; N 2.86.

Общая методика получения хлорангидридов малеопимаримидов 2, 5. К 1.63 ммоль малеопимаримида **1** или **4** в 20 мл безводного SnCl_4 прибавляли при перемешивании 0.4 мл (4.7 ммоль) оксалилхлорида, полученную смесь кипятили 2 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении и далее использовали без очистки.

Общая методика получения изотиоцианатов малеопимаримидов 3, 6. К 1.63 ммоль хлорангидрида малеопимаримида **2** или **5** в 20 мл безводного ацетона прибавляли при перемешивании 0.19 г (1.94 ммоль) KSCN , полученную смесь перемешивали 2 ч. Отфильтровывали KCl , фильтрат упаривали при пониженном давлении и далее использовали без очистки.

Общая методика получения гидразиновых производных малеопимаримидов (7–19). К 1.63 ммоль изотиоцианата малеопимаримида **3** или **6** в 40 мл безводного диоксана прибавляли при перемешивании 1.84 ммоль соответствующего фенилгидразина или ацилгидразида, полученную смесь кипятили 6–8 ч. По окончании реакции растворитель отгоняли при пониженном давлении, сушили в вакууме 1–2 мм рт. ст. при температуре 85–90°C 1 ч, при необходимости очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент хлороформ– MeOH , 100:1, 50:1, 20:1, 10:1.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-3-[2-((2-Аллил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонafto[2,1-е]изоиндол-6-ил)карбонил)амино}карбонотионил)гидразино]бензойная кислота (7). Выход 99%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3235, 1767, 1694, 1591, 1337, 1179, 1076, 928, 812, 758. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.63 с (3H, 9a- CH_3), 0.93 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.97 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.99–1.04 м (1H, 9- H_{ax}), 1.21–1.26 м (1H, 10- H_{eq}), 1.28 с (3H, 6- CH_3), 1.30–1.34 м (1H, 5- H_{eq}), 1.44 д. д (1H, 9b- H , $^3J_{9b-10\text{ax}}$ 9.6, $^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.8 Гц), 1.45–1.65 м (5H, 7,8,9- H_{eq} , 5,8- H_{ax}), 1.69 д. д. д (1H, 10- H_{ax} , 2J 13.0, $^3J_{10\text{ax-9b}}$ 9.6, $^3J_{10\text{ax-11}}$ 2.7 Гц), 1.70–1.74 м (1H, 5a- H), 1.75 т. д (1H, 4- H_{ax} , 2J 13.7, $^3J_{4\text{ax-5ax}}$ 13.7, $^3J_{4\text{ax-5eq}}$ 4.5 Гц), 1.77–1.83 м (1H, 7- H_{ax}), 2.17 септет (1H, 14- H , $^3J_{14-\text{Me}}$ 6.8 Гц), 2.46 д (1H, 3a- H , $^3J_{3a-11a}$ 8.0 Гц), 2.56 д. т (1H, 4- H_{eq} , 2J 13.7, $^3J_{4\text{eq-5}}$ 3.2 Гц), 2.82 д. д (1H, 11a- H , $^3J_{11a-3a}$ 8.0, $^3J_{11a-11}$ 3.0 Гц), 3.09 уш. с (1H, 11- H), 3.91–3.95 м (1H, 1'- H_a), 3.93–3.97 м (1H, 3'- H_b), 5.10 д (1H, 3'- H_a , $^3J_{3'a-2'}$ 10.3 Гц), 5.14 д (1H, H_b-3' , $^3J_{3'b-2'}$ 17.1 Гц), 5.39 уш. с (1H, 13- H), 5.64 д. д. т (1H, 2'- H_a , $^3J_{2'-3'b}$ 17.1, $^3J_{2'-3'a}$ 10.3, $^3J_{2'-1'}$ 6.0 Гц), 7.13 д. д (1H, 6'''- H , $^3J_{6'''-5'''}$ 7.8, $^4J_{6'''-2'''}$ 2.3 Гц), 7.39 т (1H, 5'''- H , $^3J_{5'''-6'''}$ 7.8, $^3J_{5'''-4'''}$ 7.8 Гц), 7.58 д (1H, 2'''- H , $^4J_{2'''-6'''}$ 2.3 Гц), 7.72 д (1H, 4'''- H , $^3J_{4'''-5'''}$ 7.8 Гц), 8.74 с (1H, 2''- NH), 12.16 уш. с (1H, 4''- NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.72 (9a- CH_3), 16.55 (6- CH_3), 16.94 (C^8), 19.81 (14- CH_3), 20.62 (14- CH_3), 21.58 (C^5), 27.50 (C^{10}), 32.61 (C^{14}), 35.28 (C^4), 35.57 (C^{11}), 36.59 (C^7), 37.73 (C^9), 37.90 (C^{9a}), 40.65 (C^{3b}), 40.65 (C^1), 44.97 (C^{11a}), 48.23 (C^6), 50.24 (C^{5a}), 52.32 (C^{3a}), 54.28 (C^{9b}), 115.52 ($\text{C}^{2''}$), 118.27 (C^3), 119.55 ($\text{C}^{6''}$), 123.93 ($\text{C}^{4''}$), 124.06 (C^{13}), 129.51 ($\text{C}^{5''}$), 130.68 ($\text{C}^{3''}$), 130.79 (C^2), 146.48

(C^{1'''}), 147.44 (C¹²), 169.90 (C^{7'''}), 177.12 (C³), 177.97 (C¹), 179.43 (C^{3''}), 179.76 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 152.20 (N^{2''}), 151.10 (N^{4''}). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 633.5 (100) [M + 1]⁺. Найдено, %: C 66.82; H 7.15; N 8.78; S 5.02. C₃₅H₄₄N₄O₅S. Вычислено, %: C 66.43; H 7.01; N 8.85; S 5.07.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Аллил-N-[[2-(2,4-динитрофенил)гидразино]карбонотиоил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (8). Выход 99%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3312, 1767, 1694, 1618, 1593, 1520, 1504, 1339, 1196, 1142, 1063, 926, 833, 744. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.66 с (3H, 9a-CH₃), 0.95 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.7 Гц), 0.98 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.7 Гц), 0.98–1.03 м (1H, 9-H_{ax}) 1.26 д. д. д (1H, 10-H_{eq}, ²J 13.3, ³J_{10eq-9b} 5.5, ³J_{10eq-11} 2.7 Гц), 1.28–1.33 м (1H, 5-H_{eq}), 1.31 с (3H, 6-CH₃), 1.46 д. д (1H, 9b-H, ³J_{9b-10ax} 9.5, ³J_{9b-10eq} 5.5 Гц), 1.50 д. д. д (1H, 9-H_{eq}, ²J 12.4, ³J_{9eq-8ax} 3.9, ³J_{9eq-8eq} 2.8 Гц), 1.53–1.61 м (3H, 5,8-H_{ax}, 8-H_{eq}), 1.67 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{7eq-8ax} 3.6, ³J_{7eq-8eq} 2.4 Гц), 1.68–1.80 м (4H, 4,7,10-H_{ax}, 5a-H), 2.18 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.7 Гц), 2.46 (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.60 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 14.0, ³J_{4eq-5} 3.1 Гц), 2.83 д. д (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.0, ³J_{11a-11} 2.7 Гц), 3.10 к. д (1H, 11-H, ³J₁₁₋₁₀ 2.7, ³J_{11-11a} 2.7, ⁴J₁₁₋₁₄ 1.5 Гц), 3.93 д. д. т (1H, 1'-H_a, ²J 14.6, ³J_{1'a-2'} 5.9, ⁴J_{1'a-3'} 1.5 Гц), 3.97 д. д. т (1H, 1'-H_b, ²J 14.6, ³J_{1'b-2'} 5.9, ⁴J_{1'b-3'} 1.5 Гц), 5.11 д. д. т (1H, 3'-H_a, ²J 1.5, ³J_{3'a-2'} 10.3, ⁴J_{3'a-1'} 1.5 Гц), 5.15 д. д. т (1H, 3'-H_b, ²J 1.5, ³J_{3'b-2'} 17.1, ⁴J_{3'b-1'} 1.5 Гц), 5.40 уш. с (1H, 13-H), 5.65 д. д. т (1H, 2'-H_a, ³J_{2'-3'a} 17.1, ³J_{2'-1'} 5.9 Гц), 7.17 д (1H, 6'''-H, ³J_{6'''-5'''} 9.3 Гц), 8.40 д. д (1H, 5'''-H, ³J_{5'''-6'''} 9.3, ⁴J_{5'''-3'''} 2.7 Гц), 8.85 с (1H, 2''-NH), 9.17 д (1H, 3'''-H, ⁴J_{3'''-5'''} 2.7 Гц), 10.01 уш. с (1H, 5''-NH), 12.36 уш. с (1H, 4''-NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.81 (9a-CH₃), 16.66 (6-CH₃), 16.94 (C⁸), 19.83 (14-CH₃), 20.63 (14-CH₃), 21.80 (C⁵), 27.56 (C¹⁰), 32.63 (C¹⁴), 35.28 (C⁴), 35.57 (C¹¹), 37.13 (C⁷), 37.69 (C⁹), 37.90 (C^{9a}), 40.65 (C^{3b}), 40.65 (C^{1'}), 44.97 (C^{11a}), 48.38 (C⁶), 49.99 (C^{5a}), 52.31 (C^{3a}), 54.28 (C^{9b}), 114.63 (C^{6'''}), 118.27 (C^{3'}), 123.64 (C^{3'''}), 124.00 (C¹³), 130.44 (C^{5'''}), 130.83 (C^{2'}), 131.65 (C^{2'''}), 139.30 (C^{4'''}), 146.74 (C^{1'''}), 147.52 (C¹²), 176.48 (C³), 177.85 (C¹), 180.24 (C^{1''}), 180.79 (C^{3''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 110.04 (N^{5''}), 141.60 (N^{4''}), 154.28 (N^{2''}), 188.70 (N²). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 679.5 (100)

[M + 1]⁺. Найдено, %: C 60.23; H 6.38; N 12.45; S 4.65. C₃₄H₄₂N₆O₇S. Вычислено, %: C 60.16; H 6.24; N 12.38; S 4.72.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Аллил-N-[[2-(2-бензоил)гидразино]карбонотиоил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (9). Выход 99%, [α]_D²⁰ -71±1° (с 1.19, CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3252, 1769, 1694, 1514, 1429, 1336, 1161, 930, 760. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.64 с (3H, 9a-CH₃), 0.95 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.98 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.98–1.04 м (1H, 9-H_{ax}), 1.25 д. д. д (1H, 10-H_{eq}, ²J 13.2, ³J_{10eq-9b} 5.4, ³J_{10eq-11} 2.7 Гц), 1.29 с (3H, 6-CH₃), 1.28–1.33 м (1H, 5-H_{eq}), 1.45 д. д (1H, 9b-H, ³J_{9b-10ax} 9.5, ³J_{9b-10eq} 5.4 Гц), 1.45–1.61 м (4H, 8,9-H_{eq}, 5,8-H_{ax}), 1.62 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, ²J 13.1, ³J_{7eq-8ax} 3.7, ³J_{7eq-8eq} 3.0 Гц), 1.71 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, ²J 13.2, ³J_{10ax-9b} 9.5, ³J_{10ax-11} 2.7 Гц) 1.74 т. д (1H, 4-H_{ax}, ²J 13.8, ³J_{4ax-5ax} 13.8, ³J_{4ax-5eq} 5.4 Гц), 1.75–1.82 м (2H, 5a-H, 7-H_{ax}), 2.19 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.8 Гц), 2.47 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.57 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.8, ³J_{4eq-5} 3.0 Гц), 2.83 д. д (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.0, ³J_{11a-11} 2.7 Гц), 3.09 к. д (1H, 11-H, ³J₁₁₋₁₀ 2.7, ³J_{11-11a} 2.7, ⁴J₁₁₋₁₃ 1.5 Гц), 3.93 д. д. т (1H, 1'-H_a, ²J 14.5, ³J_{1'a-2'} 6.0, ⁴J_{1'a-3'} 1.5 Гц), 3.97 д. д. т (1H, 1'-H_b, ²J 14.5, ³J_{1'b-2'} 6.0, ⁴J_{1'b-3'} 1.5 Гц), 5.12 д. д. т (1H, 3'-H_a, ²J 1.5, ³J_{3'a-2'} 10.2, ⁴J_{3'a-1'} 1.5 Гц), 5.16 д. д. т (1H, 3'-H_b, ²J 1.5, ³J_{3'b-2'} 17.0, ⁴J_{3'b-1'} 1.5 Гц), 5.41 уш. с (1H, 13-H), 5.66 д. д. т (1H, 2'-H_a, ³J_{2'-3'b} 17.0, ³J_{2'-3'a} 10.2, ³J_{2'-1'} 6.0 Гц), 7.52 т (1H, 3'''-H, ³J_{3'''-2'''} 7.6, ³J_{3'''-4'''} 7.6 Гц), 7.52 т (1H, 5'''-H, ³J_{5'''-6'''} 7.6, ³J_{5'''-4'''} 7.6 Гц), 7.61 т. т (1H, 4'''-H, ³J_{4'''-3'''} 7.6, ³J_{4'''-5'''} 7.6, ⁴J_{4'''-2'''} 1.5, ⁴J_{4'''-6'''} 1.5 Гц), 7.90 д.д (1H, 2'''-H, ³J_{2'''-3'''} 7.6, ⁴J_{2'''-4'''} 1.5 Гц), 7.90 д.д (1H, 6'''-H, ³J_{6'''-5'''} 7.6, ⁴J_{6'''-4'''} 1.5 Гц), 8.59 с (1H, 2''-NH), 9.96 уш. с (1H, 5''-NH), 13.59 уш. с (1H, 4''-NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.79 (9a-CH₃), 16.58 (6-CH₃), 16.95 (C⁸), 19.84 (14-CH₃), 20.63 (14-CH₃), 21.64 (C⁵), 27.59 (C¹⁰), 32.62 (C¹⁴), 35.12 (C⁴), 35.60 (C¹¹), 36.99 (C⁷), 37.68 (C⁹), 37.85 (C^{9a}), 40.61 (C^{1'}), 40.65 (C^{3b}), 44.97 (C^{11a}), 48.15 (C⁶), 49.75 (C^{5a}), 52.28 (C^{3a}), 54.11 (C^{9b}), 118.20 (C^{3'}), 124.24 (C¹³), 127.27 (C^{6'''}), 127.27 (C^{2'''}), 128.99 (C^{3'''}), 128.99 (C^{5'''}), 130.73 (C^{1'''}), 130.88 (C^{2'}), 132.83 (C^{4'''}), 147.24 (C¹²), 162.28 (C^{6''}), 170.34 (C^{3''}), 176.75 (C³), 178.01 (C¹), 179.61 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 141.24 (N^{5''}), 149.66 (N^{2''}), 151.75 (N^{4''}). Масс-спектр, *m/z*

($I_{\text{отн}}$, %): 617.5 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 68.21; Н 7.23; N 9.11; S 5.12. C₃₅H₄₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 68.15; Н 7.19; N 9.08; S 5.20.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Аллил-N-[(2-(4-гидроксифенил)гидразино)карбонотиоил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (10). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -79^\circ$ (с 1.13, CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3235, 1767, 1694, 1682, 1607, 1587, 1504, 1337, 1277, 1231, 1169, 847, 762. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.61 с (3H, 9a-CH₃), 0.93 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.96 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.95–1.01 м (1H, 9-H_{ax}), 1.20–1.25 м (1H, 10-H_{eq}), 1.26 с (3H, 6-CH₃), 1.24–1.28 м (1H, 5-H_{eq}), 1.42–1.46 м (1H, 9-H_{eq}), 1.45 д. д (1H, 9b-H, ³J_{9b-10ax} 9.6, ³J_{9b-10eq} 5.1 Гц), 1.47–1.61 м (4H, 5,8-H_{ax}, 7,8-H_{eq}), 1.66–1.78 м (4H, 4,7,10-H_{ax}, 5a-H), 2.16 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.8 Гц), 2.49 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.53 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 14.2, ³J_{4eq-5} 3.2 Гц), 2.84 д. д (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.0, ³J_{11a-11} 2.8 Гц), 3.08 уш. с (1H, 11-H), 3.92 д. д. т (1H, 1'-H_a, ²J 14.5, ³J_{1'a-2'} 5.8, ⁴J_{1'a-3'} 1.5 Гц), 3.96 д. д. т (1H, 1'-H_b, ²J 14.5, ³J_{1'b-2'} 5.8, ⁴J_{1'b-3'} 1.5 Гц), 5.11 д. д. т (1H, 3'-H_a, ²J 1.5, ³J_{3'a-2'} 10.6, ⁴J_{3'a-1'} 1.5 Гц), 5.14 д. д. т (1H, 3'-H_b, ²J 1.5, ³J_{3'b-2'} 17.0, ⁴J_{3'b-1'} 1.5 Гц), 5.39 уш. с (1H, 13-H), 5.64 д. д. т (1H, 2'-H_a, ³J_{2'-3'b} 17.0, ³J_{2'-3'a} 10.6, ³J_{2'-1'} 5.8 Гц), 6.98 д (2H, 3''',5'''-H, ³J_{3'''-2''',5'''-6'''} 8.9 Гц), 7.79 д (2H, 2''',6'''-H, ³J_{2'''-3''',6'''-5'''} 8.9 Гц), 8.59 с (1H, 2''-NH), 9.86 уш. с (1H, 5''-NH), 13.51 уш. с (1H, 4''-NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 15.79 (9a-CH₃), 16.58 (6-CH₃), 16.94 (C⁸), 19.84 (14-CH₃), 20.63 (14-CH₃), 21.63 (C⁵), 27.55 (C¹⁰), 32.61 (C¹⁴), 35.12 (C⁴), 35.62 (C¹¹), 36.97 (C⁷), 37.62 (C⁹), 37.82 (C^{9a}), 40.69 (C^{3b}), 40.69 (C^{1'}), 45.00 (C^{11a}), 48.13 (C⁶), 49.64 (C^{5a}), 52.25 (C^{3a}), 54.01 (C^{9b}), 116.03 (C^{3'''}), 116.03 (C^{5'''}), 118.27 (C^{3'}), 122.13 (C^{1'''}), 124.23 (C¹³), 129.49 (C^{6'''}), 129.49 (C^{2'''}), 130.76 (C^{2'}), 147.23 (C¹²), 160.79 (C^{4'''}), 162.59 (C^{6''}), 170.57 (C^{3''}), 177.15 (C³), 178.34 (C¹), 179.68 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_{N} , м. д.: 139.18 (C^{5''}), 150.23 (C^{2''}), 151.65 (C^{4''}), 185.11 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 633.5 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 67.71; Н 7.38; N 9.11; S 5.41. C₃₄H₄₄N₄O₄S. Вычислено, %: С 67.52; Н 7.33; N 9.26; S 5.30.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Аллил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-N-[(2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразино)карбонотиоил]гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (12). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -66^\circ$ (с 1.87, CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3286,

нафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (11). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -59^\circ$ (с 1.25, CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3198, 1767, 1694, 1591, 1516, 1337, 1196, 1161, 752. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.65 с (3H, 9a-CH₃), 0.95 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.98 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.8 Гц), 0.98–1.03 м (1H, 9-H_{ax}), 1.23 д. д. д (1H, 10-H_{eq}, ²J 13.4, ³J_{10eq-9b} 5.7, ³J_{10eq-11} 2.7 Гц), 1.30 с (3H, 6-CH₃), 1.28–1.32 м (1H, 5-H_{eq}), 1.45 д. д (1H, 9b-H, ³J_{9b-10ax} 9.4, ³J_{9b-10eq} 5.7 Гц), 1.46–1.60 м (4H, 8,9-H_{eq}, 5,8-H_{ax}), 1.62 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, ²J 13.1, ³J_{7eq-8ax} 3.7, ³J_{7eq-8eq} 3.0 Гц), 1.71 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, ²J 13.4, ³J_{10ax-9b} 9.4, ³J_{10ax-11} 2.7 Гц), 1.73 т. д (1H, 4-H_{ax}, ²J 14.1, ³J_{4ax-5ax} 14.1, ³J_{4ax-5eq} 4.3 Гц), 1.74–1.82 м (2H, 5a-H, 7-H_{ax}), 2.19 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.8 Гц), 2.47 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.1 Гц), 2.57 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 14.1, ³J_{4eq-5} 3.0 Гц), 2.83 д. д (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.1, ³J_{11a-11} 2.7 Гц), 3.10 к. д (1H, 11-H, ³J₁₁₋₁₀ 2.7, ³J_{11-11a} 2.7, ⁴J₁₁₋₁₄ 1.5 Гц), 3.93 д. д. т (1H, 1'-H_a, ²J 14.7, ³J_{1'a-2'} 5.8, ⁴J_{1'a-3'} 1.5 Гц), 3.97 д. д. т (1H, 1'-H_b, ²J 14.7, ³J_{1'b-2'} 5.8, ⁴J_{1'b-3'} 1.5 Гц), 5.12 д. д. т (1H, 3'-H_a, ²J 1.5, ³J_{3'a-2'} 10.2, ⁴J_{3'a-1'} 1.5 Гц), 5.15 д. д. т (1H, 3'-H_b, ²J 1.5, ³J_{3'b-2'} 17.0, ⁴J_{3'b-1'} 1.5 Гц), 5.41 уш. с (1H, 13-H), 5.66 д. д. т (1H, 2'-H_a, ³J_{2'-3'b} 17.0, ³J_{2'-3'a} 10.2, ³J_{2'-1'} 5.8 Гц), 7.49 д. д (1H, 5'''-H, ³J_{5'''-4'''} 8.0, ³J_{5'''-6'''} 5.0 Гц), 8.22 д. д. д (1H, 4'''-H, ³J_{4'''-5'''} 8.0, ⁴J_{4'''-2'''} 2.4, ⁴J_{4'''-6'''} 1.8 Гц), 8.62 с (1H, 2''-NH), 8.84 д.д (1H, 6'''-H, ³J_{6'''-5'''} 5.0, ⁴J_{6'''-4'''} 1.8 Гц), 9.14 д (1H, 2'''-H, ⁴J_{2'''-4'''} 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 15.79 (9a-CH₃), 16.58 (6-CH₃), 16.94 (C⁸), 19.84 (14-CH₃), 20.63 (14-CH₃), 21.65 (C⁵), 27.58 (C¹⁰), 32.62 (C¹⁴), 35.13 (C⁴), 35.59 (C¹¹), 36.99 (C⁷), 37.68 (C⁹), 37.85 (C^{9a}), 40.60 (C^{1'}), 40.65 (C^{3b}), 44.97 (C^{11a}), 48.20 (C⁶), 49.80 (C^{5a}), 52.28 (C^{3a}), 54.14 (C^{9b}), 118.20 (C^{3'}), 123.80 (C^{5'''}), 124.20 (C¹³), 126.97 (C^{3'''}), 130.88 (C^{2'}), 135.30 (C^{4'''}), 147.29 (C¹²), 148.21 (C^{2'''}), 153.27 (C^{6'''}), 160.63 (C^{6''}), 171.45 (C^{3''}), 176.73 (C³), 177.94 (C¹), 179.75 (C^{1''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_{N} , м. д.: 150.00 (C^{4''}), 150.42 (C^{2''}), 312.90 (C^{1'''}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 618.5 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: 66.18; Н 7.19; N 11.40; S 5.12. C₃₄H₄₃N₅O₄S. Вычислено, %: С 66.10; Н 7.02; N 11.34; S 5.19.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Аллил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-N-[(2-изоникотиноилгидразино)карбонотиоил]гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (12). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -66^\circ$ (с 1.87, CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3286,

1771, 1697, 1516, 1163. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.65 с (3H, 9a- CH_3), 0.95 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.98 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 1.01 т. д (1H, 9- H_{ax} , 2J 12.5, $^3J_{9\text{ax-8ax}}$ 12.5, $^3J_{9\text{ax-8eq}}$ 3.7 Гц), 1.26 д. д. д (1H, 10- H_{eq} , 2J 13.6, $^3J_{10\text{eq-9b}}$ 5.6, $^3J_{10\text{eq-11}}$ 3.1 Гц), 1.30 с (3H, 6- CH_3), 1.28–1.33 м (1H, 5- H_{eq}), 1.45 д. д (1H, 9b- H , $^3J_{9b-10\text{ax}}$ 9.5, $^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.6 Гц), 1.47–1.61 м (4H, 8,9- H_{eq} , 5,8- H_{ax}), 1.63 д. д. д (1H, 7- H_{eq} , 2J 13.2, $^3J_{7\text{eq-8ax}}$ 4.3, $^3J_{7\text{eq-8eq}}$ 2.8 Гц), 1.72 д. д. д (1H, 10- H_{ax} , 2J 13.6, $^3J_{10\text{ax-9b}}$ 9.5, $^3J_{10\text{ax-11}}$ 3.1 Гц), 1.71–1.82 м (3H, 4,7- H_{ax} , 5a- H), 2.19 септет (1H, 14- H , $^3J_{14-\text{Me}}$ 6.8 Гц), 2.47 д (1H, 3a- H , $^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.58 д. т (1H, 4- H_{eq} , 2J 14.1, $^3J_{4\text{eq-5}}$ 3.2 Гц), 2.84 д. д (1H, 11a- H , $^3J_{11a-3a}$ 8.0, $^3J_{11a-11}$ 3.0 Гц), 3.10 к. д (1H, 11- H , $^3J_{11-10}$ 3.1, $^3J_{11-11a}$ 3.1, $^4J_{11-14}$ 1.5 Гц), 3.94 д. д. т (1H, 1'- H_{a} , 2J 14.6, $^3J_{1'a-2'}$ 6.0, $^4J_{1'a-3'}$ 1.5 Гц), 3.98 д. д. т (1H, 1'- H_{b} , 2J 14.6, $^3J_{1'b-2'}$ 6.0, $^4J_{1'b-3'}$ 1.5 Гц), 5.12 д. д. т (1H, 3'- H_{a} , 2J 1.5, $^3J_{3'a-2'}$ 10.2, $^4J_{3'a-1'}$ 1.5 Гц), 5.16 д. д. т (1H, 3'- H_{b} , 2J 1.5, $^3J_{3'b-2'}$ 17.1, $^4J_{3'b-1'}$ 1.5 Гц), 5.41 уш. с (1H, 13- H), 5.66 д. д. т (1H, 2'- H_{a} , $^3J_{2'-3'b}$ 17.1, $^3J_{2'-3'a}$ 10.2, $^3J_{2'-1'}$ 6.0 Гц), 7.74 д (2H, 3''', 5'''- H , $^3J_{3'''-2''}$, $^5J_{5'''-6''}$ 6.0 Гц), 8.61 с (1H, 2''- NH), 8.85 д (2H, 2''', 6'''- H , $^3J_{2'''-3''}$, $^6J_{6'''-5''}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.80 (9a- CH_3), 16.59 (6- CH_3), 16.94 (C^8), 19.85 (14- CH_3), 20.64 (14- CH_3), 21.68 (C^5), 27.60 (C^{10}), 32.64 (C^{14}), 35.15 (C^4), 35.60 (C^{11}), 37.02 (C^7), 37.71 (C^9), 37.87 (C^{9a}), 40.62 (C^1), 40.66 (C^{3b}), 44.98 (C^{11a}), 48.23 (C^6), 49.86 (C^{5a}), 52.30 (C^{3a}), 54.18 (C^{9b}), 118.23 (C^3), 120.84 ($\text{C}^{5''}$), 120.84 ($\text{C}^{3''}$), 124.18 (C^{13}), 130.89 (C^2), 137.97 ($\text{C}^{4''}$), 147.34 (C^{12}), 150.97 ($\text{C}^{2''}$), 150.97 ($\text{C}^{6''}$), 160.32 (C^6), 171.39 (C^3), 176.73 (C^3), 177.93 (C^1), 179.82 ($\text{C}^{1''}$). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_{N} , м. д.: 149.89 ($\text{C}^{4''}$), 150.23 ($\text{C}^{2''}$), 324.00 ($\text{C}^{1''}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 618.2 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: С 66.11; Н 7.09; N 11.45; S 5.24. $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 66.10; Н 7.02; N 11.34; S 5.19.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-3-[2-((2-Бензил-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-ил)карбонил)амино]карбонотиоил-гидразино]бензойная кислота (13). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $-78 \pm 1^\circ$ (c 1.05, CHCl_3 - MeOH , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3231, 1769, 1694, 1593, 1298, 1171, 758, 723, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 - MeOD), δ , м. д.: 0.62 с (3H, 9a- CH_3), 0.66 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 0.85 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 1.00 т. д (1H, 9- H_{ax} , 2J 12.2, $^3J_{9\text{ax-8ax}}$ 12.2, $^3J_{9\text{ax-8eq}}$

5.3 Гц), 1.23 д. д. д (1H, 10- H_{eq} , 2J 13.1, $^3J_{10\text{eq-9b}}$ 5.4, $^3J_{10\text{eq-11}}$ 3.2 Гц), 1.27 с (3H, 6- CH_3), 1.38–1.33 м (1H, 5- H_{eq}), 1.42–1.59 м (5H, 9b- H , 8,9- H_{eq} , 5,8- H_{ax}), 1.64 д. д. д (1H, 7- H_{eq} , 2J 13.3, $^3J_{7\text{eq-8}}$ 3.2 Гц), 1.70 д. д. д (1H, 10- H_{ax} , 2J 13.1, $^3J_{10\text{ax-9b}}$ 9.7, $^3J_{10\text{ax-11}}$ 2.7 Гц), 1.71–1.79 м (3H, 4,7- H_{ax} , 5a- H), 2.01 септет (1H, 14- H , $^3J_{14-\text{Me}}$ 6.7 Гц), 2.50 д (1H, 3a- H , $^3J_{3a-11a}$ 8.0 Гц), 2.56 д. т (1H, 4- H_{eq} , 2J 13.7, $^3J_{4\text{eq-5}}$ 2.9 Гц), 2.84 д. д (1H, 11a- H , $^3J_{11a-3a}$ 8.0, $^3J_{11a-11}$ 3.0 Гц), 3.0 5 уш. с (1H, 11- H), 4.45 д (1H, 1'- H_{a} , 2J 14.1 Гц), 4.54 д (1H, 1'- H_{b} , 2J 14.1 Гц), 5.30 уш. с (1H, 13- H), 7.10 д. д. д (1H, 6''''- H , $^3J_{6''''-5''''}$ 7.9, $^4J_{6''''-2''''}$ 2.4, $^4J_{6''''-4''''}$ 1.2 Гц), 7.21–7.28 м (5H, 2'', 3'', 4'', 5'', 6''- H), 7.37 т (1H, 5''''- H , $^3J_{5''''-6''''}$ 7.9, $^3J_{5''''-4''''}$ 7.9 Гц), 7.57 д. д (1H, 2''''- H , $^4J_{2''''-6''''}$ 2.4, $^4J_{2''''-4''''}$ 1.2 Гц), 7.66 д. т (1H, 4''''- H , $^3J_{4''''-5''''}$ 7.9, $^4J_{4''''-6''''}$ 1.2, $^4J_{4''''-2''''}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 - MeOD), δ_{C} , м. д.: 15.89 (9a- CH_3), 16.53 (6- CH_3), 17.13 (C^8), 19.61 (14- CH_3), 20.47 (14- CH_3), 21.80 (C^5), 27.96 (C^{10}), 32.64 (C^{14}), 35.32 (C^4), 35.67 (C^{11}), 36.85 (C^7), 37.79 (C^9), 38.03 (C^{9a}), 40.91 (C^{3b}), 42.23 (C^1), 45.13 (C^{11a}), 48.35 (C^6), 49.80 (C^{5a}), 52.55 (C^{3a}), 54.31 (C^{9b}), 115.62 ($\text{C}^{2''}$), 118.84 ($\text{C}^{6''}$), 123.51 ($\text{C}^{4''}$), 124.24 (C^{13}), 127.94 ($\text{C}^{4''}$), 128.66 ($\text{C}^{3''}$), 128.66 ($\text{C}^{5''}$), 128.80 ($\text{C}^{2''}$), 128.80 ($\text{C}^{6''}$), 129.51 ($\text{C}^{5''}$), 131.80 ($\text{C}^{3''}$), 136.04 ($\text{C}^{1''}$), 146.61 ($\text{C}^{1''}$), 147.36 (C^{12}), 168.78 ($\text{C}^{7''}$), 177.74 (C^3), 178.80 (C^1), 179.93 ($\text{C}^{3''}$), 180.13 ($\text{C}^{1''}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 683.6 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: С 68.72; Н 6.94; N 8.40; S 4.60. $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 68.60; Н 6.79; N 8.20; S 4.70.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-N-[[2-(2,4-динитрофенил)гидразино]карбонотиоил]-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксамид (14). Выход 99%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1768, 1695, 1618, 1593, 1506, 1339, 1314, 1169, 762, 723, 700. Спектр ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.63 с (3H, 9a- CH_3), 0.67 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 0.85 д (3H, 14- CH_3 , $^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 1.00 т. д (1H, 9- H_{ax} , 2J 13.0, $^3J_{9\text{ax-8ax}}$ 13.0, $^3J_{9\text{ax-8eq}}$ 4.2 Гц), 1.20–1.25 м (1H, 10- H_{eq}), 1.27–1.32 м (1H, 5- H_{eq}), 1.31 с (3H, 6- CH_3), 1.45 д. д (1H, 9b- H , $^3J_{9b-10\text{ax}}$ 9.6, $^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.7 Гц), 1.49 д. д. д (1H, 9- H_{eq} , 2J 13.0, $^3J_{9\text{eq-8ax}}$ 3.9, $^3J_{9\text{eq-8eq}}$ 3.0 Гц), 1.51–1.61 м (3H, 5,8- H_{ax} , 8- H_{eq}), 1.67 д. д. д (1H, 7- H_{eq} , 2J 13.5, $^3J_{7\text{eq-8ax}}$ 4.0, $^3J_{7\text{eq-8eq}}$ 2.4 Гц), 1.70 д. д. д (1H, 10- H_{ax} , 2J 13.1, $^3J_{10\text{ax-9b}}$ 9.6, $^3J_{10\text{ax-11}}$ 2.9 Гц), 1.70–1.75 м (2H, 5a- H , 4- H_{ax}), 1.75 т. д (1H, 7- H_{ax} , 2J 13.5, $^3J_{7\text{ax-8ax}}$

13.5, $^3J_{7ax-8eq}$ 4.6 Гц), 2.04 септет (1H, 14-H, $^3J_{14-Me}$ 6.7 Гц), 2.47 д (1H, 3a-H, $^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.61 д. т (1H, 4-H_{eq}, $^2J_{13.8}$, $^3J_{4eq-5}$ 2.9 Гц), 2.83 д. д (1H, 11a-H, $^3J_{11a-3a}$ 8.1, $^3J_{11a-11}$ 2.9 Гц), 3.08 к. д (1H, 11-H, $^3J_{11-10}$ 2.9, $^3J_{11-11a}$ 2.9, $^4J_{11-14}$ 1.6 Гц), 4.46 д (1H, 1'-H_a, $^2J_{14.1}$ Гц), 4.55 д (1H, 1'-H_b, $^2J_{14.1}$ Гц), 5.30 уш. с (1H, 13-H), 7.18 д (1H, 6''''-H, $^3J_{6'''-5'''}$ 9.3 Гц), 7.22–7.31 м (5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 8.40 д. д (1H, 5''''-H, $^3J_{5'''-6'''}$ 9.3, $^4J_{5'''-3'''}$ 2.6 Гц), 8.94 с (1H, 2''''-NH), 9.18 д (1H, 3''''-H, $^4J_{3'''-5'''}$ 2.6 Гц), 10.03 д (1H, 5''''-NH, $^3J_{5'''-4'''}$ 2.9 Гц), 12.38 д (1H, 4''''-NH, $^3J_{4'''-5'''}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 15.79 (9a-CH₃), 16.63 (6-CH₃), 16.92 (C⁸), 19.50 (14-CH₃), 20.42 (14-CH₃), 21.80 (C⁵), 27.53 (C¹⁰), 32.47 (C¹⁴), 35.29 (C⁴), 35.45 (C¹¹), 37.06 (C⁷), 37.64 (C⁹), 37.88 (C^{9a}), 40.66 (C^{3b}), 42.05 (C¹), 44.89 (C^{11a}), 48.37 (C⁶), 49.91 (C^{5a}), 52.35 (C^{3a}), 54.23 (C^{9b}), 114.64 (C^{6'''}), 123.64 (C^{3'''}), 123.85 (C¹³), 127.76 (C^{4''}), 128.48 (C^{3''}), 128.48 (C^{5''}), 128.78 (C^{2''}), 128.78 (C^{6''}), 130.45 (C^{5'''}), 131.61 (C^{2'''}), 135.98 (C^{1''}), 139.26 (C^{4'''}), 146.75 (C^{1'''}), 147.38 (C¹²), 177.01 (C³), 178.02 (C¹), 180.30 (C^{1''}), 181.07 (C^{3'''}). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_N , м. д.: 110.88 (C^{5''}), 142.57 (C^{4''}), 154.19 (C^{2''}), 188.70 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 727.5 (100) [$M - 1$]⁺. Найдено, %: C 62.88; H 6.19; N 11.80; S 4.38. C₃₈H₄₄N₆O₇S. Вычислено, %: C 62.62; H 6.08; N 11.53; S 4.40.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-N-[(2-бензоил)гидразино]карбонотиоил]-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксамид (15). Выход 99%, $[\alpha]_D^{20}$ –82° (с 1.09, CHCl₃–MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3242, 1769, 1694, 1506, 1398, 1342, 1273, 1171, 758, 700. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.59 с (3H, 9a-CH₃), 0.64 д (3H, 14-CH₃, $^3J_{Me-14}$ 6.7 Гц), 0.84 д (3H, 14-CH₃, $^3J_{Me-14}$ 6.7 Гц), 0.95 т. д (1H, 9-H_{ax}, $^2J_{12.6}$, $^3J_{9ax-8ax}$ 12.6, $^3J_{9ax-8eq}$ 4.9 Гц), 1.16–1.22 м (1H, 10-H_{eq}), 1.26 с (3H, 6-CH₃), 1.24–1.30 м (1H, 5-H_{eq}), 1.40–1.45 м (1H, 9-H_{eq}), 1.42 д. д (1H, 9b-H, $^3J_{9b-10ax}$ 9.5, $^3J_{9b-10eq}$ 5.4 Гц), 1.44–1.55 м (3H, 5,8-H_{ax}, 8-H_{eq}), 1.59 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, $^2J_{12.7}$, $^3J_{7eq-8ax}$ 3.6, $^3J_{7eq-8eq}$ 2.7 Гц), 1.66 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, $^2J_{13.5}$, $^3J_{10ax-9b}$ 9.5, $^3J_{10ax-11}$ 3.1 Гц), 1.71–1.76 м (1H, 5a-H), 1.72 т. д (1H, 4-H_{ax}, $^2J_{14.1}$, $^3J_{4ax-5ax}$ 14.1, $^3J_{4ax-5eq}$ 4.8 Гц), 1.73–1.80 м (1H, 7-H_{ax}), 2.00 септет (1H, 14-H, $^3J_{14-Me}$ 6.7 Гц), 2.45 д (1H, 3a-H, $^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.56 д. т (1H, 4-H_{eq}, $^2J_{14.1}$, $^3J_{4eq-5}$

3.0 Гц), 2.79 д. д (1H, 11a-H, $^3J_{11a-3a}$ 8.1, $^3J_{11a-11}$ 3.3 Гц), 3.04 уш. с (1H, 11-H), 4.43 д (1H, 1'-H_a, $^2J_{14.1}$ Гц), 4.52 д (1H, 1'-H_b, $^2J_{14.1}$ Гц), 5.28 уш. с (1H, 13-H), 7.20–7.30 м (5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.51 д. д (2H, 3''''-H, $^3J_{3'''-2'''}$, $5'''-6'''$ 8.0, $^3J_{3'''-4'''}$, $5'''-4'''$ 7.7 Гц), 7.60 т. т (1H, 4''''-H, $^3J_{4'''-3'''}$ 7.7, $^3J_{4'''-5'''}$ 7.7, $^4J_{4'''-2'''}$ 1.8, $^4J_{4'''-6'''}$ 1.8 Гц), 7.88 д. д (2H, 2''''-H, $^3J_{2'''-3'''}$, $6'''-5'''$ 8.0, $^4J_{2'''-4'''}$, $6'''-4'''$ 1.8 Гц), 8.60 с (1H, 2''''-NH), 9.96 с (1H, 5''''-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 15.76 (9a-CH₃), 16.55 (6-CH₃), 16.94 (C⁸), 19.50 (14-CH₃), 20.41 (14-CH₃), 21.63 (C⁵), 27.56 (C¹⁰), 32.45 (C¹⁴), 35.13 (C⁴), 35.48 (C¹¹), 36.96 (C⁷), 37.64 (C⁹), 37.82 (C^{9a}), 40.65 (C^{3b}), 42.00 (C¹), 44.88 (C^{11a}), 48.14 (C⁶), 49.70 (C^{5a}), 52.32 (C^{3a}), 54.07 (C^{9b}), 124.09 (C¹³), 127.26 (C^{6'''}), 127.26 (C^{2'''}), 127.69 (C^{4''}), 128.45 (C^{3''}), 128.45 (C^{5''}), 128.76 (C^{2''}), 128.76 (C^{6''}), 128.97 (C^{3'''}), 128.97 (C^{5'''}), 130.74 (C^{1'''}), 132.81 (C^{4'''}), 136.05 (C^{1''}), 147.09 (C¹²), 162.26 (C^{6'''}), 170.36 (C^{3'''}), 176.91 (C³), 178.12 (C¹), 179.61 (C^{1''}). Спектр ЯМР ^{15}N , δ_N , м. д.: 140.38 (C^{5''}), 150.10 (C^{2''}), 152.08 (C^{4''}), 188.64 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 667.6 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 70.31; H 7.09; N 8.43; S 5.00. C₃₉H₄₆N₄O₄S. Вычислено, %: C 70.24; H 6.95; N 8.40; S 4.81.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-N-[(2-(4-гидроксибензоил)гидразино)карбонотиоил]-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксамид (16). Выход 99%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3215, 1769, 1686, 1609, 1587, 1499, 1277, 1229, 1171, 908, 847, 760, 733, 700. Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.57 с (3H, 9a-CH₃), 0.63 д (3H, 14-CH₃, $^3J_{Me-14}$ 6.9 Гц), 0.82 д (3H, 14-CH₃, $^3J_{Me-14}$ 6.9 Гц), 0.94–1.00 м (1H, 9-H_{ax}), 1.17–1.22 м (1H, 10-H_{eq}), 1.23–1.29 м (1H, 5-H_{eq}), 1.24 с (3H, 6-CH₃), 1.40–1.45 м (1H, 9-H_{eq}), 1.42 д. д (1H, 9b-H, $^3J_{9b-10ax}$ 9.5, $^3J_{9b-10eq}$ 5.8 Гц), 1.46–1.54 м (3H, 5-H_{ax}, 8-H_{ax}, 8-H_{eq}), 1.56 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, $^2J_{13.2}$, $^3J_{7eq-8ax}$ 3.6, $^3J_{7eq-8eq}$ 2.4 Гц), 1.66 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, $^2J_{13.1}$, $^3J_{10ax-9b}$ 9.5, $^3J_{10ax-11}$ 2.8 Гц), 1.68–1.77 м (3H, 4,7-H_{ax}, 5a-H), 1.98 септет (1H, 14-H, $^3J_{14-Me}$ 6.9 Гц), 2.48 д (1H, 3a-H, $^3J_{3a-11a}$ 8.0 Гц), 2.52 д. т (1H, 4-H_{eq}, $^2J_{14.0}$, $^3J_{4eq-5}$ 2.9 Гц), 2.82 д. д (1H, 11a-H, $^3J_{11a-3a}$ 8.0, $^3J_{11a-11}$ 2.8 Гц), 3.03 к. д (1H, 11-H, $^3J_{11-10}$ 2.8, $^3J_{11-11a}$ 2.8, $^4J_{11-14}$ 1.5 Гц), 4.44 д (1H, 1'-H_a, $^2J_{14.0}$ Гц), 4.53 д (1H, 1'-H_b, $^2J_{14.0}$ Гц), 5.27 уш. с (1H, 13-H), 6.97 д (2H, 3''''-H, $^3J_{3'''-2'''}$, $5'''-6'''$ 8.7 Гц), 7.20–7.29 м (5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.78 д (2H,

$2''''$, $6''''$ -H, ${}^3J_{2''''-3''''}$, ${}^6J_{5''''-6''''}$ 8.7 Гц), 8.61 с (1H, $2'''$ -NH), 9.88 д (1H, $5'''$ -NH, ${}^3J_{5'''-4'''}$ 3.4 Гц), 13.51 уш. с (1H, $2'''$ -NH). Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.76 (9a-CH₃), 16.55 (6-CH₃), 16.93 (C⁸), 19.50 (14-CH₃), 20.39 (14-CH₃), 21.63 (C⁵), 27.53 (C¹⁰), 32.44 (C¹⁴), 35.13 (C⁴), 35.50 (C¹¹), 36.95 (C⁷), 37.56 (C⁹), 37.79 (C^{9a}), 40.70 (C^{3b}), 42.09 (C¹), 44.92 (C^{11a}), 48.11 (C⁶), 49.57 (C^{5a}), 52.30 (C^{3a}), 53.96 (C^{9b}), 116.07 (C^{3''''}), 116.07 (C^{5''''}), 122.05 (C^{1''''}), 124.09 (C¹³), 127.75 (C^{4''}), 128.50 (C^{3''}), 128.50 (C^{5''}), 128.68 (C^{2''}), 128.68 (C^{6''}), 129.50 (C^{6''''}), 129.50 (C^{2''''}), 135.89 (C^{1''}), 147.09 (C¹²), 160.86 (C^{4''''}), 162.73 (C^{6''''}), 170.77 (C^{3''}), 177.37 (C³), 178.56 (C¹), 179.72 (C^{1''}). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$, δ_{N} , м. д.: 139.19 (C^{5''}), 150.29 (C^{2''}), 151.64 (C^{4''}), 189.10 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 683.4 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: C 68.72; H 6.99; N 8.28; S 4.65. C₃₉H₄₆N₄O₅S. Вычислено, %: C 68.60; H 6.79; N 8.20; S 4.70.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-12-изопропил-N-[(2-(4-метоксибензил)-гидразино)карбонотиоил]-6,9a-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксамид (17). Выход 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –88±1° (с 1.01, CHCl₃–MeOH, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3262, 1769, 1694, 1607, 1520, 1256, 1173, 1028, 842, 758, 725, 700. Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl_3), δ , м. д.: 0.57 с (3H, 9a-CH₃), 0.63 д (3H, 14-CH₃, ${}^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 0.82 д (3H, 14-CH₃, ${}^3J_{\text{Me-14}}$ 6.7 Гц), 0.92–0.98 м (1H, 9-H_{ax}), 1.18 д. д. д (1H, 10-H_{eq}, 2J 13.4, ${}^3J_{10\text{eq-9b}}$ 5.8, ${}^3J_{10\text{eq-11}}$ 3.8 Гц), 1.23–1.28 м (1H, 5-H_{eq}), 1.24 с (3H, 6-CH₃), 1.40 д. д (1H, 9b-H, ${}^3J_{9b-10ax}$ 9.5, ${}^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.8 Гц), 1.40–1.44 м (1H, 9-H_{eq}), 1.44–1.56 м (3H, 5,8-H_{ax}, 8-H_{eq}), 1.57 д. т (1H, 7-H_{eq}, 2J 13.1, ${}^3J_{7\text{eq-8}}$ 3.4 Гц), 1.64 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, 2J 13.4, ${}^3J_{10ax-9b}$ 9.5, ${}^3J_{10ax-11}$ 3.1 Гц), 1.70 т. д (1H, 4-H_{ax}, 2J 14.1, ${}^3J_{4ax-5ax}$ 14.1, ${}^3J_{4ax-5\text{eq}}$ 4.5 Гц), 1.70–1.78 м (2H, 5a-H, 7-H_{ax}), 1.98 септет (1H, 14-H, ${}^3J_{14-\text{Me}}$ 6.7 Гц), 2.43 д (1H, 3a-H, ${}^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.54 д. т (1H, 4-H_{eq}, 2J 14.1, ${}^3J_{4\text{eq-5}}$ 3.0 Гц), 2.77 д. д (1H, 11a-H, ${}^3J_{11a-3a}$ 8.1, ${}^3J_{11a-11}$ 2.7 Гц), 3.02 уш. с (1H, 11-H), 3.85 с (3H, OMe), 4.42 д (1H, 1'-H_a, 2J 14.1 Гц), 4.51 д (1H, 1'-H_b, 2J 14.1 Гц), 5.27 уш. с (1H, 13-H), 6.97 д (2H, $3''''$, $5''''$ -H, ${}^3J_{3''''-2''''}$, ${}^5J_{5''''-6''''}$ 8.7 Гц), 7.18–7.28 м (5H, $2''$, $3''$, $4''$, $5''$, $6''$ -H), 7.83 д (2H, $2''''$, $6''''$ -H, ${}^3J_{2''''-3''''}$, ${}^6J_{5''''-6''''}$ 8.7 Гц), 8.60 с (1H, $2'''$ -NH), 9.85 с (1H, $5'''$ -NH).

Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.81 (9a-CH₃), 16.59 (6-CH₃), 17.00 (C⁸), 19.55 (14-CH₃), 20.46 (14-CH₃), 21.67 (C⁵), 27.61 (C¹⁰), 32.49 (C¹⁴), 35.18 (C⁴), 35.53 (C¹¹), 36.98 (C⁷), 37.68 (C⁹), 37.87 (C^{9a}), 40.70 (C^{3b}), 42.04 (C¹), 44.93 (C^{11a}), 48.17 (C⁶), 49.71 (C^{5a}), 52.37 (C^{3a}), 54.10 (C^{9b}), 55.57 (OMe), 114.28 (C^{3''''}), 114.28 (C^{5''''}), 122.96 (C^{1''''}), 124.16 (C¹³), 127.73 (C^{4''}), 128.50 (C^{3''}), 128.50 (C^{5''}), 128.79 (C^{2''}), 128.79 (C^{6''}), 129.27 (C^{6''''}), 129.27 (C^{2''''}), 136.10 (C^{1''}), 147.12 (C¹²), 162.04 (C^{6''}), 163.31 (C^{4''''}), 170.10 (C^{3''}), 176.98 (C³), 178.19 (C¹), 179.61 (C^{1''}). Спектр ЯМР ${}^{15}\text{N}$, δ_{N} , м. д.: 139.50 (C^{5''}), 149.20 (C^{2''}), 152.30 (C^{4''}), 188.30 (C²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 697.4 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: C 70.02; H 7.04; N 8.11; S 4.67. C₃₈H₄₅N₅O₄S. Вычислено, %: C 68.94; H 6.94; N 8.04; S 4.60.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-N-[(2-(пиридин-3-илкарбонил)гидразино)карбонотиоил]гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксамид (18). Выход 99%. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3184, 1769, 1694, 1591, 1514, 1296, 1227, 1171, 1026, 754, 729, 702. Спектр ЯМР ${}^1\text{H}$ (CDCl_3), δ , м. д.: 0.60 с (3H, 9a-CH₃), 0.65 д (3H, 14-CH₃, ${}^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.84 д (3H, 14-CH₃, ${}^3J_{\text{Me-14}}$ 6.8 Гц), 0.96–1.02 м (1H, 9-H_{ax}), 1.21 д. д. д (1H, 10-H_{eq}, 2J 13.1, ${}^3J_{10\text{eq-9b}}$ 5.7, ${}^3J_{10\text{eq-11}}$ 3.2 Гц), 1.25–1.30 м (1H, 5-H_{eq}), 1.27 с (3H, 6-CH₃), 1.43 д. д (1H, 9b-H, ${}^3J_{9b-10ax}$ 9.5, ${}^3J_{9b-10\text{eq}}$ 5.7 Гц), 1.43–1.59 м (4H, 8,9-H_{eq}, 5,8-H_{ax}), 1.61 д. д. д (1H, 7-H_{eq}, 2J 13.2, ${}^3J_{7\text{eq-8ax}}$ 3.9, ${}^3J_{7\text{eq-8\text{eq}}}$ 2.8 Гц), 1.68 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, 2J 13.1, ${}^3J_{10ax-9b}$ 9.5, ${}^3J_{10ax-11}$ 2.7 Гц), 1.68–1.79 м (3H, 4,7-H_{ax}, 5a-H), 2.00 септет (1H, 14-H, ${}^3J_{14-\text{Me}}$ 6.8 Гц), 2.46 д (1H, 3a-H, ${}^3J_{3a-11a}$ 8.1 Гц), 2.55 д. т (1H, 4-H_{eq}, 2J 14.0, ${}^3J_{4\text{eq-5}}$ 3.4 Гц), 2.81 д. д (1H, 11a-H, ${}^3J_{11a-3a}$ 8.1, ${}^3J_{11a-11}$ 3.4 Гц), 3.04 уш. с (1H, 11-H), 4.44 д (1H, 1'-H_a, 2J 14.1 Гц), 4.52 д (1H, 1'-H_b, 2J 14.1 Гц), 5.29 уш. с (1H, 13-H), 7.21–7.30 м (5H, $2''$, $3''$, $4''$, $5''$, $6''$ -H), 7.48 д. д (1H, $5''''$ -H, ${}^3J_{5''''-4''''}$ 7.8, ${}^5J_{5''''-6''''}$ 5.1 Гц), 8.23 д. д. д (1H, $4''''$ -H, ${}^3J_{4''''-5''''}$ 7.8, ${}^4J_{4''''-2''''}$ 2.4, ${}^4J_{4''''-6''''}$ 1.8 Гц), 8.79 д. д (1H, $6''''$ -H, ${}^3J_{6''''-5''''}$ 5.1, ${}^4J_{6''''-4''''}$ 1.8 Гц), 8.91 с (1H, $2'''$ -NH), 9.11 д (1H, $2''''$ -H, ${}^4J_{2''''-4''''}$ 2.4 Гц). Спектр ЯМР ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 15.78 (9a-CH₃), 16.50 (6-CH₃), 16.97 (C⁸), 19.52 (14-CH₃), 20.42 (14-CH₃), 21.65

(C⁵), 27.58 (C¹⁰), 32.48 (C¹⁴), 35.16 (C⁴), 35.50 (C¹¹), 36.86 (C⁷), 37.65 (C⁹), 37.86 (C^{9a}), 40.70 (C^{3b}), 42.04 (C¹), 44.92 (C^{11a}), 48.22 (C⁶), 49.65 (C^{5a}), 52.36 (C^{3a}), 54.13 (C^{9b}), 123.85 (C^{5'''}), 124.09 (C¹³), 127.22 (C^{3'''}), 127.75 (C^{4''}), 128.49 (C^{3''}), 128.49 (C^{5''}), 128.76 (C^{2''}), 128.76 (C^{6''}), 135.55 (C^{4'''}), 136.05 (C^{1''}), 147.17 (C¹²), 148.30 (C^{2'''}), 153.11 (C^{6'''}), 161.17 (C^{6''}), 172.77 (C^{3''}), 177.08 (C³), 178.28 (C¹), 179.95 (C^{1'''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 149.42 (N^{4'''}), 150.52 (N^{2'''}), 189.00 (N²), 311.24 (N^{1'''}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 668.5 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 68.42; Н 6.89; N 10.40; S 4.63. C₃₈H₄₅N₅O₄S. Вычислено, %: С 68.34; Н 6.79; N 10.49; S 4.80.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-Бензил-N-[(2-изоникотиноилгидразино)карбонотил]-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]-изоиндол-6-карбоксамид (19). Выход 99%. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435, 3175, 1769, 1686, 1601, 1296, 1227, 1169, 754, 723, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.61 с (3H, 9a-CH₃), 0.66 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.9 Гц), 0.85 д (3H, 14-CH₃, ³J_{Me-14} 6.9 Гц), 0.96–1.03 м (1H, 9-H_{ax}), 1.20–1.25 м (1H, 10-H_{eq}), 1.26–1.31 м (1H, 5-H_{eq}), 1.28 с (3H, 6-CH₃), 1.43 д. д (1H, 9b-H, ³J_{9b-10ax} 9.6, ³J_{9b-10eq} 5.4 Гц), 1.44–1.59 м (4H, 9,8-H_{eq}, 5,8-H_{ax}), 1.61 д. д (1H, 7-H_{eq}, ²J 12.9, ³J_{7eq-8ax} 4.0, ³J_{7eq-8eq} 3.2 Гц), 1.68 д. д. д (1H, 10-H_{ax}, ²J 13.1, ³J_{10ax-9b} 9.6, ³J_{10ax-11} 2.7 Гц), 1.73 т. д (1H, 4-H_{ax}, ²J 13.8, ³J_{4ax-5ax} 13.8, ³J_{4ax-5eq} 4.4 Гц), 1.73–1.82 м (2H, 5a-H, 7-H_{ax}), 2.02 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.9 Гц), 2.47 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.1 Гц), 2.57 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.8, ³J_{4eq-5} 3.3 Гц), 2.81 д. д (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.1, ³J_{11a-11} 2.7 Гц), 3.06 к. д (1H, 11-H, ³J₁₁₋₁₀ 2.7, ³J_{11-11a} 2.7, ⁴J₁₁₋₁₄ 1.5 Гц), 4.45 д (1H, 1'-H_a, ²J 14.1 Гц), 4.54 д (1H, 1'-H_b, ²J 14.1 Гц), 5.29 уш. с (1H, 13-H), 7.22–7.31 м (5H, 2'',3'',4'',5'',6''-H), 7.75 д (2H, 3''',5''',-H, ³J_{3'''-2'''}, ^{5'''-6''' 6.0 Гц), 8.65 с (1H, 2'''-NH), 8.84 д (2H, 2''',6''',-H, ³J_{2'''-3'''}, ^{6'''-5''' 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.77 (9a-CH₃), 16.55 (6-CH₃), 16.92 (C⁸), 19.50 (14-CH₃), 20.42 (14-CH₃), 21.68 (C⁵), 27.56 (C¹⁰), 32.46 (C¹⁴), 35.16 (C⁴), 35.48 (C¹¹), 36.97 (C⁷), 37.65 (C⁹), 37.84 (C^{9a}), 40.65 (C^{3b}), 42.02 (C¹), 44.88 (C^{11a}), 48.21 (C⁶), 49.78 (C^{5a}), 52.33 (C^{3a}), 54.12 (C^{9b}), 120.92 (C^{5'''}), 120.92 (C^{3'''}), 124.02 (C¹³), 127.72 (C^{4''}), 128.47}}

(C^{3''}), 128.47 (C^{5''}), 128.77 (C^{2''}), 128.77 (C^{6''}), 136.03 (C^{1''}), 138.08 (C^{4'''}), 147.19 (C¹²), 150.85 (C^{2'''}), 150.85 (C^{6'''}), 160.40 (C^{6''}), 171.67 (C^{3''}), 176.94 (C³), 178.08 (C¹), 179.83 (C^{1'''}). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 149.99 (N^{4'''}), 150.44 (N^{2'''}), 188.96 (N²), 323.34 (N^{1'''}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 668.5 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 68.37; Н 6.99; N 10.43; S 4.75. C₃₈H₄₅N₅O₄S. Вычислено, %: С 68.34; Н 6.79; N 10.49; S 4.80.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вафина Гузэль Фагимовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9985-7711>

Попцов Александр Иванович, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5193-7931>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 1021062311395-6-1.4.1, «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maiti S., Ray S.S., Kundu A.K. // Prog. Polym. Sci. 1989. P. 297. doi 10.1016/0079-6700(89)90005-1
2. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Есаулкова Я.Л., Синегубова Е.О., Слита А.В., Зарубаев В.В. // ХПС. 2021. Т. 57. № 2. С. 276; Vafina G.F., Khanova M.D., Esaulkova Ya.L., Sinegubova E.O., Slita A.V., Zarubaev V.V. // Chem. Nat. Compd. 2021. Vol. 57. N 2. P. 323. doi 10.1007/s10600-021-03341-x
3. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Tolstikov G.A., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22. P. 6481. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
4. Liu G., Chen C., Wu G., Kong Zh. // BioResources. 2013. Vol. 8. P. 4218.
5. Yao G.-y., Ye M.-yi, Huang R.-zh., Li Ya.-j., Zhu Y.-t., Pan Y.-m., Liao Zh.-X., Wang H.-sh. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 24. P. 6755. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.028

6. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Новосибирск: Гео, 2011. 395 с.
7. Bedane K.G., Singh G.S. // *Arkivoc*. 2015. Vol. 6. P. 206. doi 10.3998/ark.5550190.p009.052
8. Nassar I.F., Att-Allah S.R., Hemdan M.M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2018. Vol. 193. N 10. P. 630. doi 10.1080/10426507.2018.1487435
9. Hemdan M.M., Fahmy A.F., Ali N.F., Hegaz I.E., Abd-Elhaleem A. // *Chin. J. Chem.* 2007. Vol. 25. P. 388. doi 10.1002/cjoc.200890074
10. Вафина Г.Ф., Мухамедьянова А.А., Ханова М.Д., Спирихин Л.В. // *ХГС*. 2018. Т. 54. № 8. С. 796; Vafina G.F., Mukhamed'yanova A.A., Khanova M.D., Spirikhin L.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N 8. P. 796. doi 10.1007/s10593-018-2352-5
11. Li H., Gong L., Yang X., Wang Y., Dai L., Yuan Zh., Liao B., Jie Y. Pat. CN 104558095A (2015). //
12. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Мецерькова С.А., Булгаков А.К. // *ХПС*. 2019. Т. 55. № 5. С. 746; Vafina G.F., Khanova M.D., Meshcheryakova S.A., Bulgakov A.K. // *Chem. Nat. Compd.* 2019. Vol. 55. N 5. P. 868. doi 10.1007/s10600-019-02835-z

Synthesis and Spectral Characteristics of Hydrazinocarbothioyl Derivatives of Maleopimaric Acid

G. F. Vafina^{a,*} and A. I. Poptsov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia
*e-mail: vafina@anrb.ru

Received May 30, 2023; revised July 17, 2023; accepted July 17, 2023

Reaction of acyl isothiocyanates of 2-allyl- and 2-benzylmaleopimarimides with 3-carboxy- and 2,4-dinitrophenylhydrazines and hydrazides of some aromatic acids (benzoic, 4-hydroxy- and 4-methoxybenzoic, nicotinic, isonicotinic) furnished linear hydrazinocarbothioyl derivatives of these maleopimarimides in high yields. Structure of the synthesized compounds was determined by ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, COSY, NOESY, and ¹H-¹⁵N HMBC NMR spectroscopy methods.

Keywords: maleopimaric acid, maleopimarimide, acyl isothiocyanate, hydrazines, spectral characteristics

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ БРОМПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ

© 2023 г. Т. А. Колегова¹, И. Ю. Чукичева^{1,*}, О. Г. Шевченко², А. В. Кучин¹

¹Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
ул. Первомайская 48, Сыктывкар, 167000 Россия

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
Сыктывкар, 167982 Россия

*e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Поступило в редакцию 21 июня 2023 г.

После доработки 14 июля 2023 г.

Принято к печати 16 июля 2023 г.

Определены оптимальные условия бромирования различных изоборнилфенолов с использованием молекулярного брома и N-бромсукцинимид, а также изучено их окислительное бромирование системой KBr–Oxone[®]. Для полученных бромпроизводных изоборнилфенолов выполнена оценка эритроотоксичности, мембранопротекторной и антиоксидантной активности на моделях *in vitro*. Галогенпроизводные изоборнилфенолов, содержащие атом брома в *para*-положении и алкильный фрагмент в *ortho*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов.

Ключевые слова: изоборнилфенолы, N-бромсукцинимид, бромирование, бромсодержащие производные, антиоксидантная активность, окислительный гемолиз

DOI: 10.31857/S0044460X2308005X, **EDN:** IXFHDE

Фенольные соединения составляют обширный класс веществ природного и синтетического происхождения. Гидроксиароматические соединения (токоферолы, флавоноиды, коэнзимы и кумарины) обладают широким спектром фармакологической активности [1–5], играют ключевую роль в системе естественной антиоксидантной защиты живых организмов, находят применение в качестве средств профилактики и лечения заболеваний, сопряженных с развитием окислительного стресса [6].

Синтетические алкилфенолы являются ценными химическими соединениями, которые находят разноплановое применение в качестве бактерицидных и фунгицидных препаратов, как промежуточные продукты для синтеза полифункциональных антиоксидантов, а также как химические добавки и стабилизаторы к полимерным материалам, мас-

лам и топливам [7–9]. Производные пирогаллола, пирокатехина и гидрохинона используются в пищевой промышленности благодаря антиоксидантным свойствам и низкой токсичности [10].

Среди алкилзамещенных фенолов особый интерес представляют производные, имеющие объемные алкильные заместители, в том числе терпеновые [11, 12]. В результате многолетних исследований в Институте химии Федерального исследовательского центра Коми научного центра УрО РАН разработаны технологические способы получения терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя [13; Федорова И.В. и др., ЖОХ, 2013, т. 83, № 6, с. 972]. Установлено, что фенолы, содержащие изоборнильный фрагмент, являются эффективными ингибиторами окислительных процессов – обладают высокой ан-

Схема 1.

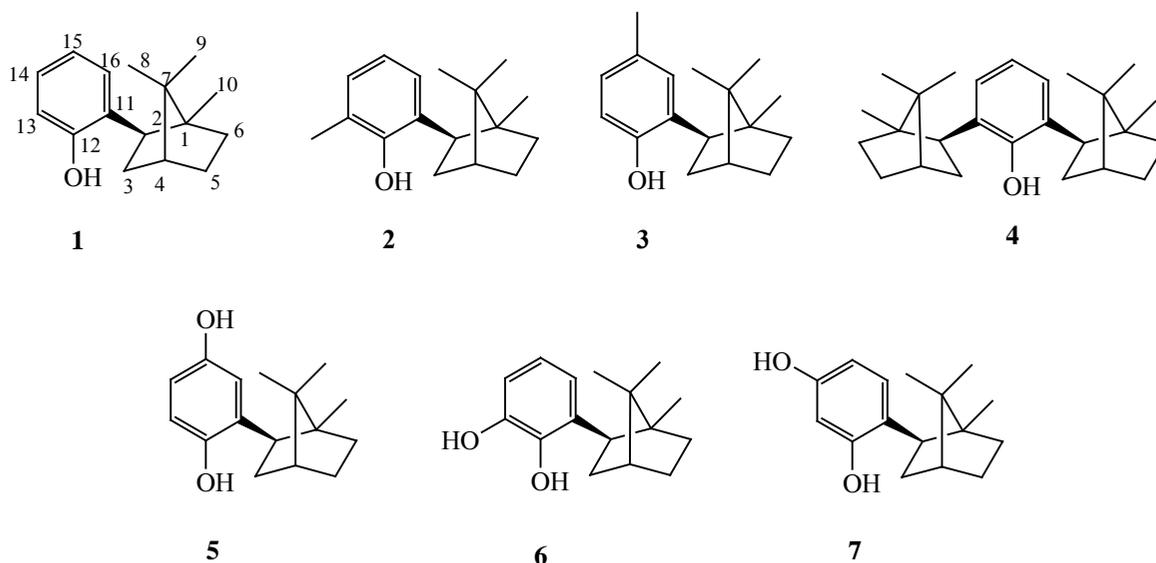
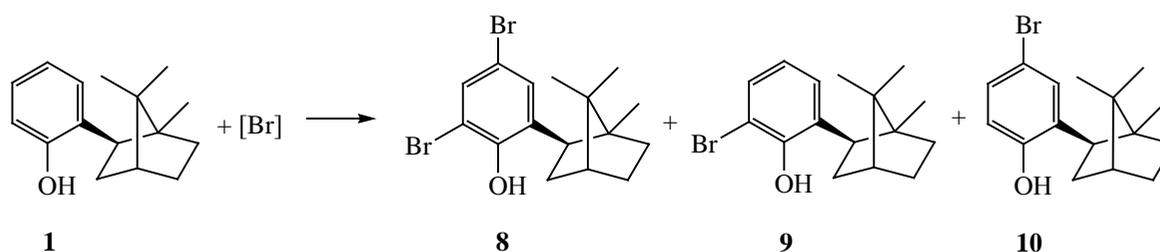


Схема 2.



тирадикальной и антиоксидантной активностью и представляют интерес для дальнейших исследований [11, 12, 14].

Введение дополнительных функциональных групп в структуру изоборнилфенолов позволяет расширить возможности их применения в органическом синтезе. Например, галогенсодержащие соединения с использованием простых химических реагентов могут быть эффективно преобразованы в другие функциональные производные [15–18]. Ранее на основе бромпроизводных фенолов нами были синтезированы тиолы [19] и метоксифенолы [20]. Установлено, что синтетические арилбромиды обладают выраженной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной

активностью [21–23]. Существуют сведения и о высокой антиоксидантной активности отдельных природных и синтетических бромфенолов [24], а также их метоксилированных производных [25].

Известны различные бромлирующие реагенты. Большое число работ посвящено бромированию ароматических соединений молекулярным бромом [26] или N-бромсукцинимидом (NBS) [27–30], позволяющим в мягких условиях и с хорошими выходами получить соответствующие бромпроизводные. Среди прочих не менее эффективных методов селективного монобромирования ароматических соединений – использование бромидов в присутствии окислителей. Например, NH_4Br –Oxone[®] в MeCN или KBr–Oxone[®], где Oxone[®] –

Таблица 1. Условия и выходы продуктов реакции бромирования 2-изоборнилфенола **1**

Мольное соотношение 1 :[Br] ^a	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	KBr–Oxone [®]	
1:1.05	MeOH, 20°C, 14 ч	8 (17%), 9 (14%), 10 (69%)
1:1.05	MeOH, 65°C, 3 ч	8 (26%), 9 (8%), 10 (66%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 9 ч	8 (7%), 9 (8%), 10 (85%)
1:1.05	NMP, 20°C, 7 ч	8 (29%), 9 (8%), 10 (63%)
1:1.2	MeCN, 20°C, 30 мин	8 (19%), 9 (3%), 10 (78%)
1:2	MeCN, 20°C, 15 мин	8 (88%), 10 (12%)
1:3	MeCN, 20°C, 10 мин	8 (70%)
	Br ₂	
1:1	CCl ₄ , 50°C, 2 ч	8 (8%), 9 (7%), 10 (85%)
1:1.2	CCl ₄ , 0–5°C, 3 ч	8 (18%), 9 (4%), 10 (78%)
1:1.2	CCl ₄ , 20°C, 3 ч	8 (10%), 9 (10%), 10 (80%)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	8 (1%), 9 (21%), 10 (78%)
1:1.2	Диоксан, 50°C, 3 ч	8 (14%), 10 (86%)
1:2	Диоксан, 20°C, 15 мин	8 (48%), 10 (52%)
1:3	Диоксан, 20°C, 15 мин	8 (80%)

^a [Br] = Br₂, NBS, KBr–Oxone[®].

коммерческий окислитель, содержащий пероксомоносульфат анион [31, 32].

Для осуществления бромирования может быть использован широкий спектр растворителей: четыреххлористый углерод, дихлорметан, гексан, диоксан, метанол и ацетонитрил, которые оказывают существенное влияние на эффективность и селективность реакции. Для бромирования каждого нового субстрата необходима разработка оптимальной методики – подбор условий и бромирующих агентов.

Цель представленной работы заключалась в определении оптимальных условий получения новых бромсодержащих производных изоборнилфенолов, а также сравнительной оценке их антиоксидантной активности на моделях *in vitro*.

В качестве исходных субстратов использовали изоборнилфенолы **1–7**, синтез которых описан ранее [33] (схема 1). Был выполнен подбор оптимальных условий бромирования изоборнилфенолов **1–7** в различных растворителях: дихлорметане, четыреххлористом углероде, диоксане, ацетонитриле, 1-метил-2-пирролидоне (NMP) и метаноле, при различном соотношении исходных

реагентов и температурном режиме (в качестве бромирующих агентов использовали Br₂, NBS, KBr–Oxone[®]). Результаты бромирования 2-изоборнилфенола **1** представлены на схеме 2 и в табл. 1.

Установлено образование трех продуктов реакции: дибромпроизводного **8**, монобромпроизводных 2-изоборнилфенола **9** и **10**. Использование небольшого избытка бромирующего агента (5 или 20 мол%) приводит к преимущественному образованию *para*-бромзамещенного фенола **10** (52–86%). Существенного влияния температурного режима не выявлено. В условиях трехкратного избытка брома в диоксане селективно получен дибромзамещенный фенол **8** с выходом 80%. Показано, что молекулярный бром является оптимальным реагентом с точки зрения выходов продуктов реакции и селективности. Диоксан является эффективным растворителем для бромирования фенолов, благодаря своей способности поляризовать молекулу брома с образованием комплекса диоксандибромид. N-Бромсукцинимид и KBr–Oxone[®] несколько уступают по активности и селективности бромирования Br₂, но являются более удобными в использовании реагентами. Бромпроизводные **8** и **10** были выделены индивидуально с помощью ко-

Таблица 2. Условия и продукты реакции бромирования изоборнилфенолов

Изоборнилфенол	Мольное соотношение	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
<p style="text-align: center;">2</p>		Br_2	
	1:1.2	CCl_4 , 0-	11 (93%)
	1:1.2	CCl_4 , 20°C, 4 ч	11 (99%)
	1:1.2	Диоксан, 20°C, 0.5 ч	11 (90%)
		NBS	
	1:1.05	MeCN, 20°C, 5 ч	11 (99%)
	1:1.05	Диоксан, 20°C, 5 ч	11 (99%)
<p style="text-align: center;">3</p>	1:1.2	CCl_4 , 20°C, 2 ч	12 (79%)
	1:1.2	CCl_4 , 0–5°C, 2 ч	12 (81%)
	1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	12 (99%)
	1:1.05	NBS MeCN, 20°C, 5 ч	12 (99%)
<p style="text-align: center;">4</p>	1:1.2	Br_2 Диоксан, 20°C, 2 ч	13 (98%)
	1:1.2	CH_2Cl_2 , 0–5°C, 2 ч	13 (78%)

лоночной хроматографии, *орто*-бромзамещенный фенол **9** получен только в виде смеси с продуктом **8**, соотношение которых определяли по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического кольца в спектре ЯМР ^1H .

Бромирование дизамещенных фенолов **2–4** исследовано в аналогичных условиях с использованием в качестве бромирующих реагентов Br_2 и NBS. Полученные данные представлены на схеме 3 и в табл. 2. Дизамещенные 2,4- и 2,6-диалкилфенолы **2–4** при бромировании дают соответствующие монобромпроизводные **11–13** с высоким выходом 78–99% вне зависимости от условий проведения реакций.

Следующим этапом работы стало получение новых бромсодержащих производных двухатом-

ных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина), содержащих изоборнильный фрагмент. Исследовано бромирование 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**, 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6** и 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7** в различных условиях.

Данные, полученные при исследовании реакции бромирования 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**, представлены на схеме 4 и в табл. 3. При использовании в качестве бромирующего агента NBS происходит окисление исходного 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5** до замещенного хинона [34], а в присутствии небольшого избытка Br_2 получен 2-бром-5-изоборнил-1,4-дигидроксибензол **15** с выходом до 80%. Трехкратный избыток бромирующего агента (Br_2) приводит к образова-

Схема 3.

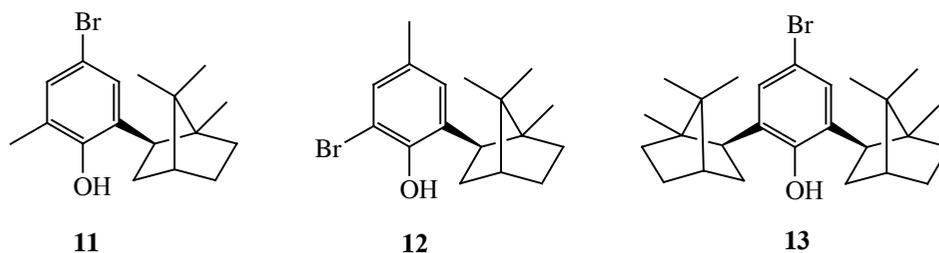
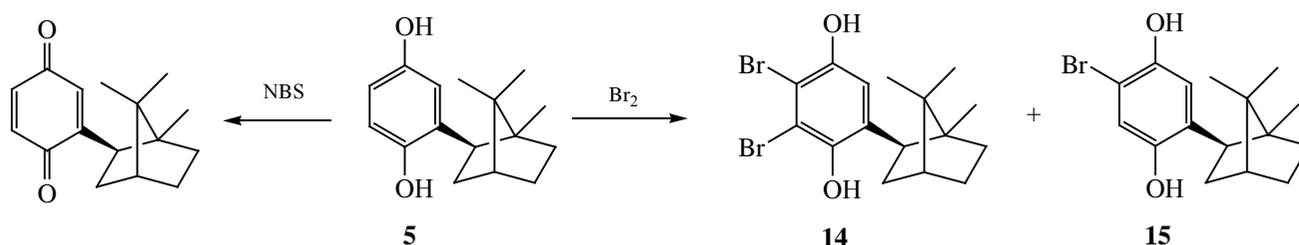


Схема 4.



нию 2,3-дибром-5-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **14** с выходом до 90%.

Бромирование 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6** проводили в аналогичных условиях. Полученные данные представлены на схеме 5 и в табл. 4. Установлено, что при бромировании 1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензола **6**, независимо от природы бромирующего агента, образуется смесь бромпроизводных **16–18**. Двукратный избыток молекулярного брома позволяет получить при комнатной температуре 4-бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксибензол **18** с выходом 93%. Реакция с трехкратным избытком Br_2 проходит селективно с препаративным выходом 81% дибромпроизводного **16**. N-Бромсукцинимид для бромирования замещенного пирокатехина **6** оказался менее селективным бромирующим агентом.

При использовании его в избытке образуются **16** и **17** бромпроизводные.

Исследовано бромирование 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7** в аналогичных условиях. Полученные данные представлены на схеме 6 и в табл. 5.

Из приведенных данных следует, что выход бромпроизводных зависит от используемого количества бромирующего агента. При использовании 20%-ного избытка бромирующего агента преобладает производное **21**, а двух- или трехкратный избыток приводит к селективному образованию дибромпроизводного **19** (выход до 89%).

Таким образом, индивидуально выделены и охарактеризованы новые бромпроизводные изоборнилфенола **8, 10–21**. Идентификация бромированных изоборнилфенолов была проведена методами

Таблица 3. Условия и выход продуктов реакции 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**

Мольное соотношение $\mathbf{5}:\text{Br}_2$	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	15 (81%)
1:3	Диоксан, 20°C, 3 ч	14 (90%)

Схема 5.

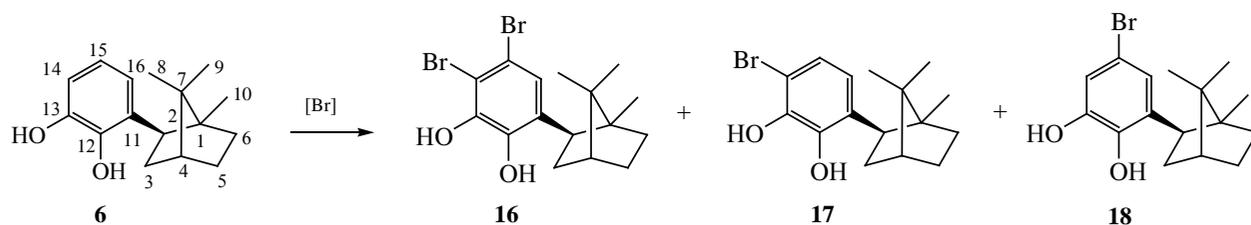
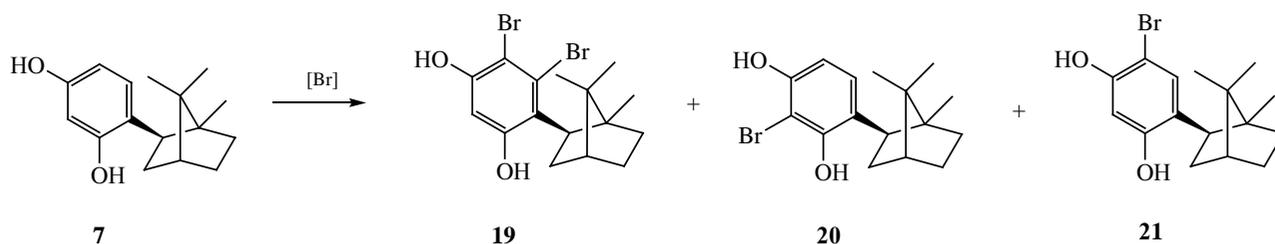


Схема 6.



масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР 1H структур **8**, **10–21** присутствуют сигналы в области сильного поля, характерные для терпенового фрагмента. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. Введение брома и образование соединений **8**, **10–21** подтверждается присутствием в ИК спектрах полос, соответствующих валентным колебаниям связи C–Br в области $1000–1080\text{ см}^{-1}$.

Антирадикальная активность. Для синтезированных нами бромпроизводных терпенофе-

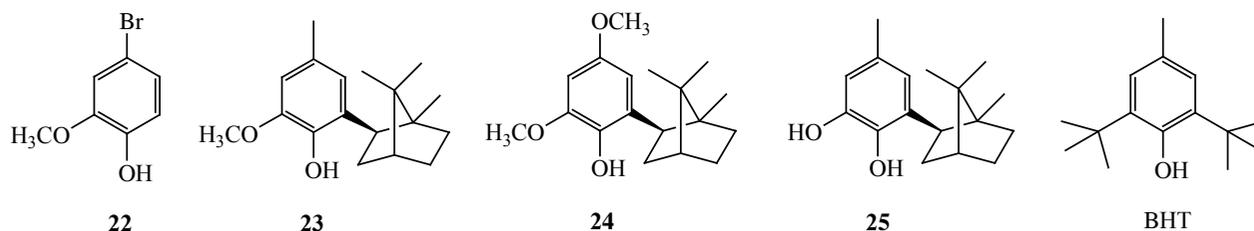
нолов **8**, **10–15** выполнена сравнительная оценка антиоксидантной активности (АОА) на моделях *in vitro*, включая окислительный гемолиз эритроцитов млекопитающих, инициированный H_2O_2 . В тесте с дифенилпикрилгидразилом (DPPH) проведено исследование антирадикальной активности (АРА). На гетерогенном субстрате (эмульсии масло–вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных, исследована антиоксидантная активность (Fe^{2+} /аскорбат-инициированное перекисное окисление липидов, ПОЛ) [35, 36]. В качестве соединения сравнения

Таблица 4. Условия и выход продуктов реакции бромирования 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6**

Мольное соотношение 6 : $[Br]^a$	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	Br_2	
1:1.2	CH_2Cl_2 , (0–5°C), 30 мин	17 (33%), 18 (67%)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 15 мин	17 (23%), 18 (77%)
1:2	Диоксан, 20°C, 30 мин	17 (7%), 18 (93%)
1:3	Диоксан, 20°C, 30 мин	16 (81%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 30 мин	16 (12%), 17 (18%), 18 (70%)
1:2	MeCN, 20°C, 30 мин	16 (67%), 17 (33%)
1:1.05	MeCN, (0–5°C), 30 мин	17 (20%), 18 (80%)

^a $[Br] = Br_2, NBS$.

Схема 7.



использовали 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ВНТ), 4-бром-2-метоксифенол **22** и ранее синтезированные 2-изоборнил-4-метил-6-метоксифенол **23**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенол **24**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол **25** (схема 7).

Наиболее высокая антирадикальная активность в тесте с DPPH выявлена у бромфенолов **14**, **15** и ранее синтезированных соединений **23–25**, содержащих, помимо экранированного объемным терпеновым заместителем фенольного гидроксильной, еще одну гидроксильную либо метоксильную группу в положениях C⁴ или C⁶ (табл. 6). Указанные производные статистически значимо превосходили по активности ВНТ (уровень значимости $p < 0.021$). Вместе с тем замена гидроксильной либо метоксильной группы на атом брома у соединений **25**, **23** и **24** (производные фенолов **12** и **8** соответственно) приводит к снижению антирадикальной активности.

Оценка антиоксидантной активности на модели Fe²⁺/аскорбат-инициированного ПОЛ с использованием в качестве субстрата окисления липидов

головного мозга животных показала, что в концентрации 10 мкМ. наибольшей активностью также отличались бромфенолы **14**, **15** и соединения **23–25** (табл. 6). Наименее активным ингибитором накопления вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) в эмульсии масло–вода оказался бромфенол **22**, не содержащий в структуре терпенового заместителя. Снижение на порядок концентрации соединений позволило установить зависимость структура–активность среди производных **14**, **15** и **23–25**. По порядку убывания ингибирующей активности они располагались следующим образом: **24** = **25** > **15** > **23** > **14** = ВНТ. Соединения **24**, **25**, **15** и **23** статистически значимо превосходили ВНТ (уровень значимости $p < 0.021$).

Таким образом, наиболее активными оказались соединения с двумя фенольными гидроксильными группами в *орто*-положении (**25**), либо с одним фенольным гидроксильным и двумя метоксильными группами (**24**), несколько уступало им монобромпроизводное **15** с двумя фенольными гидроксильными группами в *пара*-положении. Производные с одной фенольной

Таблица 5. Условия и выход продуктов реакции бромирования 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7**

Мольное соотношение 7 :[Br] ^a	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	Br ₂	
1:1.2	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (30%), 21 (70%)
1:2	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (80%)
1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , (0–5°C), 30 мин	19 (29%), 20 (7%), 21 (64%)
1:3	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (86%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 30 мин	19 (21%), 20 (21%), 21 (58%)
1:2	MeCN, 20°C, 30 мин	19 (89%)
1:1.05	CCl ₄ , 20°C, 30 мин	19 (33%), 20 (11%), 21 (56%)
1:1.05	MeCN, (0–5°C), 30 мин	19 (33%), 20 (11%), 21 (56%)
1:1.05	NMP, 20°C, 30 мин	19 (29%), 21 (71%)

^a [Br] = Br₂, NBS.

Таблица 6. Антирадикальная (АРА) и антиоксидантная активность^a производных фенолов в неклеточной модельной системе (субстрат на основе липидов головного мозга)

Образец	АРА, %	ТБК-АП, нмоль/мл	
	100 мкМ.	10 мкМ.	1 мкМ.
К	–	35.1±0.3	53.1±1.3
И	–	17.9±0.3	–
8	25.2±0.8	18.3±0.3	56.2±0.8
10	10.4±0.2	11.1±0.1	53.7±0.6
11	37.5±1.0	6.7±0.3	44.6±1.1
12	66.1±0.8	8.7±0.2	54.4±0.8
13	74.3±0.7	8.8±0.1	58.6±0.2
14	95.8±0.1	5.9±0.1	56.2±1.0
15	95.0±0.0	5.5±0.2	26.5±0.2
22	44.9±0.4	30.6±0.4	54.4±0.4
23	93.4±0.2	5.3±0.1	48.6±0.3
24	95.8±0.2	5.1±0.1	6.2±0.1
25	95.5±0.4	5.3±0.1	6.0±0.2
ВНТ	36.3±1.1	5.8±0.1	56.4±0.6

^a Оценивали способность производных фенолов ингибировать накопление ТБК-АП в субстрате (эмульсии масло–вода), полученном из головного мозга мышей (через 1 ч после Fe²⁺/аскорбат-иницирования ПОЛ). К (контроль) – образцы без тестируемых соединений, И (интактные) – образцы, в которых иницирование окисления не проводили.

ОН-группой, независимо от наличия в структуре атома брома, отличались меньшей ингибирующей активностью в рассматриваемой модельной системе. Замена вицинального фенольного гидроксила в соединении **25** на атом брома (производное **12**) привела к снижению антиоксидантной активности.

Эритротоксичность (гемолитическая активность). Среди всех исследованных фенолов в концентрации 10 мкМ. высокой гемолитической активностью отличалось соединение **14** с двумя атомами брома в положениях С⁵ и С⁶ (рис. 1) и двумя фенольными гидроксилами. Близкое по струк-

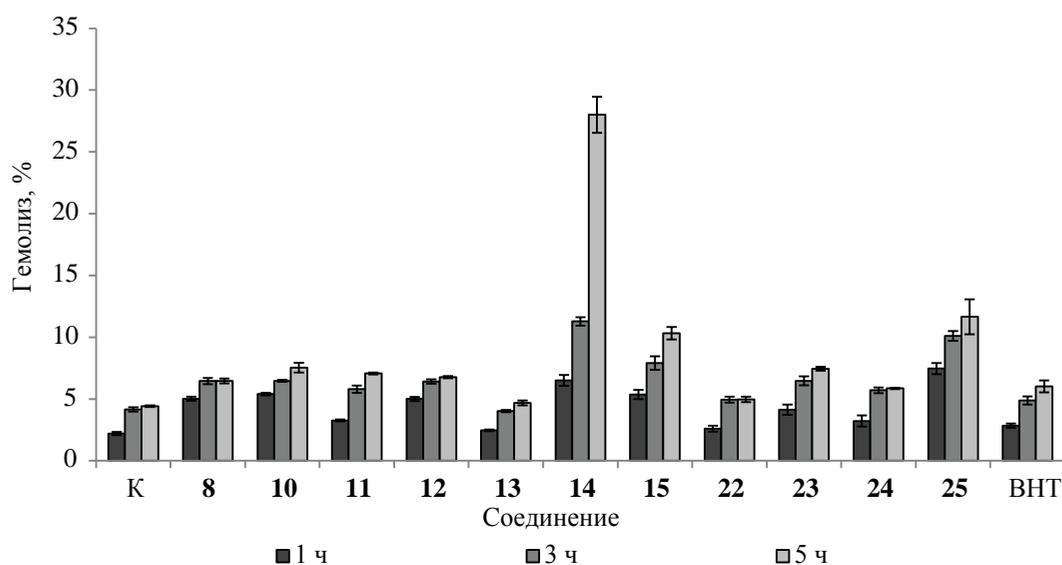


Рис. 1. Гемолитическая активность производных фенолов в концентрации 10 мкМ.

Таблица 7. Мембранопротекторная и антиоксидантная активность производных фенола в концентрации 1 мкМ.^a

Вариант	Гемолиз, %					metHb/oxyHb	ferrylHb/oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч		
Группа 1							
Контроль	33.0±1.5	62.1±1.9	73.8±0.5	79.5±0.2	84.3±0.3	4.44±0.19	1.93±0.07
8	14.1±0.2	49.2±1.1	68.9±1.1	76.6±0.5	81.8±0.3	5.65±0.38	2.36±0.15
12	11.7±0.9	44.7±1.9	62.9±1.6	71.4±1.4	77.9±0.8	3.26±0.16	1.45±0.06
23	8.6±0.6	21.3±1.1	27.7±0.2	36.6±0.6	47.7±1.1	1.72±0.07	0.82±0.01
24	2.9±0.1	7.4±0.1	13.1±0.3	20.7±0.3	29.9±0.5	1.68±0.09	0.80±0.03
25	3.8±0.1	5.4±0.2	7.7±0.5	11.5±0.8	15.3±1.2	0.90±0.04	0.58±0.01
ВНТ	7.2±1.1	15.9±0.8	27.7±1.1	38.3±1.6	45.7±1.7	1.26±0.10	0.69±0.03
Группа 2							
Контроль	26.3±1.8	40.7±0.9	54.9±1.8	64.6±0.6	71.4±0.3	4.42±0.38	1.93±0.08
10	8.2±0.5	26.9±2.4	43.8±0.8	57.5±0.8	66.2±0.8	3.70±0.16	1.41±0.09
11	3.2±0.1	7.6±0.4	10.8±0.4	17.7±0.9	23.6±0.8	1.68±0.08	0.68±0.02
13	7.2±0.4	14.6±0.8	23.6±0.6	31.6±0.7	35.4±0.9	1.72±0.17	0.76±0.04
14	13.0±1.1	40.2±1.5	54.7±1.7	63.2±0.5	68.3±0.3	4.97±0.28	1.79±0.09
15	13.8±1.6	34.1±1.1	48.9±0.5	59.0±0.5	64.0±0.5	3.98±0.15	1.41±0.06
22	18.1±0.4	42.3±1.3	55.7±0.4	64.7±0.8	69.7±1.0	5.80±0.27	2.12±0.11
ВНТ	7.4±0.6	18.1±1.5	31.9±1.9	45.5±0.7	52.8±0.7	2.90±0.24	1.06±0.07

^a Представлен уровень H₂O₂-индуцированного гемолиза через 1–5 ч инкубации клеток и соотношение различных форм гемоглобина в эритроцитах.

туре соединения **15**, содержащее лишь один атом брома, а также фенол **8** с двумя атомами брома, но лишь одним фенольным гидроксилем, высокой гемолитической активностью не обладали.

В связи с высокой эритротоксичностью бромфенола **14** дальнейшее исследование антиоксидантной и мембранопротекторной активности на модели окислительного гемолиза эритроцитов проводили при концентрации соединений 1 мкМ.

Мембранопротекторная и антиоксидантная активность (клеточная модель). О наличии антиоксидантной активности в клеточной модельной системе судили по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз (мембранопротекторная активность) и тормозить окисление оксигемоглобина под воздействием H₂O₂. В условиях окислительного гемолиза статистически значимая мембранопротекторная активность отмечена у всех исследованных фенольных производных, что следует из снижения интенсивности гибели клеток в их присутствии (табл. 7). Высо-

кая активность, значимо превосходящая таковую у ВНТ, отмечена у соединения **25** с двумя фенольными гидроксильными группами (*p* 0.009), а также производного **24**, содержащего, помимо одного фенольного гидроксила, две метоксильные группы (*p* 0.009). Указанные терпенофенолы лидировали и по способности предотвращать окисление оксигемоглобина (oxyHb, Fe²⁺) до метгемоглобина (metHb, Fe³⁺) и феррилгемоглобина (ferrylHb, Fe⁴⁺). Данные соединения проявили наибольшую ингибирующую активность и на модели Fe²⁺/аскорбат-инициированного ПОЛ с использованием в качестве субстрата окисления липидов головного мозга животных, а также высокую антирадикальную активность в тесте с DPPH (табл. 6). Несколько меньшая активность отмечена у фенола **23**, имеющего лишь одну метоксильную группу в *орто*-положении к фенольному гидроксилу. Отметим, что замена гидрокси- либо метоксигрупп на атом брома у соединений **25**, **23** и **24** (производные **12** и **8** соответственно) ведет к статистически значимому (*p*

0.009) снижению мембранопротекторной активности (табл. 7).

Среди бромпроизводных высокой мембранопротекторной и антиоксидантной активностью (оцененной по способности защищать оксигемоглобин от перехода в мет- и феррилгемоглобин), статистически значимо превосходящей активность ВНТ, отличались терпенофенолы **11** и **13** [p 0.021 и 0.014 (**11**), p 0.014 и 0.014 (**13**)] (табл. 7). У обоих соединений атом брома расположен в *para*-положении к фенольному гидроксилу, тогда как в обоих *ortho*-положениях присутствует терпеновый/метильный фрагмент. Смещение положения атома брома (соединения **12**, **14** и **15**) и/или отсутствие метильных заместителей в обоих *ortho*-положениях (соединения **8**, **10**, **12**, **14**, **15** и **22**) приводит к существенному снижению активности соединений. Наименьшая мембранопротекторная активность среди всех исследованных соединений отмечена для фенола **22**, не содержащего в структуре терпенового фрагмента (табл. 7). Это же производное отличалось и наименьшей антиоксидантной активностью на модели Fe^{2+} /аскорбат-иницированного ПОЛ, несмотря на относительно высокую антирадикальную активность в тесте с DPPH (табл. 6). Полученные нами результаты согласуются с данными работы [24], согласно которым, антиоксидантная активность бромфенолов существенно зависит от положения атомов брома в фенольном кольце.

Таким образом, в настоящей работе исследованы реакции бромирования ряда изоборнилфенолов с применением различных бромлирующих реагентов: Br_2 , NBS, $\text{KBr-Oxone}^{\text{®}}$. Установлено, что бромлирующие агенты Br_2 и NBS показали высокую эффективность. Стоит отметить, что в большинстве случаев при использовании диоксана в качестве растворителя выход соответствующих бромпроизводных получался выше. Показано, что селективность процесса зависит от количества бромлирующего агента. Оптимальным реагентом, с точки зрения выходов продуктов и селективности, является молекулярный бром в диоксане. Предложенные методы бромирования изоборнилфенолов позволяют получать целевые соединения за короткое время и при комнатной температуре. Синтезированные бромпроизводные представляют инте-

рес в качестве субстратов в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

У полученных нами монобромфенолов не выявлено высокой эритроотоксичности. С использованием различных тест-систем показано, что все бромпроизводные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей как от структуры бромфенолов, так и от выбранной модели. Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп, поскольку их замена атомом брома ведет к снижению активности производных во всех использованных тест-системах. Производные терпенофенолов, содержащие атом брома в *para*-положении и алкильный фрагмент в *ortho*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 . Отнесение сигналов выполняли с использованием спектров ЯМР ^{13}C в режиме J -модуляции и методик HSQC и NOESY. Масс-спектры регистрировали на приборе GCMS-QP 2010 Plus Shimadzu; программа подъема температуры от 80 до 300°C со скоростью 10 град/мин; температура ионного источника – 200°C, диапазон сканируемых масс m/z 2–1000; способ введения образца – прямой ввод. Температуры плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo. За ходом реакции следили методом ТСХ на пластинках Sorbfil; компоненты обнаруживали обработкой пластин проявляющим спиртовым раствором ванилина с последующим нагреванием до 100–150°C или KMnO_4 (15 г KMnO_4 , 300 мл H_2O , 0.5 мл конц. H_2SO_4). Разделение продуктов реакции проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле производства Alfa Aesar 70/230 μ (элюент – петролейный эфир – Et_2O с уве-

личением доли последнего). Исходные вещества использовали после предварительной очистки или перегонки. Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Федерального исследовательского центра Коми научного центра УрО РАН.

Исследования антиоксидантной активности и эритротоксичности выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института биологии Коми научного центра УрО РАН «Молекулярная биология» и мышей из научной коллекции экспериментальных животных Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (<http://www.ckr-uf.ru/usu/471933/>). Все исследования выполнены *in vitro* на тканях интактных лабораторных мышей, без использования животных в качестве объектов экспериментов.

Общая методика бромирования изоборнил-фенолов. Изоборнилфенол растворяли в 5 мл соответствующего растворителя, далее постепенно добавляли бромлирующий агент – Br₂ или *N*-бромсукцинамид или KBr (в случае последнего к смеси фенола и бромлирующего агента добавляли окислитель – Oxone® в мольном соотношении с KBr 1:1). Реакцию вели при перемешивании до значительной конверсии исходного фенола (контроль ТСХ). Условия бромирования представлены в табл. 1–5. Далее из реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении, продукты реакции разделяли методом колоночной хроматографии.

2,4-Дибром-6-изоборнилфенол (8). Светло-желтый порошок, т. пл. 88–89°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3504 (ОН), 2954, 2877, 1444 (CH₂, CH₃), 1228 (C–O), 1560 (C=C), 1082 (Ar–Br), 692 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.80 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.90 с (3H, CH₃⁸), 1.35–1.41 м (1H, H⁵), 1.46–1.54 м (1H, H⁶), 1.59–1.65 м (2H, H³, H⁶), 1.68–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.05–2.14 м (1H, H³), 3.28 т (1H, H², *J* 9.0 Гц), 5.65 с (1H, ОН), 7.38 с (1H, H¹⁶), 7.45 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.39 (C⁹), 21.37 (C⁸), 27.36 (C⁵), 34.26 (C⁶), 39.61 (C³), 45.58 (C⁴), 46.31 (C²), 48.14 (C¹), 50.42 (C⁷), 110.74 (C¹⁵), 112.14 (C¹³), 130.86 (C¹⁶), 130.98 (C¹⁴), 133.98 (C¹¹), 150.51 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 388 (5) [M]⁺, 278 (70), 95 (100).

4-Бром-2-изоборнилфенол (10). Белый порошок, т. пл. 80–81°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415 (ОН), 2951, 2875, 1479 (CH₂, CH₃), 1597 (C=C), 1265 (C–O), 1029 (Ar–Br), 619 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.84 с (3H, CH₃¹⁰), 0.89 с (3H, CH₃⁹), 0.93 с (3H, CH₃⁸), 1.38–1.44 м (1H, H⁵), 1.45–1.48 м (1H, H⁵), 1.62–1.69 м (2H, H³, H⁶), 1.90–1.91 м (2H, H⁴, H⁵), 2.17–2.19 м (1H, H³), 3.22 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.94 с (1H, ОН), 6.67 д (1H, H¹³, *J* 8.4 Гц), 7.20 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8 Гц), 7.43 с (1H, H¹⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.36 (C¹⁰), 20.38 (C⁹), 21.36 (C⁸), 27.48 (C⁵), 34.05 (C⁶), 39.93 (C³), 45.54 (C²), 45.70 (C⁴), 48.19 (C¹), 50.08 (C⁷), 112.82 (C¹⁵), 116.69 (C¹³), 129.25 (C¹⁶), 131.31 (C¹⁴), 132.49 (C¹¹), 153.78 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 308 (5) [M–H]⁺, 293 (20), 198 (100), 95 (80).

4-Бром-2-изоборнил-6-метилфенол (11). Белый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3574 (ОН), 2951, 2877, 1462 (CH₂, CH₃), 1597 (C=C), 1170 (C–O), 1028 (Ar–Br), 711 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.91 с (3H, CH₃⁸), 1.38–1.46 м (1H, H⁵), 1.49–1.62 м (1H, H⁶), 1.65–1.69 м (2H, H³, H⁶), 1.89–1.91 м (2H, H⁴, H⁵), 2.13–2.18 м (1H, H³), 2.26 с (3H, CH₃¹⁷), 3.06 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.68 с (1H, ОН), 7.12 с (1H, H¹⁶), 7.28 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.33 (C¹⁰), 16.04 (C⁹), 20.37 (C¹³), 21.38 (C⁸), 27.47 (C⁵), 34.33 (C⁶), 40.08 (C³), 45.47 (C²), 46.00 (C⁴), 48.19 (C¹), 49.94 (C⁷), 112.15 (C¹⁵), 124.86 (C¹³), 128.82 (C¹⁶), 130.55 (C¹⁴), 131.42 (C¹¹), 152.13 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 322 (15) [M–H]⁺, 307 (20), 212 (100), 95 (40).

2-Бром-6-изоборнил-4-метилфенол (12). Белый порошок, т. пл. 71–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3520 (ОН), 2949, 2933, 2875, 1462 (CH₂, CH₃), 1570 (C=C), 1085 (Ar–Br), 648 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.92 с (3H, CH₃⁸), 1.35–1.38 м (1H, H⁵), 1.41–1.48 м (1H, H⁶), 1.59–1.66 м (2H, H³, H⁶), 1.86–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.14–2.21 м (1H, H³), 2.30 с (3H, H¹⁷), 3.30 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 5.5 с (1H, ОН), 7.1 с (1H, H¹⁶), 7.14 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.34 (C⁹), 20.69 (C¹⁷), 21.44 (C⁸), 27.46 (C⁵), 34.10 (C⁶), 36.65 (C³), 45.70 (C²), 46.06 (C⁴), 48.04 (C¹), 50.11 (C⁷), 110.10 (C¹³), 128.69 (C¹⁶), 128.96 (C¹⁴), 129.91 (C¹⁵), 131.43 (C¹¹), 148.95 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 322 (10) [M–H]⁺, 307 (22), 212 (100), 95 (50).

4-Бром-2,6-диизоборнилфенол (13). Светло-желтый порошок, т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3599 (OH), 2951, 2875, 1458 (CH_2 , CH_3), 1182 (C–O), 1579 (C=C), 1033 (Ar–Br), 596 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 с (6H, CH_3^{10} , $\text{CH}_3^{10'}$), 0.88 с (6H, CH_3^9 , $\text{CH}_3^{9'}$), 0.91 с (6H, CH_3^8 , $\text{CH}_3^{8'}$), 1.38–1.41 м (2H, H^5 , $\text{H}^{5'}$), 1.45–1.63 м (2H, H^6 , $\text{H}^{6'}$), 1.67–1.69 м (4H, H^3 , H^6 , $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{6'}$), 1.90–1.91 м (4H, H^4 , H^5 , H^4' , $\text{H}^{5'}$), 2.19–2.24 м (2H, H^3 , $\text{H}^{3'}$), 3.0 т (2H, H^2 , $\text{H}^{2'}$, J 8.4 Гц), 4.83 с (1H, OH), 7.27 с (2H, H^{14} , H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.53 (C^{10} , $\text{C}^{10'}$), 20.28 (C^9 , $\text{C}^{9'}$), 21.40 (C^8 , $\text{C}^{8'}$), 27.60 (C^5 , $\text{C}^{5'}$), 34.14 (C^3 , $\text{C}^{3'}$), 40.02 (C^6 , $\text{C}^{6'}$), 45.52 (C^4 , $\text{C}^{4'}$), 46.29 (C^2 , $\text{C}^{2'}$), 48.29 (C^7 , $\text{C}^{7'}$), 50.21 (C^1 , $\text{C}^{1'}$), 112.56 (C^{15}), 128.41 (C^{14} , C^{16}), 131.11 (C^{11} , C^{13}), 153.15 (C^{12}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 (10) [$M - \text{H}$] $^+$, 334 (50), 321 (75), 224 (100).

2,3-Дибром-6-изоборнил-1,4-дигидроксибензол (14). Желтый порошок, т. пл. 116–117°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3487 (OH), 2951, 2875, 1446 (CH_2 , CH_3), 1564 (C=C), 1197 (C–O), 1051 (Ar–Br), 632 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.37–1.50 м (1H, H^5), 1.57–1.61 м (1H, H^6), 1.65–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.06–2.13 м (1H, H^3), 3.27 т (1H, H^2 , J 8.0 Гц), 5.14 с (1H, OH), 5.37 с (1H, OH), 7.08 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.25 (C^{10}), 20.43 (C^9), 21.26 (C^8), 27.36 (C^5), 34.30 (C^6), 39.65 (C^3), 45.61 (C^2), 46.25 (C^4), 48.08 (C^1), 50.28 (C^7), 108.19 (C^{13}), 111.71 (C^{14}), 115.31 (C^{16}), 132.58 (C^{11}), 146.41 (C^{12} , C^{15}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (10) [M] $^+$, 296 (50), 294 (100), 95 (40).

2-Бром-5-изоборнил-1,4-дигидроксибензол (15). Бледно-розовый порошок, т. пл. 153–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3431 (OH), 2949, 2875, 1427 (CH_2 , CH_3), 1591 (C=C), 1205 (C–O), 1008 (Ar–Br), 532 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.82 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.35–1.37 м (1H, H^5), 1.40–1.45 м (1H, H^6), 1.61–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.13–2.16 м (1H, H^3), 3.05 т (1H, H^2 , J 8.0 Гц), 4.57 с (1H, OH), 5.07 с (1H, OH), 6.91 с (1H, H^{16}), 7.03 с (1H, H^{13}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.34 (C^{10}), 20.37 (C^9), 21.38 (C^8), 27.62 (C^5), 34.21 (C^6), 39.96 (C^3), 45.51 (C^2), 45.69 (C^4), 49.77 (C^1), 48.12 (C^7), 105.94 (C^{14}), 115.84 (C^{16}), 117.75 (C^{13}), 131.91

(C^{11}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (5) [$M - \text{H}$] $^+$, 202 (20), 123 (70), 109 (100).

3,4-Дибром-6-изоборнил-1,2-дигидроксибензол (16). Белый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3504 (OH), 2953, 2924, 2877, 1417 (CH_2 , CH_3), 1566 (C=C), 1246 (C–O), 1045 (Ar–Br), 514 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.83 с (3H, CH_3^{10}), 0.89 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.36–1.42 м (1H, H^5), 1.50–1.57 м (1H, H^6), 1.61–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.10–2.14 м (1H, H^5), 3.24 т (1H, H^2 , J 9.0 Гц), 5.61 с (1H, OH), 5.64 с (1H, OH), 7.24 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.29 (C^{10}), 20.43 (C^9), 21.41 (C^8), 27.42 (C^5), 33.94 (C^6), 39.65 (C^3), 45.28 (C^2), 45.60 (C^4), 48.03 (C^1), 50.37 (C^7), 109.19 (C^{14}), 112.83 (C^{15}), 124.56 (C^{16}), 131.84 (C^{11}), 140.43 (C^{13}), 142.78 (C^{12}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (2) [M] $^+$, 389 (20), 294 (100), 95 (70).

3-Бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксибензол (17). Белый порошок, т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3491 (OH), 2951, 2931, 2877, 1452 (CH_2 , CH_3), 1600 (C=C), 1244 (C–O), 1028 (Ar–Br), 516 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.35–1.40 м (1H, H^5), 1.52–1.60 м (1H, H^6), 1.63–1.67 м (2H, H^3 , H^6), 1.86–1.87 м (2H, H^4 , H^5), 2.15–2.18 м (1H, H^3), 3.24 т (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 5.41 с (1H, OH), 5.60 с (1H, OH), 6.85 д (1H, H^{15} , J 8.7 Гц), 6.97 д (1H, H^{16} , J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.26 (C^{10}), 20.34 (C^9), 21.39 (C^8), 27.45 (C^5), 33.94 (C^6), 39.72 (C^3), 45.18 (C^2), 45.67 (C^4), 47.91 (C^1), 50.09 (C^7), 106.21 (C^{14}), 121.23 (C^{15}), 121.32 (C^{16}), 130.50 (C^{11}), 139.32 (C^{12}), 143.92 (C^{13}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (12) [$M - \text{H}$] $^+$, 311 (18), 214 (100), 95 (50), 28 (23).

4-Бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксибензол (18). Светло-желтый порошок, т. пл. 114–115°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 (OH), 2953, 2877, 1467 (CH_2 , CH_3), 1583 (C=C), 1172 (C–O), 1039 (Ar–Br), 513 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 с (3H, CH_3^{10}), 0.91 с (3H, CH_3^9), 0.95 с (3H, CH_3^8), 1.41–1.51 м (1H, H^5), 1.67–1.71 м (1H, H^6), 1.91–1.92 м (2H, H^3 , H^6), 2.12–2.14 м (2H, H^4 , H^5), 2.16–2.20 м (1H, H^5), 3.15 т (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 5.34 уш. с (2H, OH), 6.89 с (1H, H^{16}), 7.08 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.42 (C^{10}), 20.44 (C^9), 21.40 (C^8), 27.47 (C^5), 34.20 (C^6), 39.99 (C^3), 45.58 (C^2), 45.84 (C^4), 48.10 (C^1), 50.25 (C^7), 111.53 (C^{15}), 115.84 (C^{16}), 123.64 (C^{14}), 132.59 (C^{11}), 142.54 (C^{13}),

143.45 (C¹²). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (13) [M]⁺, 309 (20), 214 (100), 201 (23), 95 (40).

5,6-Дибром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (19). Белый порошок, т. пл. 126–127°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3479 (ОН), 2980, 2947, 2872, 1429 (CH₂, CH₃), 1568 (C=C), 1226 (C–O), 1035 (Ar–Br), 503 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.79 с (3H, CH₃¹⁰), 0.81 с (3H, CH₃⁹), 0.87 с (3H, CH₃⁸), 1.34–1.38 м (1H, H⁵), 1.40–1.48 м (1H, H⁶), 1.63–1.64 м (2H, H³, H⁶), 1.67–1.87 м (2H, H⁴, H⁵), 2.07–2.08 м (1H, H⁵), 3.24 т (1H, H², J 8.7 Гц), 5.71 уш. с (2H, OH), 7.35 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.32 (C⁹), 21.41 (C⁸), 27.35 (C⁵), 34.25 (C⁶), 39.52 (C³), 45.59 (C²), 45.76 (C⁴), 48.00 (C¹), 50.05 (C⁷), 98.67 (C¹⁵), 99.67 (C¹⁶), 124.96 (C¹¹), 129.92 (C¹³), 146.99 (C¹²), 151.76 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (5) [M]⁺, 296 (50), 294 (100), 95 (45).

2-Бром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (20). Белый порошок, т. пл. 122–123°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3518 (ОН), 2951, 2920, 2875, 1487 (CH₂, CH₃), 1600 (C=C), 1157 (C–O), 1012 (Ar–Br), 551 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.80 с (3H, CH₃¹⁰), 0.87 с (3H, CH₃⁹), 0.91 с (3H, CH₃⁸), 1.39–1.41 м (1H, H⁵), 1.49–1.53 м (1H, H⁶), 1.63–1.67 м (2H, H³, H⁶), 1.86–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.12–2.19 м (1H, H³), 3.23 т (1H, H², J 9.0 Гц), 5.25 с (1H, OH), 5.51 с (1H, OH), 6.60 д (1H, H¹⁵, J 8.4 Гц), 7.18 д (1H, H¹⁶, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.28 (C¹⁰), 20.28 (C⁹), 21.44 (C⁸), 27.45 (C⁵), 34.14 (C⁶), 39.66 (C³), 45.67 (C²), 45.71 (C⁴), 47.89 (C¹), 49.84 (C⁷), 99.75 (C¹³), 106.76 (C¹⁵), 123.34 (C¹¹), 127.71 (C¹⁶), 150.20 (C¹²), 151.51 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (10) [$M - H$]⁺, 214 (100), 201 (20), 95 (40).

6-Бром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (21). Светло-желтый порошок, т. пл. 121–122°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468 (ОН), 3427 (ОН), 2954, 2931, 2875, 1500 (CH₂, CH₃), 1604 (C=C), 1226 (C–O), 1010 (Ar–Br), 435 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.82 с (3H, CH₃¹⁰), 0.87 с (3H, CH₃⁹), 0.90 с (3H, CH₃⁸), 1.05–1.31 м (1H, H⁵), 1.31–1.40 м (1H, H⁶), 1.44–1.61 м (2H, H³, H⁶), 1.64–1.68 м (2H, H⁴, H⁵), 1.88–2.11 м (1H, H⁵), 3.04 т (1H, H², J 8.7 Гц), 4.97 с (1H, OH), 5.39 с (1H, OH), 6.52 с (1H, H¹⁵), 7.33 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.30 (C¹⁰), 20.26 (C⁹), 21.43 (C⁸), 27.42 (C⁵), 34.24 (C⁶), 39.80 (C³), 45.15 (C²), 45.51 (C⁴), 48.07

(C¹), 49.74 (C⁷), 100.56 (C¹⁶), 103.01 (C¹⁵), 124.37 (C¹¹), 130.91 (C¹³), 150.50 (C¹²), 155.31 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (13) [$M - H$]⁺, 214 (100), 201 (28), 94 (40), 28 (32).

4-Бром-2-метоксифенол **22** синтезирован по известной методике, его характеристики соответствуют литературным данным [37]. 2-Изоборнил-4-метил-6-метоксифенол **23**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол **25** получены и описаны в работе [38]. Синтез и характеристики 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **24** представлены в работе [20].

Антиоксидантные свойства и эритроксичность производных фенолов оценивали по описанным ранее методикам [35, 36]. С применением не клеточных моделей оценивали антирадикальную активность в тесте с DPPH, а также антиоксидантную активность как способность ингибировать накопление продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой в условиях Fe²⁺/аскорбат-инициированного ПОЛ в гетерогенном субстрате (эмульсии масло–вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных.

В качестве клеточной тест-системы использовали суспензию эритроцитов крови лабораторных животных. Эритроксичность производных фенолов оценивали по способности вызывать гемолиз интактных эритроцитов. Мембранопротекторную активность оценивали по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз, инициированный внесением H₂O₂. По изменению соотношений metHb/oxyHb и ferrylHb/oxyHb судили о способности производных фенолов тормозить окисление нативного оксигемоглобина до мет- и феррилгемоглобина.

Инкубацию эритроцитов крови мышей проводили в термостатируемом шейкере Biosan ES-20. Абсорбцию измеряли на приборе Thermo Spectronic Genesys 20. Анализ спектров поглощения и флуоресценции осуществляли при помощи микропланшетного ридера CLARIOstar Plus. Каждый эксперимент проводили в 4–6 повторностях. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Экспериментальные данные представлены в виде среднеарифметиче-

ских значений с указанием стандартной ошибки выборки (SEM). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни, p – уровень значимости различий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чукичева Ирина Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7346-0812>

Кучин Александр Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-7961>

Шевченко Оксана Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5331-3201>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3), а также Научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования». Исследование антиоксидантной активности выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600022-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanno K., Tsurukawa Y., Kamisuki Sh., Shibasaki H., Iguchi K., Murakami H., Uchiyama J., Kuramochi K. // *J. Antibiot.* 2019. Vol. 72. N 11. P. 793.
2. Chen B., Zhao Q., Gu Yu.-Ch., Lan L., Wang Ch.-Y., Guo Y. // *Mar. Drugs.* 2022. Vol. 20. N 2. P. 118. doi 10.3390/md20020118
3. Sunassee S.N., Davies-Coleman M.T. // *Nat. Prod. Rep.* 2012. Vol. 29. N 5. P. 513. doi 10.1039/c2np00086e
4. García P.A., Hernandez A.P., Feliciano A.S., Castro M.A. // *Mar. Drugs.* 2018. Vol. 16. N 9. P. 292. doi 10.3390/md16090292
5. Mollica F., Bonoldi L., Amorati R. // *Antioxidants.* 2022. Vol. 11. N 11. P. 2142. doi 10.3390/antiox11112142
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. С. 553.
7. Yuan Y.B., Nie J., Zhang Z.B., Zhou S.Y. // *Chinese J. Chem.* 2006. Vol. 24. N 12. P. 1692. doi 10.1002/cjoc.200690317
8. Zhou L., Xu B., Hua W., Yue Y., Gao Z. // *Catal. Commun.* 2008. Vol. 9. N 13. P. 2274. doi 10.1016/j.catcom.2008.05.018
9. Zhang W., Sun R., Du W., Meng N., Shao Y., Li C. // *Energy Procedia.* 2012. Vol. 16. P. 1090. doi 10.1016/j.egypro.2012.01.174
10. Ziyatdinova G.K., Gainetdinova A.A., Budnikov G.K. // *J. Anal. Chem.* 2010. Vol. 65. P. 929. doi 10.1134/S1061934810090078
11. Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н., Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Щукина О.В., Кучин А.В. // *ЖФХ.* 2022. Т. 96. № 5. С. 646. doi 10.1134/S0036024422050211; Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Shishkina L.N., Chukicheva I.Yu., Buravlev E.V., Shchukina O.V., and Kutchin A.V. // *Russ. J. Phys. Chem.* 2022. Vol. 96. N 5. P. 964. doi 10.1134/S003602442205021
12. Celandroni F., Mazzantini D., Calvigioni M., Ceccanti S., Vecchiani S., Battaglia S., Bigini C., Ghelardi E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022. Vol. 16. P. 101. doi 10.1007/5584_2021_664
13. Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шумова О.А. // *Докл. АН.* 2011. Т. 437. № 6. С. 776; Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Fedorova I.V., Shumova O.A. // *Doklady Chem.* 2011. Vol. 437. N 2. P. 127. doi 10.1134/S0012500811040124
14. Половинкина М.А., Коляда М.Н., Осипова В.П., Берберова Н.Т., Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. // *Докл. АН.* 2019. Т. 484. № 5. С. 568. doi 10.31857/S0869-56524845568-571; Polovinkina M.A., Kolyada M.N., Osipova V.P., Berberova N.T., Chukicheva I.Yu., Shumova O.A. and Kuchin A.V. // *Doklady Chem.* 2019. Vol. 484. Pt 2. P. 48. doi 10.1134/S001250081902006X
15. Bovonsombat P., Ali R., Khan C., Leykajarakul J., Platon K., Aphimanchindakul S., Pungcharoenpong N., Timsuea N., Arunrat A., Punpongjareorn N. // *Tetrahedron.* 2010. Vol. 66. P. 6928. doi 10.1016/j.tet.2010.06.041
16. Appa R.M., Naidu B.R., Lakshmidivi J., Vantikommu J. // *SN Appl. Sci.* 2019. Vol. 1. P. 1. doi 10.1007/s42452-019-1274-x
17. Li H.J., Wu Y.C., Dai L.H., Song Y., Cheng R., Qiao Y. // *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 3401. doi 10.3390/molecules19033401
18. Yousefi-Seyf J., Tajein K., Kolvai E., Koukabi N., Khazaei A., Zolfigol M.A. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012. Vol. 33. P. 2619. doi 10.5012/bkcs.2012.33.8.2619
19. Чукичева И.Ю., Сукрушева О.В., Кучин А.В. // *ЖОРХ.* 2017. Т. 53. № 4. С. 514; Chukicheva I.Yu., Sukrusheva

- O.V., Kutchin A.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 4. P. 520. doi 10.1134/S1070428017040042
20. *Колегова Т.А., Чукичева И.Ю.* // Бутлеровск. сообщ. 2022. Т. 71. № 8. С. 16; *Kolegova T.A., Chukicheva I.Yu.* // Butlerov Commun. 2022. Vol. 71. N 8. P. 16. doi 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-8-16
21. *Salmasi R., Gholizadeh M., Salimi A., Garrison J.C.* // J. Iran. Chem. Soc. 2016. Vol. 13. P. 2019. doi 10.1007/s13738-016-0919-6.
22. *Choudary B.M., Someshwar T., Venkat Reddy Ch., Lakshmi Kantam M., Jeeva Ratnam K., Sivaji L.V.* // Appl. Catal. (A). 2003. Vol. 25. N 2. P. 397. doi 10.1016/S0926-860X(03)00379-X
23. *Krishna Mohan K.V.V., Narender N., Srinivasu P., Kulkarni S.J., Raghavan K.V.* // Synth Commun. 2004. Vol. 34. N 12. P. 2143. doi 10.1081/SCC-120038491
24. *Zhao W., Feng X., Ban S., Lin W., Li Q.* // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 20. N 14. P. 4132. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.068
25. *Öztaşkın N. Kaya R., Maraş A., Şahin E., Gülcin İ., Göksu S.* // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 87. P. 91. doi 10.1016/j.bioorg.2019.03.010
26. *Soderberg B.C., Fields S.L.* // Org. Prep. Proced. Int. 1996. Vol. 28. P. 221. doi 10.1080/00304949609356526
27. *Venkateswarlu K., Suneel K., Das B., Nagabhushana R., Reddy T.S.* // Synth. Commun. 2009. Vol. 39. P. 215. doi 10.1080/00397910801911752
28. *Das B., Venkateswarlu K., Krishnaiah M., Holla H.* // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. P. 8693. doi 10.1016/j.tetlet.2006.10.029
29. *Das B., Venkateswarlu K., Majhi A., Siddaiah V., Reddy K.R.* // J. Mol. Catal. (A). 2007. Vol. 267. N 1–2. P. 30. doi 10.1016/j.molcata.2006.11.002
30. *Pramanick P.K., Hou Z.L., Yao B.* // Tetrahedron. 2017. Vol. 73. N 50. P. 7105. doi 10.1016/j.tet.2017.10.073
31. *Narender N., Srinivasu P., Ramakrishna Prasad M., Kulkarni S.J., Raghavan K.* // Synth. Commun. 2002. Vol. 32. N 15. P. 2313. doi 10.1081/SCC-120006001
32. *Naresh M., Kumar M.A., Swamy P., Reddy M.M., Nanubolu J.B., Narender N.* // Synthesis. 2013. Vol. 45. P. 1497. doi 10.1055/s-0033-1338431
33. *Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Плотников М.Б., Кучин А.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 5. С. 993. *Chukicheva I.Yu., Buravlev E.V., Dvornikova I.A., Fedorova I.V., Chernysheva G.A., Aliiev O.I., Smolryakova V.I., Anishchenko A.M., Sidekhenova A.V., Plotnikov M.B., Kutchin A.V.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 993. doi 10.1007/s11172-019-2509-0
34. *Кучин А.В., Федорова И.В., Логинова И.В., Чукичева И.Ю.* // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 1. С. 202; *Kutchin A.V., Fedorova I.V., Loginova I.V., Chukicheva I.Yu.* // Russ Chem Bull. 2023. Vol. 72. P. 202. doi 10.1007/s11172-023-3725-1
35. *Буравлев Е.В., Шевченко О.Г., Кучин А.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. № 1. P. 183; *Buravlev E.V., Shevchenko O.G., Kutchin A.V.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 183. doi 10.1007/s11172-021-3075-9
36. *Popova S.A., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Yu.* // Chem. Biol. Drug Des. 2022. Vol. 100. P. 994. doi 10.1111/cbdd.13955
37. *Woodring J.L., Bland N.D., Ochiana S.O., Campbell R.K., Pollastri M.P.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 21. P. 5971. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.057
38. *Колегова Т.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.* // Химия, экология и рациональное природопользование. Материалы Международной научно-практической конференции », Махачкала, 2021. С. 58.

Synthesis and Some Properties of New Bromo Derivatives of Isobornylphenols

T. A. Kolegova^a, I. Yu. Chukicheva^{a,*}, O. G. Shevchenko^b, and A. V. Kutchin^a

^a Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167000 Russia

^b Institute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167982 Russia

*e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Received June 21, 2023; revised July 14, 2023; accepted July 16, 2023

We determined optimal conditions to brominate various isobornyl phenols with molecular bromine and *N*-bromosuccinimide as well as studied oxidative bromination of them with KBr–Oxone®. For obtained brominated derivatives, as isobornylphenols, an assessment of erythrotoxicity, membrane-protective and antioxidant activity was performed using in vitro models. Halogen derivatives of isobornylphenols containing a bromine atom in the *para*-position and an alkyl fragment in the *ortho*-position relative to the phenolic hydroxyl group showed high antioxidant activity in the model of oxidative hemolysis of erythrocytes.

Keywords: isobornylphenols, *N*-bromosuccinimide, bromination, bromine-containing derivatives, antioxidant activity, oxidative hemolysis

СИНТЕЗ НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ФЛУОРОФОРОВ ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВОГО РЯДА

© 2023 г. А. Ю. Алексеева¹, М. Ю. Иевлев¹, Е. Г. Зиновьева¹,
О. В. Ершов¹, А. И. Ершова¹, И. Н. Бардасов^{1,*}

¹ Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия
*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступило в редакцию 27 мая 2023 г.

После доработки 6 июля 2023 г.

Принято к печати 10 июля 2023 г.

Взаимодействием 4-амино-6-арил-2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты синтезирована серия новых эффективных флуорофоров тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда. Длинноволновые полосы поглощения растворов (ДМСО) полученных соединений находятся на границе УФ и видимой областей спектра (λ_{abs} 375–388 нм) и подвержены неоднозначному влиянию электронных эффектов заместителей, что было объяснено с помощью квантово-химических расчетов. Максимумы испускания, в свою очередь, располагаются в желто-зеленой области (λ_{em} 490–510 нм) и смещаются гипсохромно при наличии электронодонорных групп, несколько увеличивая свою интенсивность (Φ_{em} 37.8–60.6%). Выявлено, что присутствие нитрогруппы вызывает полное тушение фотolumинесценции как в растворе, так и в твердом состоянии. Кроме того, положение максимума испускания (λ_{em} 473–505 нм) и его интенсивность (Φ_{em} 3.6–72.7%) сильно зависят от полярности и основных свойств среды, что установлено с использованием эмпирической модели Каталана.

Ключевые слова: тиено[2,3-*b*]пиридины, флуоресценция, сольватохромизм, нуклеофильное замещение

DOI: 10.31857/S0044460X23080061, **EDN:** IXJBIE

Производные тиено[2,3-*b*]пиридина занимают важное место в химии гетероциклических соединений благодаря своим оптическим свойствам и биологической активности [1]. Среди соединений, содержащих тиено[2,3-*b*]пиридиновый фрагмент, найдены представители, являющиеся ингибиторами переносчика мочевины [2], агонистами фарнезоидного рецептора (FXR) [3], усилителями щелочной фосфатазы для лечения остеопороза [4], положительными аллостерическими модуляторами мускаринового ацетилхолинового рецептора (M_4 РАМ) [5], антиагрегантами [6], ингибиторами печеночного глюконеогенеза [7], противораковыми [8–10] и противомикробными агентами [11, 12].

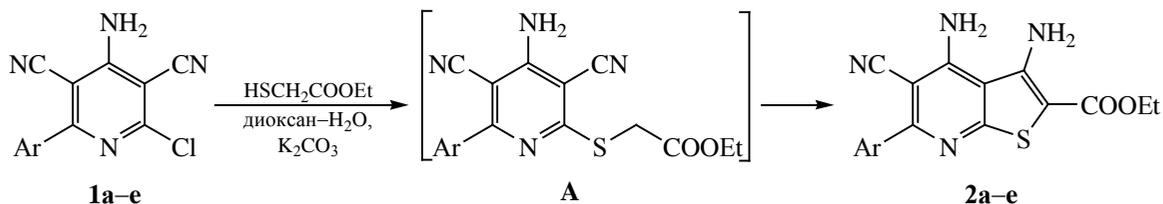
Оптические свойства производных тиено[2,3-*b*]пиридина представлены в литературе единичными публикациями, в то время как среди данных

веществ есть соединения, обладающие фотохромными свойствами [13], демонстрирующие эффективную флуоресценцию в растворах [14, 15] и в твердом состоянии [16, 17], а также электролюминесценцию в синей и зеленой областях [18, 19]. Некоторые азокрасители на основе тиено[2,3-*b*]пиридина применяются в качестве дисперсных красителей и показывают хорошую стойкость на полиэфирных волокнах [20].

В настоящей работе нами представлен синтез и спектрально-люминесцентные свойства новых эффективных флуорофоров тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда **2**, полученных на основе 4-амино-6-арил-2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** [21–23].

Основными способами получения производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой

Схема 1.



Ar = Ph (**a**), 2-ClC₆H₄ (**b**), 2-NO₂C₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**), 4-MeOC₆H₄ (**д**), 4-Me₂NC₆H₄ (**е**).

кислоты являются алкилирование пиридин-2-тионов производными моногалогенуксусной кислоты [2, 4, 6–9, 11, 24–27] и взаимодействие 2-галогенникотинитрилов с производными тиогликолевой кислоты [4, 5, 10, 12, 15, 24, 27]. Вариацией последнего подхода могут являться тандемные реакции, где при действии тиолят-аниона на полицианозамещенные субстраты происходит постадийное формирование пиридинового и тиофенового колец [28, 29]. Таким образом исключается необходимость предварительного синтеза 2-галогенникотинитрилов. Оба подхода получили широкое распространение и используются в зависимости от доступности исходных соединений.

Синтезированные нами ранее 4-амино-6-арил-2-галогенпиридин-3,5-дикарбонитрилы **1** с донорными заместителями в бензольном кольце проявляют интенсивную флуоресценцию с квантовыми выходами до 92% [23]. С целью получения новых эффективных флуорофоров с фрагментом тиено[2,3-*b*]пиридина нами проведена реакция соединений **1a–e** с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты, в результате чего были выделены соответствующие этил-3,4-диамино-6-арил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты **2a–e** с выходами 68–89% (схема 1).

Реакция на первом этапе включает нуклеофильное замещение атома галогена под действием основания и образование промежуточного этил-2-[(4-амино-6-арил-3,5-дицианопиридин-2-ил)тио]ацетата **A**, который затем претерпевает циклизацию Торпа–Циглера с образованием тиофенового кольца.

Синтезированные соединения **2a–e** представляют собой кристаллические вещества белого и светло-желтого цвета, хорошо растворимые в

большинстве органических растворителей. Спектры поглощения соединений **2a–e**, зарегистрированные в растворе ДМСО (5×10^{-5} М.), представлены двумя выраженными максимумами в области 272–374 нм и 375–388 нм. При этом достаточно необычным является тот факт, что положение длинноволновой полосы подвержено неоднозначному влиянию электронных эффектов заместителей в бензольном кольце (табл. 1, рис. 1). Для нее наблюдается bathochromный сдвиг как в случае соединения **2в** с акцепторной нитрогруппой (386 нм), так и в случае соединения **2е** с донорной диметиламиногруппой (388 нм). В свою очередь, коротковолновый максимум, напротив, испытывает ожидаемое bathochromное смещение в случае наличия донорных заместителей в бензольном кольце и гипсохромное – в присутствии акцепторов. Наиболее сильно этот эффект проявляется в спектре соединения **2е** с диметиламиногруппой: обе полосы поглощения находятся в интервале 370–390 нм.

Для изучения природы электронных переходов, а также с целью установления причин неоднозначного эффекта заместителей при арильном фрагменте на положение длинноволновой полосы поглощения, были проведены квантово-химические расчеты. Первоначально, была оптимизирована геометрия молекул **2a–e** в основном состоянии в газовой фазе с использованием теории функционала плотности (DFT) и обменно-корреляционного функционала PBE0 в базисе 6-311G(d,p), который дополнялся диффузными функциями для всех атомов, кроме атомов водорода. После чего методом нестационарной теории функционала плотности (TD-DFT) были определены энергии первых ше-

Таблица 1. Спектрально-люминесцентные свойства соединений **2a–e**

№	λ_{abs} , нм	$\varepsilon \times 10^4$, л/(моль·см)	λ_{em} , нм ^a	Стоксов сдвиг, см ⁻¹ (нм)	Φ_{em} , % ^b	λ_{em} (ТФ), нм	$I_{\text{отн}}$ (ТФ) ^b
2a	281, 381	2.47, 1.17	510	6639 (129)	37.8	471	0.635
2б	272, 375	2.46, 1.37	503	6786 (128)	45.3	494	0.392
2в	279, 386	2.80, 1.06	–	–	–	–	–
2г	286, 381	2.81, 1.41	505	6445 (124)	46.5	457	0.365
2д	301, 381	2.80, 1.62	497	6126 (116)	56.3	476	0.556
2е	374, 388	2.67, 2.67	490	5365 (102)	60.6	480	1.00

^a λ_{ex} 370 нм.

^b Относительный квантовый выход флуоресценции (Φ_{em}) в растворе ДМСО был определен с использованием раствора хинина в 0.05 М. серной кислоте в качестве стандарта при λ_{ex} 370 нм [30].

^b Относительная интенсивность флуоресценции образцов в твердой фазе (ТФ), λ_{ex} 370 нм.

сти возбуждений, а также соответствующие им силы осциллятора, описывающие вероятность каждого вертикального электронного перехода.

В результате расчетов установлено, что для всех исследуемых соединений первое возбуждение, главным образом, определяется одноэлектронным переходом ВЗМО→НСМО. Причем, для соединений **2a–в** ВЗМО преимущественно локализована на тиено[2,3-*b*]пиридиновой системе, а НСМО – частично на арильном заместителе при пиридиновом цикле (табл. 2). Таким образом, акцепторные свойства нитрогруппы облегчают данный электронный переход, что объясняет экспериментально наблюдаемый батохромный сдвиг полосы поглощения до 386 нм. В свою очередь, для структур **2г–e** наблюдается обратная ситуация:

ВЗМО в значительной степени распределена по сопряженному арильному заместителю, а НСМО более локализована на тиено[2,3-*b*]пиридиновом фрагменте и примыкающей к нему сложноэфирной группе. В связи с этим, электронный переход ВЗМО→НСМО для соединений **2г–e** облегчается с увеличением электронодонорной силы заместителя при фенильном кольце, что также коррелирует с наблюдаемым батохромным сдвигом для соединения **2e** до 388 нм.

Согласно квантово-химическим расчетам, для соединений **2a, б, г–e** характерно локальное возбуждение сопряженной тиено[2,3-*b*]пиридиновой системы, которое не сопровождается значительным перераспределением электронной плотности. Следовательно, от данных структур можно ожи-

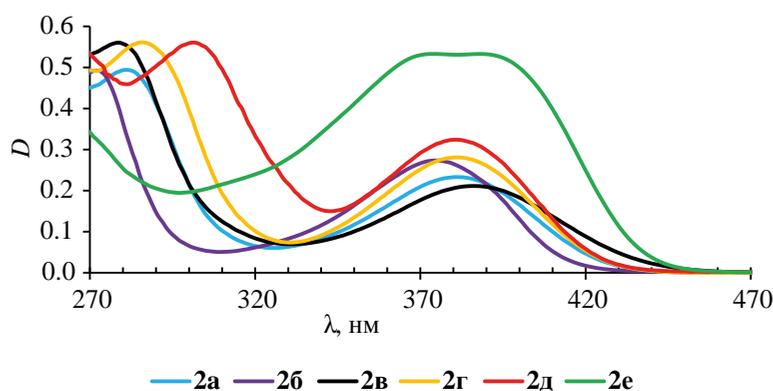
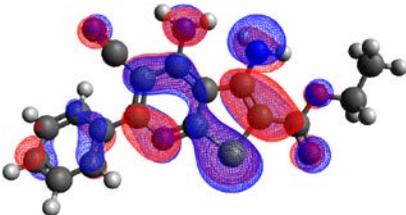
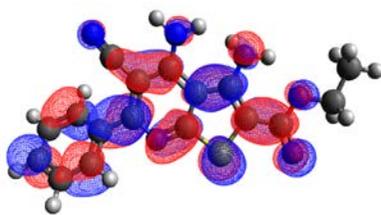
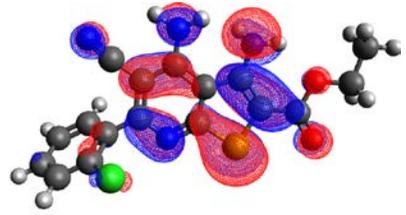
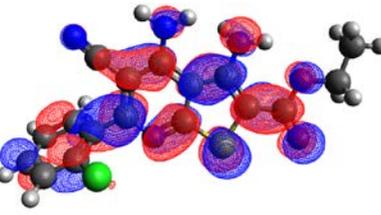
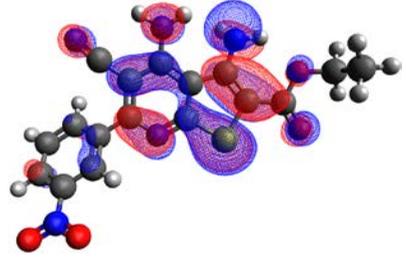
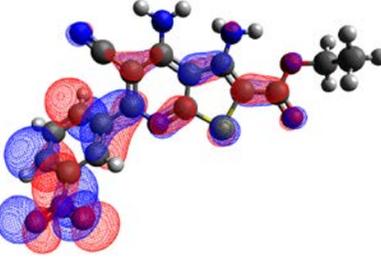
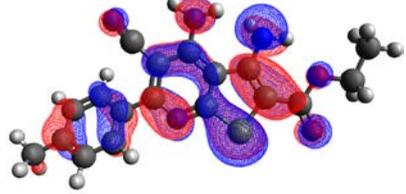
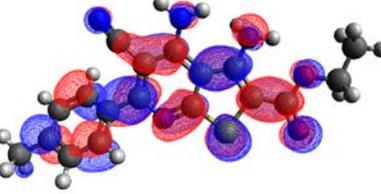
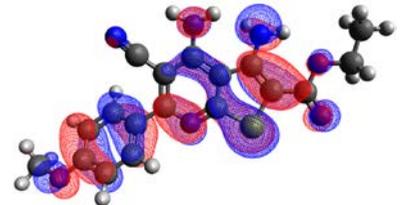
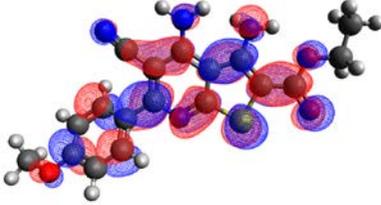
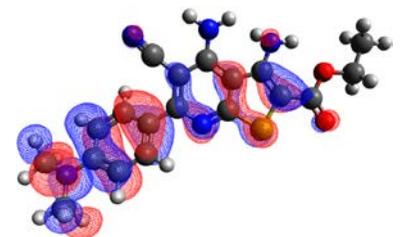
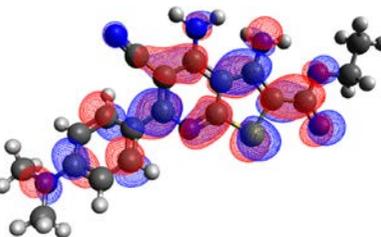
**Рис. 1.** Спектры поглощения соединений **2a–e**.

Таблица 2. Визуализация рассчитанных методом PBE0/6-311G(d,p) граничных молекулярных орбиталей (ВЗМО, НСМО) для соединений **2a–e**

№	ВЗМО	НСМО
2a		
2б		
2в		
2г		
2д		
2е		

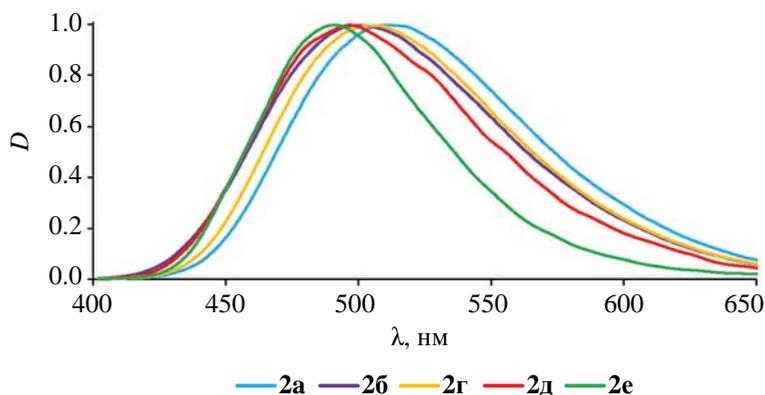


Рис. 2. Нормализованные спектры флуоресценции соединений **2a–e**.

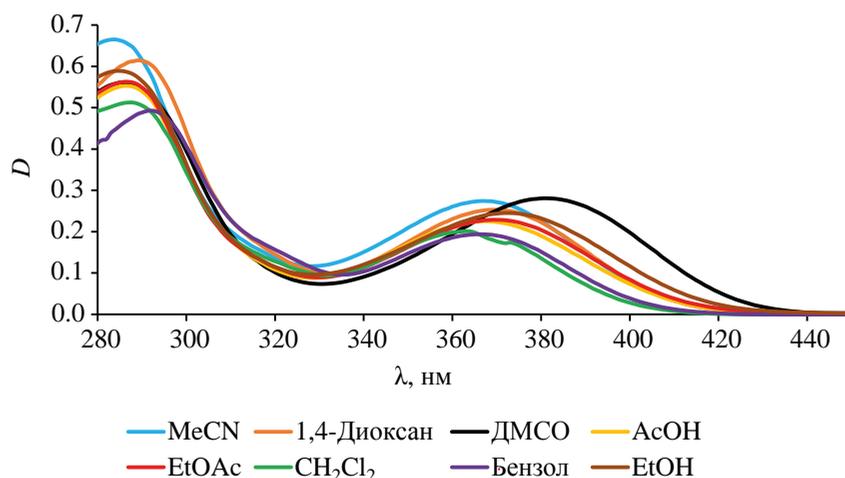


Рис. 3. Спектры поглощения соединения **2г** в различных растворителях.

дать высокой вероятности излучательной релаксации и наличия флуоресцентных свойств. Нами проведены исследования фотолуминесценции соединений **2a–e** в растворе ДМСО (5×10^{-5} М.). Установлено, что их спектры испускания характеризуются единственным максимумом при 490–510 нм, при этом наличие донорных заместителей приводит к некоторому ее гипсохромному смещению и увеличению квантового выхода (табл. 1, рис. 2), что также согласуется с проведенными квантово-химическими расчетами. Стоит отметить, что в отличие от исходных соединений **1**, синтезированные тиено[2,3-*b*]пиридины **2a**, **б**, **г–e** демонстрируют интенсивную флуоресценцию в растворе даже при отсутствии донорных за-

местителей в бензольном кольце, причем слабая фотолуминесценция в области 457–494 нм также сохраняется для этих соединений и в кристаллическом состоянии (табл. 1). Впрочем, наличие акцепторного заместителя в структуре **2в** приводит к полному тушению испускания как в растворе, так и в твердой фазе, по-видимому, из-за более выраженного переноса заряда в актах фотовозбуждения и релаксации.

Исследование сольватохромных свойств на примере соединения **2г** выявило ожидаемое гипсохромное смещение длинноволнового максимума поглощения при переходе от ДМСО к менее полярным средам (табл. 3, рис. 3). С увеличени-

Таблица 3. Оптические свойства соединения **2г** в разных растворителях

Растворитель	λ_{abs} , нм	$\epsilon \times 10^4$, л/(моль·см)	λ_{em} , нм ^a	Стоксов сдвиг, см ⁻¹ (нм)	Φ_{em} , % ^b
ДМСО	286, 381	2.80, 1.40	505	6445 (124)	46.5
1,4-Диоксан	289, 369	3.07, 1.27	476	6092 (107)	72.4
Ацетонитрил	284, 367	3.33, 1.37	490	6840 (123)	48.1
Дихлорметан	287, 363	2.56, 1.00	479	6671 (116)	57.1
Этилацетат	286, 369	2.81, 1.14	483	6396 (114)	60.3
Уксусная к-та	286, 367	2.76, 1.13	486	6672 (119)	3.6
Бензол	292, 367	2.46, 0.97	473	6106 (106)	72.7
Этанол	285, 372	2.94, 1.23	490	6474 (118)	47.0

^a λ_{ex} 370 нм.

^b Относительный квантовый выход флуоресценции (Φ_{em}) в растворе ДМСО определен с использованием раствора хинина в 0.05 М. серной кислоте в качестве стандарта при λ_{ex} 370 нм [30].

ем полярности растворителя также наблюдается снижение квантового выхода флуоресценции, а при использовании уксусной кислоты испускание практически пропадает. В свою очередь, максимумы флуоресценции не продемонстрировали удовлетворительной линейной зависимости от полярности растворителя (табл. 3, рис. 4). Поэтому для описания сольватофлуорохромизма нами использована эмпирическая модель Каталана, включающая кроме параметров поляризуемости (*SP*) и диполярности (*SdP*) среды, также ее кислотные (*SA*) и основные свойства (*SB*) [31]. Выведенное методом множественного регрессионного анализа с использованием экспериментальных значений λ_{em} (табл. 3) уравнение Каталана (1) показало, что

помимо критериев полярности растворителя (*SP* и *SdP*) на энергию испускания соединения **2г** значительное влияние оказывает также основность системы (*SB*).

$$\lambda_{em} = 429 + 40.6SP + 26.5SdP + 5.0SA + 22.3SB. \quad (1)$$

Рассчитанные с помощью уравнения (1) максимумы фотолуминесценции соединения **2г** в различных растворителях (рис. 5) хорошо согласуются с экспериментальными (R^2 0.9373), что подтверждает корректность используемой модели для объяснения величины батохромного сдвига.

Таким образом, нами были синтезированы новые эффективные флуорофоры тиено[2,3-*b*]-

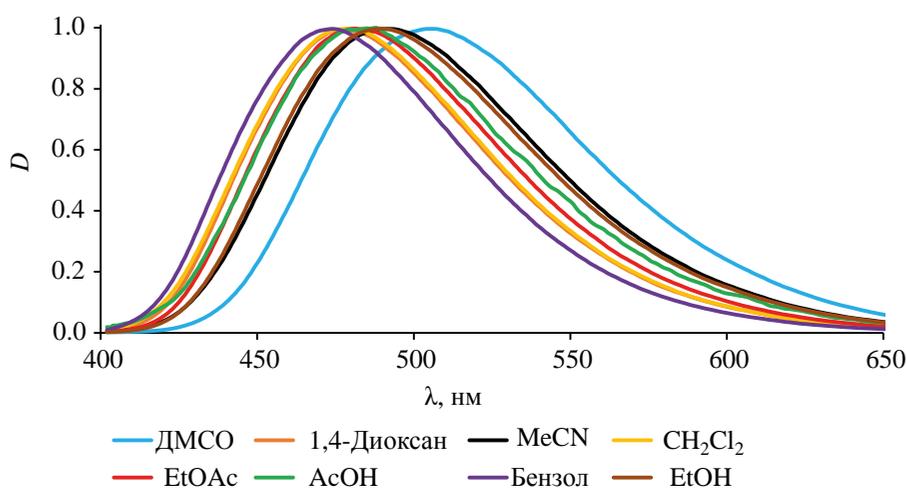


Рис. 4. Нормализованные спектры флуоресценции соединения **2г** в различных растворителях.

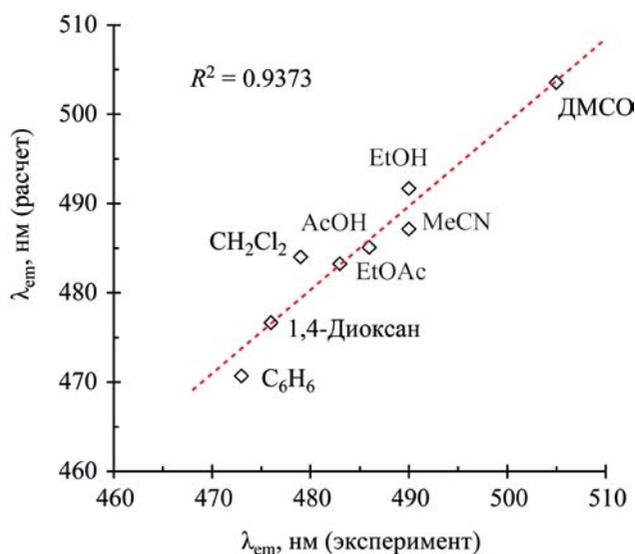


Рис. 5. Сравнение максимумов испускания (λ_{em}) соединения **2г** в различных растворителях, наблюдаемых экспериментально и рассчитанных по уравнению (1).

пиридинового ряда на основе реакции 4-амино-6-арил-2-бромпиридин-3,5-дикарбонитрилов с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты, а также проведены исследования их спектрально-люминесцентных свойств в растворе и в кристаллическом состоянии. Полученные этиено[2,3-*b*]пиридины продемонстрировали наличие интенсивной флуоресценции с максимумом в диапазоне 490–510 нм, эффективность которой в неполярных средах достигает 73%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Этиловый эфир тиогликолевой кислоты (99%), малонитрил (99%), карбонат калия (ХЧ), 1,4-диоксан (ХЧ), соляная кислота (ХЧ) являются коммерческими продуктами.

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-2201 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-500 (США) и Bruker DRX-400 (США) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (ионизация ЭУ, 70 эВ) (Япония). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе

ре Thermo Scientific FlashEA 1112 (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, (элюент – EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением). Спектры поглощения сняты на спектрофотометре Cary 60 (США). Спектры флуоресценции сняты на приборе Cary Eclipse (США).

Соединения **1а–г** синтезированы по методике [21], соединения **1д, е** синтезированы по методике [23].

Общая методика получения 3,4-диамино-6-арил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилатов 2а–е. Смесь соединения **1** (1 ммоль), этилового эфира тиогликолевой кислоты (2 ммоль) и карбоната калия (1 ммоль) кипятили в 5 мл смеси 1,4-диоксан–вода (2:1, по объему) в течение 1 ч. После окончания реакции (ТСХ) смесь нейтрализовали соляной кислотой. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 1,4-диоксана.

Этил-3,4-диамино-6-фенил-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2а). Выход 78%, т. пл. 237–238°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1669 ν (C=O), 2205 ν (C≡N), 3381 ν (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.24 с (2H, NH₂), 7.51–7.54 м (5H, C₆H₅, NH₂), 7.76–7.79 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 15.02 (OCH₂CH₃), 60.73 (OCH₂CH₃), 87.07, 93.56 (C⁵, C²), 109.93 (C^{3a}), 117.61 (C≡N), 128.87 (C₆H₅), 129.37 (C₆H₅), 130.54, 138.26, 150.11, 154.85 (C^{1a}, C³, C₆H₅), 161.99, 164.56, 164.97 (C=O, C⁴, C⁶). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 338 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 60.48; H 4.13; N 16.48. C₁₇H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: C 60.34; H 4.17; N 16.56.

Этил-3,4-диамино-6-(2-хлорфенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2б). Выход 80%, т. пл. 227–228°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1643 ν (C=O), 2216 ν (C≡N), 3275 ν , 3309 ν , 3362 ν (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.25 с (2H, NH₂), 7.47–7.56 м (3H, C₆H₄), 7.61 с (2H, NH₂), 7.63 д (1H, C₆H₄, ³J_{HH} 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ _C, м. д.: 14.43 (OCH₂CH₃), 60.22

(OCH₂CH₃), 88.89, 93.28 (C⁵, C²), 109.90 (C^{3a}), 115.88 (C≡N), 127.31 (C₆H₄), 129.49 (C₆H₄), 130.65 (C₆H₄), 131.06 (C₆H₄), 131.44, 137.20, 149.51, 153.42 (C^{1a}, C³, C₆H₄), 160.43 (C=O), 163.65 (C⁴), 164.36 (C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 374 (39) [M]⁺, 372 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 54.90; H 3.47; N 14.95. C₁₇H₁₃ClN₄O₂S. Вычислено, %: C 54.77; H 3.51; N 15.03.

Этил-3,4-диамино-6-(3-нитрофенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2в). Выход 68%, т. пл. 260–261°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1640 ср (C=O), 2205 ср (C≡N), 3247 ш, 3364 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.26 с (2H, NH₂), 7.65 с (2H, NH₂), 7.84 т (1H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.27 д (1H, C₆H₄, ³J_{HH} 7.9 Гц), 8.39 д. д (1H, C₆H₄, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 2.0 Гц), 8.59 т (1H, C₆H₄, ⁴J_{HH} 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*_C, м. д.: 15.00 (OCH₂CH₃), 60.81 (OCH₂CH₃), 87.23, 94.03 (C⁵, C²), 110.37 (C^{3a}), 117.32 (C≡N), 124.09 (C₆H₄), 125.20 (C₆H₄), 130.66 (C₆H₄), 135.82 (C₆H₄), 139.58, 148.22, 149.97, 154.85 (C^{1a}, C³, C₆H₄), 159.47, 164.42, 164.89 (C=O, C⁴, C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 383 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 54.90; H 3.47; N 14.95. C₁₇H₁₃ClN₄O₂S. Вычислено, %: C 54.77; H 3.51; N 15.03.

Этил-3,4-диамино-6-(*p*-толил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2г). Выход 82%, т. пл. 260–261°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1645 с (C=O), 2223 ср (C≡N), 3240 ср, 3349 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.29 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.39 с (3H, CH₃), 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 7.23 с (2H, NH₂), 7.33 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.49 с (2H, NH₂), 7.69 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*_C, м. д.: 15.02 (OCH₂CH₃), 21.57 (4-H₃C-C₆H₄), 60.70 (OCH₂CH₃), 86.86, 93.47 (C⁵, C²), 109.80 (C^{3a}), 117.71 (C≡N), 129.32 (C₆H₄), 129.42 (C₆H₄), 135.43, 140.34, 150.12, 154.88 (C^{1a}, C³, C₆H₄), 161.88, 164.60, 164.97 (C=O, C⁴, C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 352 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 61.50; H 4.51; N 15.81. C₁₈H₁₆N₄O₂S. Вычислено, %: C 61.35; H 4.58; N 15.90.

Этил-3,4-диамино-6-(4-метоксифенил)-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2д). Выход 85%, т. пл. 257–258°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1646 ср (C=O), 2195 ср, 2202 ср (C≡N), 3301 ш, 3353 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.27 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.8 Гц), 3.25 с (3H, OCH₃),

4.26 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.06 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.3 Гц), 7.15 с (2H, NH₂), 7.37 с (2H, NH₂), 7.77 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*_C, м. д.: 15.01 (OCH₂CH₃), 55.95 (4-H₃CO-C₆H₄), 60.67 (OCH₂CH₃), 86.49, 93.31 (C⁵, C²), 109.58 (C^{3a}), 114.24 (C₆H₄), 117.89 (C≡N), 131.00 (C₆H₄), 130.45, 150.15, 154.93, (C^{1a}, C³, C₆H₄), 161.31, 161.39, 164.63, 164.98 (C₆H₄, C=O, C⁴, C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 368 (100) [M]⁺. Найдено, %: C 58.53; H 4.42; N 15.29. C₁₈H₁₆N₄O₃S. Вычислено, %: C 58.68; H 4.38; N 15.21.

Этил-3,4-диамино-6-[4-(диметиламино)фенил]-5-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилат (2е). Выход 72%, т. пл. 269–270°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1644 с (C=O), 2299 ср (C≡N), 3315 ш, 3371 ш (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д.: 1.28 т (3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 2.99 с [6H, N(CH₃)₂], 4.27 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.1 Гц), 6.78 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.14 с (2H, NH₂), 7.28 с (2H, NH₂), 7.74 д (2H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*_C, м. д.: 15.08 (OCH₂CH₃), 40.42 [4-(H₃C)₂N-C₆H₄], 60.63 (OCH₂CH₃), 85.61, 92.99 (C⁵, C²), 109.14 (C^{3a}), 111.77 (C₆H₄), 118.35 (C≡N), 130.61 (C₆H₄), 124.95, 150.32, 152.08, 155.14 (C^{1a}, C³, C₆H₄), 161.62, 164.85, 165.07 (C=O, C⁴, C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 381 (100) [M]⁺, 309 (58) [M – COOC₂H₅]⁺. Найдено, %: C 59.98; H 5.02; N 15.81. C₁₉H₁₉N₅O₂S. Вычислено, %: C 59.83; H 4.96; N 18.28.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеева Анастасия Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5607-6969>

Иевлев Михаил Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0741-2254>

Зиновьева Елена Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5591-4446>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

Ершова Анастасия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-6122>

Бардасов Иван Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5843-3381>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (проект № FEGR-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23080061 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. Т. 69. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Y., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. [N 10. P. 1829. doi 10.1007/S11172-020-2969-2
2. Zhao Y., Li M., Li B., Zhang S., Su A., Xing Y., Ge Z., Li R., Yang B. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 172. P. 131. doi 10.1016/J.EJMECH.2019.03.060
3. Qin T., Gao X., Lei L., Zhang W., Feng J., Wang X., Shen Z., Liu Z., Huan Y., Wu S., Xia J., Zhang L. // Eur. J. Med. Chem. 2023. Vol. 245. P. 114903. doi 10.1016/J.EJMECH.2022.114903
4. Saito K., Shinozuka T., Nakao A., Kiho T., Kunikata T., Shiiki T., Nagai Y., Naito S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. Vol. 29. N 14. P. 1769. doi 10.1016/J.BMCL.2019.05.014
5. Chopko T.C., Han C., Gregro A.R., Engers D.W., Felts A.S., Poslusney M.S., Bollinger K.A., Morrison R.D., Bubser M., Lamsal A., Luscombe V.B., Cho H.P., Schnetz-Boutaud N.C., Rodriguez A.L., Chang S., Daniels J.S., Stec D.F., Niswender C.M., Jones C.K., Wood M.R., Wood M.W., Duggan M.E., Brandon N.J., Conn P.J., Bridges T.M., Lindsley C.W., Melancon B.J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. Vol. 29. N 16. P. 2224. doi 10.1016/J.BMCL.2019.06.032
6. Binsaleh N.K., Wigley C.A., Whitehead K.A., van Rensburg M., Reynisson J., Pilkington L.I., Barker D., Jones S., Dempsey-Hibbert N.C. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 143. P. 1997. doi 10.1016/J.EJMECH.2017.11.014
7. Ma F., Liu J., Zhou T., Lei M., Chen J., Wang X., Zhang Y., Shen X., Hu L. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 152. P. 307. doi 10.1016/J.EJMECH.2018.04.028
8. Racha H., Vadla B., Peddolla K., Betala S. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 6. P. 1844. doi 10.1002/JHET.3566
9. Bhoomandla S., Gunda S.K., Kotoori S., Kanuparth P.R. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 7. P. 1986. doi 10.1002/JHET.3578
10. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hakobyan E.K., Sahakyan H., Arabyan E., Zakaryan H., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S., Muradyan R.E., Hovakimyan A.A. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 3952. doi 10.3390/MOLECULES24213952
11. Mohi El-Deen E.M., Abd El-Meguid E.A., Hasabelnaby S., Karam E.A., Nossier E.S. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 3650. doi 10.3390/MOLECULES24203650
12. Kumar G.S., Poornachandra Y., Reddy K.R., Kumar C.G., Narsaiah B. // Synth. Commun. 2017. Vol. 47. N 20. P. 1864. doi 10.1080/00397911.2017.1354379
13. Gerwien A., Reinhardt T., Mayer P., Dube H. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. N 1. P. 232. doi 10.1021/ACS.ORGLETT.7B03574
14. Mast N., Erb W., Nauton L., Moreau P., Mongin O., Roisnel T., Macaigne M., Robert T., Bach S., Picot L., Thiéry V., Hurvois J.P., Mongin F. // New J. Chem. 2022. Vol. 47. N 1. P. 258. doi 10.1039/d2nj04567b
15. Ershov O.V., Shishlikova M.A., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Maksimova V.N. // Tetrahedron. 2019. Vol. 75. N 34. P. 130465. doi 10.1016/j.tet.2019.130465
16. Abuelhassan S., Bakhite E.A., Abdel-Rahman A.E., El-Mahdy A.F.M., Saddik A.A., Marae I.S., Abdel-Hafez S.H., Tolba M. // J. Heterocycl. Chem. 2023. Vol. 60. N 3. P. 458. doi 10.1002/jhet.4600
17. EL-Mahdy A.F.M., Bakhite E.A., Abdel-Hafez S.H., Ibrahim O.F., Abdu-Allah H.H.M., Marae I.S. // J. Heterocycl. Chem. 2022. Vol. 59. N 2. P. 359. doi 10.1002/JHET.4391
18. Won Lee C., Yeob Lee J. // Chem. Commun. 2013. Vol. 49. N 14. P. 1446. doi 10.1039/c2cc38049h
19. Shi Y., Yang G., Shen B., Yang Y., Yan L., Yang F., Liu J., Liao X., Yu P., Bin Z., You J. // J. Am. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 49. doi 10.1021/jacs.1c11277
20. Ho Y.W. // Dye. Pigment. 2005. Vol. 64. N 3. P. 223. doi 10.1016/J.DYEPIG.2004.06.007
21. Bardasov I.N., Mihailov D.L., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Nasakin O.E. // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. N 1. P. 21. doi 10.1016/J.TETLET.2012.10.015
22. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. N 14. P. 1398. doi 10.1016/J.TETLET.2018.02.069
23. Ershova A.I., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Ievlev M.Y., Bardasov I.N. // Dyes and Pigments. 2022. Vol. 197. P. 109914. doi 10.1016/J.DYEPIG.2021.109914
24. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. Т. 54. № 4. С. 847;

- Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/S11172-005-0333-1
25. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Y., Stolyarova A.N., Aksenov N.A., Aksenova I. V., Strelkov V.D., Dyadyuchenko L. V. // Monat. Chem. 2019. Vol. 150. N 11. P. 1973. doi 10.1007/S00706-019-02505-4
26. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталева В.Н., Ненайденко В.Г. // ЖОХ. 2005. Т. 54. № 10. С. 1423; Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P. V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 10. P. 1435. doi 10.1134/S1070428018100019
27. El-Sayed A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2006. Vol. 163. N 1. P. 29. doi 10.1080/10426500008046608
28. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снежко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Пана-янина Е.С., Мазера А.В., Магеррамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Y., Papayanina E.S., Mazera A.V., Magerramov A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 473. doi 10.1007/S10593-016-1918-3
29. Григорьев А.А., Карпов С.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е., Грачева Ю.А., Тафеенко В.А. // ХГС. 2017. Т. 53. № 2. С. 230; Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E., Gracheva I.A., Tafenko V.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 2. P. 230. doi 10.1007/S10593-017-2044-6
30. Brouwer A.M. // Pure Appl. Chem. 2011. Vol. 83. N 12. P. 2213. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
31. Catalan J. // J. Phys. Chem. (B). 2009. Vol. 113. N 17. P. 5951. doi 10.1021/jp8095727

Synthesis of New Efficient Fluorophores of Thieno[2,3-*b*]pyridine Series

A. U. Alekseeva^a, M. Yu. Ievlev^a, E. G. Zinovieva^a, O. V. Ershov^a,
A. I. Ershova^a, and I. N. Bardasov^{a,*}

^a I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia

*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Received May 27, 2023; revised July 6, 2023; accepted July 10, 2023

The reaction of 4-amino-6-aryl-2-halopyridine-3,5-dicarbonitriles with thioglycolic acid ethyl ester was used to synthesize a series of new efficient fluorophores of thieno[2,3-*b*]pyridine series. The long-wavelength absorption bands of DMSO solutions of the prepared compounds are at the boundary of the UV and visible regions of the spectrum (λ_{abs} 375–388 nm) and show an ambiguous influence of the substituent electronic effect, that was explained by quantum chemical calculations. The emission maxima are in the yellow-green region (λ_{em} 490–510 nm) and they are blue-shifted in the presence of electron donor groups with slightly increasing intensity (Φ_{em} 37.8–60.6%). It was found that the nitro group presence causes a complete photoluminescence quenching both in solution and in the solid state. In addition, the position of the emission maximum (λ_{em} 473–505 nm) and its intensity (Φ_{em} 3.6–72.7%) strongly depend on the polarity and the basic properties of the medium, that was established using the Catalan empirical model.

Keywords: thieno[2,3-*b*]pyridines, fluorescence, solvatochromism, nucleophilic substitution

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИОН-АКТИВНЫЕ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛИ ОПТИЧЕСКИХ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ НА ОСНОВЕ РОДАМИНА 6G

© 2023 г. Е. Н. Шепеленко¹, В. А. Подшибякин², И. В. Дубоносова², О. Ю. Карлутова²,
А. Д. Дубоносов^{1,*}, В. А. Брень²

¹ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук,
пр. Чехова 41, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

² Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия
*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Поступило в редакцию 24 апреля 2023 г.

После доработки 18 июля 2023 г.

Принято к печати 21 июля 2023 г.

Синтезирована серия производных родамина 6G с *o*-гидроксиарилиминными заместителями. Полученные соединения в ацетонитриле способны к индуцированной катионом H⁺ трансформации спиролактамной формы в открытую форму. Процесс сопровождается образованием новых длинноволновых максимумов поглощения при 527–529 нм и полос флуоресценции в области 557–560 нм. При взаимодействии катионов Zn²⁺ с соединением, содержащим 2-гидрокси-4-диметиламинофенильный заместитель, наблюдается возникновение эмиссии при 429 нм. Тушение этой флуоресценции осуществляется селективно анионами CN⁻. Катионы меди(II) вызывают трансформацию спироструктуры родамина с 2-гидрокси-3-*трет*-бутилбензофурановой группой в открытую форму. Изомеризация сопровождается хромогенным naked-eye эффектом – изменением окраски раствора с бледно-желтой на розовую и появлением флуоресценции при 556 нм. Наблюдаемые ион-индуцированные спектральные трансформации могут быть использованы при создании оптических и флуоресцентных хемосенсоров.

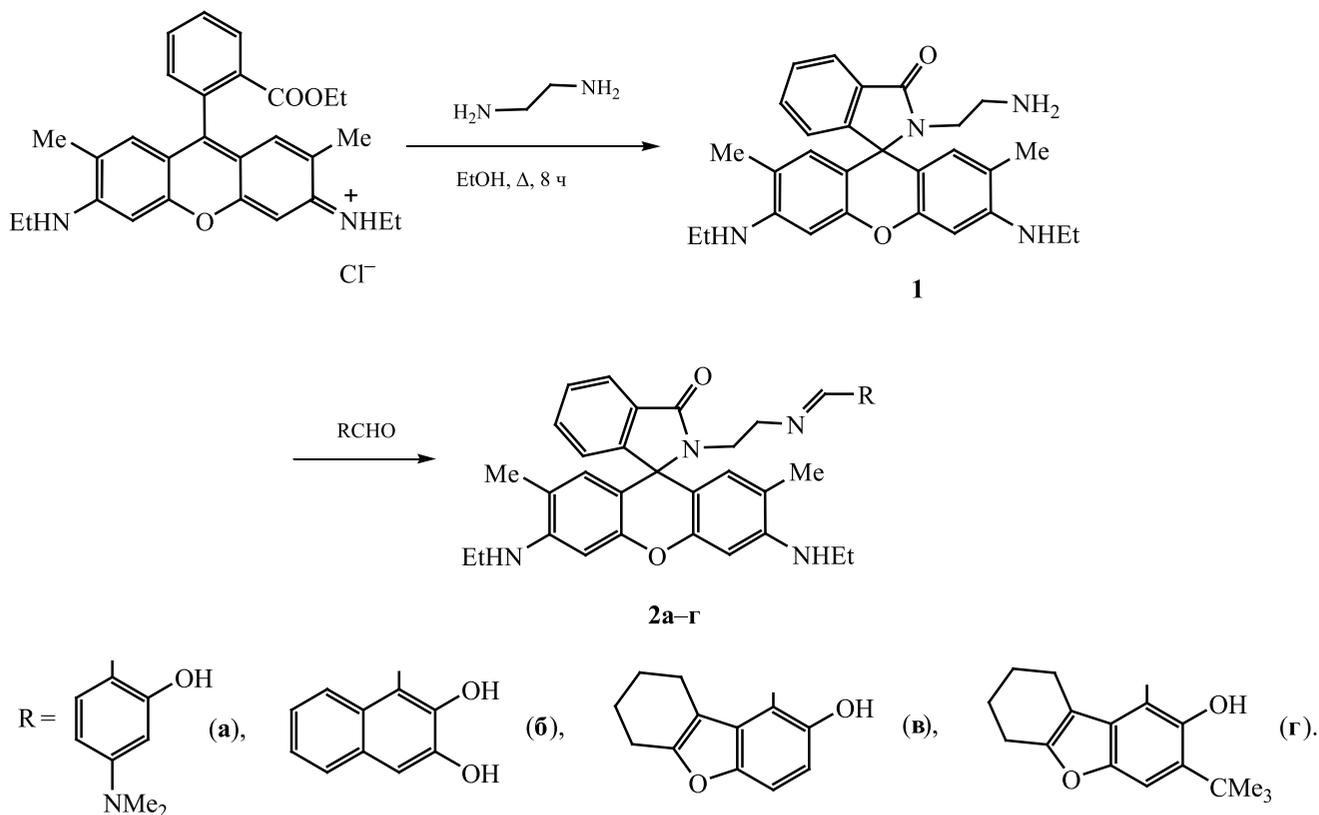
Ключевые слова: молекулярные переключатели, родамин 6G, флуоресценция, хемосенсоры, ионохромный эффект (naked-eye effect)

DOI: 10.31857/S0044460X23080073, EDN: IXJEJN

Органические молекулярные переключатели представляют собой молекулы, способные к обратимому переходу между двумя изомерными формами под влиянием внешних воздействий: электромагнитного излучения, температуры, магнитного поля, электрического тока, pH среды, ионного состава раствора [1–7]. Обе изомерные формы обладают существенно различными свойствами, поддающихся переключению (например, структурными, магнитными, оптическими, флуоресцентными), что обуславливает их широкое применение в качестве элементов устройств мо-

лекулярной электроники, оптической записи информации, фотофармакологии, биовизуализации, хемо- и биосенсорике [8–13]. Особый интерес представляют молекулярные переключатели, способные к обратимой координации с катионами металлов или анионами, приводящей к значительным изменениям сдвига Стокса и интенсивности эмиссии. Такие свойства используются при дизайне флуоресцентных хемосенсорных молекул, а создание подобных молекулярных устройств остается одной из самых актуальных задач органической, физической, биологической химии и

Схема 1.



химии материалов [14–17]. Для экспресс-анализа ионного состава среды наиболее привлекательны ион-активные переключатели, способные к видимым невооруженным глазом (naked-eye effect) изменениям спектров поглощения и/или флуоресценции в растворах и на тест-полосках [18–24].

Одной из наиболее часто применяемых платформ для создания катион-активных систем является семейство родаминовых красителей, поскольку координация с катионом приводит к раскрытию спиролактамного кольца и модулированию оптических и эмиссионных свойств [25–27]. Производные родаминов В и 6G в циклической спироформе бесцветны и не флуоресцируют, однако при комплексообразовании с ионами металлов переходят в открытую форму, обладающую интенсивной окраской от розовой до красно-фиолетовой и характерной длинноволновой эмиссией в области 540–590 нм. Этот процесс обратим, а механизм переключения off-on-off [28] делает такие систе-

мы подходящими для последовательного детектирования ионов [29–32]. В качестве рецепторной группы эффективно использование арилазометиновых фрагментов, обладающих способностью к координации с различными катионами металлов и анионами [33, 34].

Ранее мы исследовали производные родамина В с различными гидроксиминными заместителями [35–37] и синтезировали ряд полифункциональных молекулярных переключателей оптических и флуоресцентных свойств. Однако для родамина 6G сведения о полифункциональных соединениях такого рода крайне ограничены [38]. С целью получения новых бифункциональных молекулярных переключателей оптических и флуоресцентных свойств, селективно реагирующих на катионы цинка(II) и цианид-анионы, а также катионы меди(II), в настоящей работе осуществлены синтез ион-активных производных родамина 6G, содержащих *o*-гидроксиминные рецепторные группы,

Таблица 1. Электронные спектры поглощения родаминов **2а–г** в ацетонитриле (c 2.5×10^{-5} моль/л)

№	λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹)
2а	312 (4.44), 332 (4.48)
2б	306 (4.48), 363 (4.02), 400 (4.08)
2в	305 (4.46), 346 пл (3.86)
2г	307 (4.40), 352 пл (3.83)

и исследование их спектрально-люминесцентных свойств.

Соединения **2а–г** были получены конденсацией 2-(2-аминоэтил)-3',6'-бис(этиламино)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-она **1** [39] с ароматическими *о*-гидроксиальдегидами (схема 1).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии (S1–S12, см. Дополнительные материалы). Сигналы протонов гидроксильных групп соединений **2в, г**, различающихся наличием объемной *трет*-бутильной группы в положении 3 бензофурана (схема 1), находятся при 13.42 и 14.11 м. д. соответственно. Различие в химических сдвигах связано с ослаблением внутримолекулярной водородной связи в случае соединения **2г** из-за стерического эффекта *трет*-бутильной группы в *орто*-положении к ОН-группе, а также уменьшением магнитного экранирования протона гидроксильной группы [40]. Об этом также свидетельствует значительная

разница в точках плавления 265–266°C (**2в**) и 180–182°C (**2г**) и в положении сигнала гидроксильной группы в ИК спектрах 3437 (**2в**) и 3431 см⁻¹ (**2г**).

Растворы родаминов **2а, в, г** в ацетонитриле характеризуются поглощением в области 332–352 нм, а производное нафталъдегида **2б** имеет более длинноволновый максимум абсорбции при 400 нм (табл. 1). Коротковолновые полосы поглощения при 305–312 нм относятся к π - π^* -переходам в родаминовом фрагменте, находящемся в спироформе [41]. Длинноволновые максимумы соответствуют π - π^* -переходам в арилазотетраиновых заместителях [42].

Спектральные данные всех полученных соединений соответствуют циклической спиролактамной форме, что дополнительно подтверждается отсутствием характерной эмиссии в области >520 нм [25–27]. Принципиальная способность родаминов **2а–г** к изомеризации в открытую форму была проверена в присутствии органических кислот с различным значением pK_a . Уксусная и трихлоруксусная кислоты слабо влияют на спектральные характеристики, однако добавление трифторуксусной кислоты к бесцветным (**2а, в**) или светло-желтым (**2б, г**) растворам родаминов в ацетонитриле приводит к появлению розового окрашивания, обусловленного возникновением новых полос поглощения в области 527–529 нм. Одновременно наблюдается появление флуоресценции при 557–560 нм (рис. 1, на примере соеди-

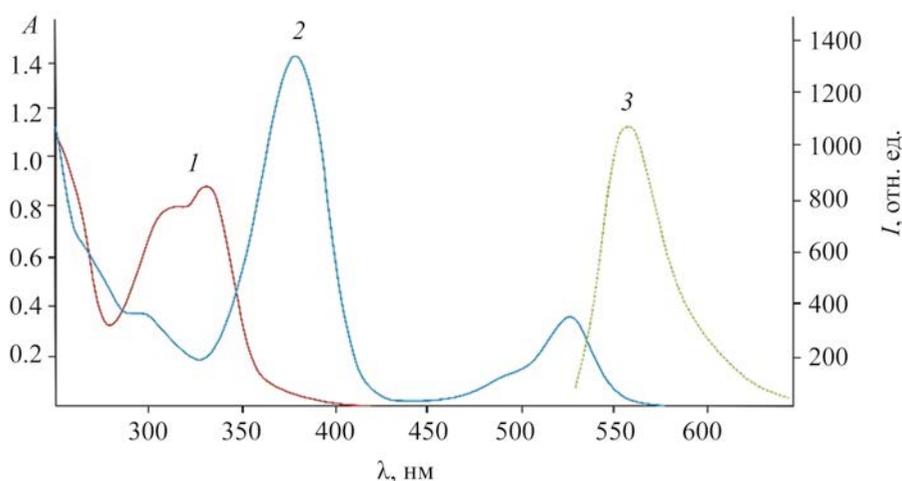
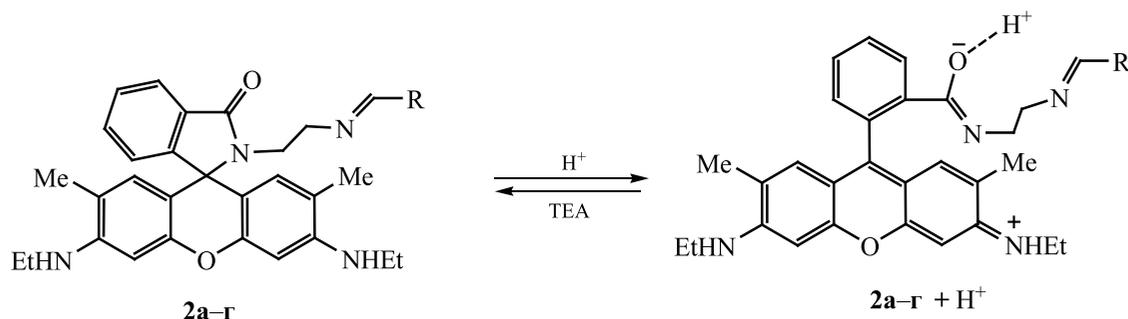


Рис. 1. Спектр поглощения родамина **2а** в ацетонитриле (1), спектры поглощения (2) и флуоресценции (3) после прибавления CF_3COOH (c_{2a} 2.5×10^{-5} моль/л, c_{CF_3COOH} 5.0×10^{-5} моль/л, $\lambda_{возб}$ 555 нм).

Схема 2.



нения **2a**). Спектры возбуждения флуоресценции хорошо совпадают с индуцированными спектрами поглощения. Согласно данным [25, 27, 43], эти спектральные трансформации соответствуют индуцированной катионом H^+ изомеризации спироформы родамина в открытую форму (схема 2).

Ион-индуцированные изменения спектров поглощения и эмиссии родаминов **2a–г** в присутствии ряда катионов металлов (Na^+ , Ba^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}) или анионов (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , CN^-) изучались в растворах в ацетонитриле. Все полученные родамины оказались индифферентны к добавлению анионов. Соединение **2a**

образует комплексы с катионами Zn^{2+} и Hg^{2+} , что приводит к батохромному смещению длинноволнового максимума поглощения в область 380 и 365 нм соответственно (рис. 2), тогда как остальные катионы не влияют сколь-либо заметно на спектрально-люминесцентные характеристики (рис. S13, см. Дополнительные материалы). Раствор окрашивается в желтый цвет, однако такие небольшие сдвиги полос соответствуют сохранению спироструктуры комплекса [25, 27] (схема 3).

Спектральные изменения при добавлении катионов Zn^{2+} были обнаружены также для родамина **2б** (рис. S14, S15, см. Дополнительные материалы). Взаимодействие соединения с 2,3-дигидрокси-нафталиновым рецептором (**2б**) с перхлоратом цинка(II) приводит к гипсохромному смещению длинноволновой полосы поглощения 400 до 362 нм (рис. S14, см. Дополнительные материалы), желтый цвет раствора при этом становится менее интенсивным. Одновременно возникает малоинтенсивная флуоресценция комплекса **2б**· Zn^{2+} с максимумом 441 нм (рис. S14, см. Дополнительные материалы).

Координация с катионом ртути(II) не вызывает каких-либо изменений эмиссионной способности лиганда **2a**, тогда как комплекс с ионом цинка флуоресцирует в области 429 нм (рис. 2). На рис. 3 приведен график Джоба, показывающий, что образующийся комплекс **2a** и Zn^{2+} имеет состав 1:1.

Полученный *in situ* комплекс **2a**· Zn^{2+} , характеризующийся наиболее контрастными спектрально-люминесцентными изменениями, был исследован на возможность последующего детек-

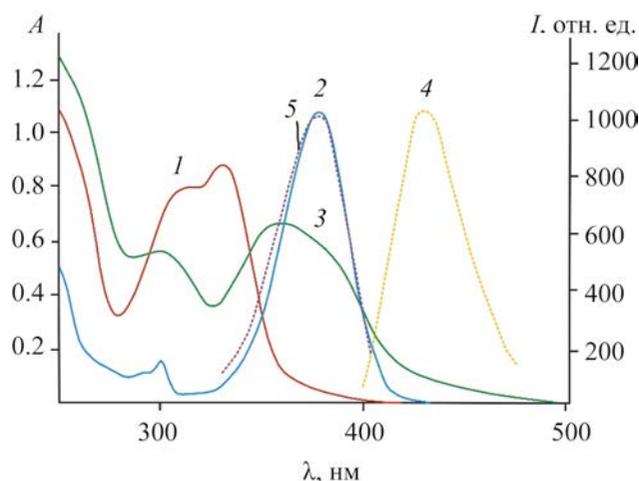
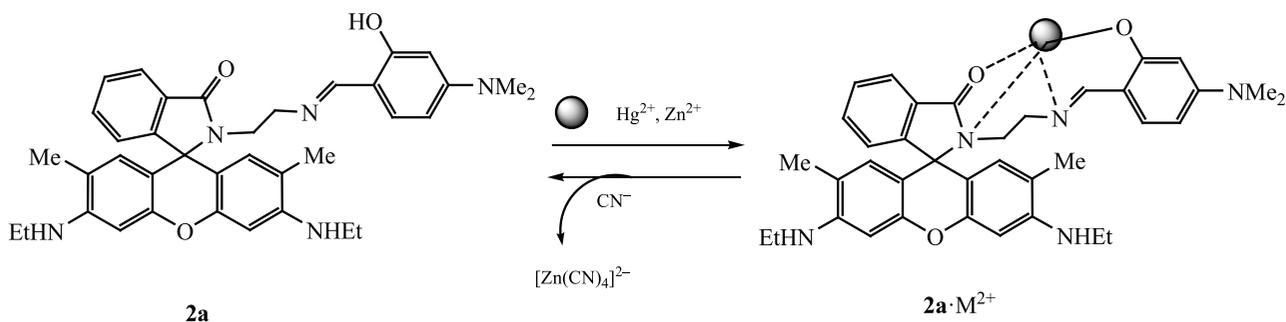


Рис. 2. Спектры поглощения родамина **2a** в ацетонитриле до (1) и после прибавления катионов Zn^{2+} (2) и Hg^{2+} (3); спектры флуоресценции (4) и возбужденная флуоресценция (5) в присутствии Zn^{2+} ($c_{2a} 2.5 \times 10^{-5}$ моль/л, $c_{кат} 5.0 \times 10^{-5}$ моль/л, $\lambda_{возб} 350$ нм, $\lambda_{люм} 429$ нм).

Схема 3.



тирования анионов (F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, CN⁻) [44, 45]. Для него было обнаружено селективное взаимодействие с цианид-анионами, приводящее к полному тушению эмиссии 429 нм и полному восстановлению спектра поглощения родамина **2а** (схема 3). Процесс может быть произведен многократно, что позволяет осуществлять модулирование флуоресцентных свойств при последовательном добавлении ионов Zn²⁺ и CN⁻ к ацетонитрильному раствору соединения **2а**.

Растворы родамина **2в** в ацетонитриле исключительно слабо реагируют на добавление перхлоратов различных металлов (рис. S16, см.

Дополнительные материалы). Однако родамин **2г** взаимодействует с катионами Cu²⁺ (рис. 4) с появлением характерного розового окрашивания, максимума поглощения при 528 нм и флуоресценции в районе 556 нм (рис. 4). Остальные катионы не оказывают заметного влияния на спектрально-люминесцентные характеристики соединения **2г** (рис. S17, см. Дополнительные материалы). Спектр возбуждения флуоресценции хорошо совпадает со спектрами поглощения образующегося комплекса. Такие спектрально-люминесцентные трансформации обусловлены индуцированной катионом Cu²⁺ изомеризации спиролактаманной формы родамина **2г** в открытую форму [25, 27, 42] (схема 4). Малая интенсивность эмиссии комплекса с медью(II) связана с парамагнитными свойствами иона Cu²⁺ [25].

Таким образом, синтезирована серия производных родамина с *o*-гидроксиарилиминными рецепторными группами. Все полученные соединения в ацетонитриле способны к индуцированной катионом H⁺ изомеризации спиролактаманной формы в открытую форму. Процесс сопровождается образованием новых длинноволновых максимумов поглощения при 527–529 нм и полос флуоресценции в области 557–560 нм. Обратная изомеризация происходит под действием триэтиламина. Соединение, содержащее 2-гидрокси-4-диметиламинофенильный заместитель, в присутствии катионов Zn²⁺ способно к off-on включению эмиссии при 429 нм. Тушение флуоресценции (on-off процесс) осуществляется селективно анионом CN⁻. Родамин с 2-гидрокси-3-*трет*-бутилбензофурановой группой демонстрирует индуцированную ка-

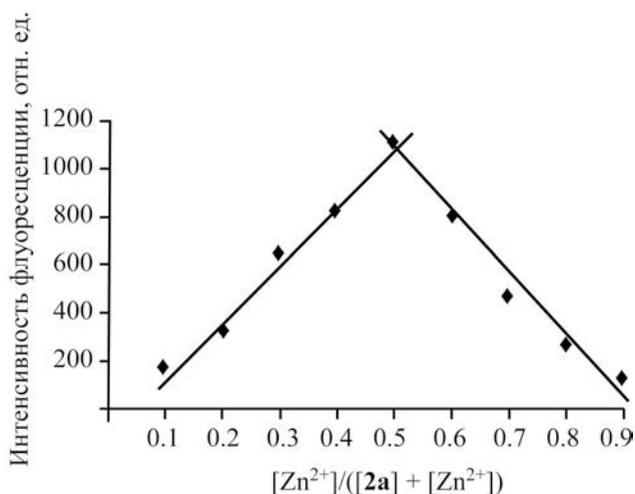
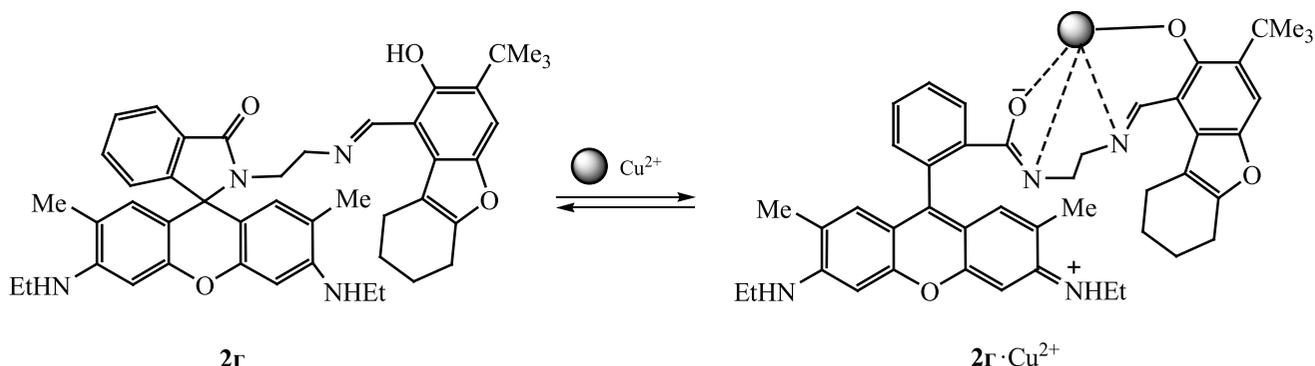


Рис. 3. График Джоба на длине волны флуоресценции 429 нм, отражающий взаимодействие соединения **2а** и Zn²⁺ в ацетонитриле. Суммарная концентрация [2a]+[Zn²⁺] составляет 5.0×10⁻⁵ моль/л.

Схема 4.



тионами меди(II) трансформацию спироструктуры в открытую форму. Изомеризация происходит с проявлением хромогенного naked-eye эффекта, изменением окраски раствора с бледно-желтой на розовую и появлением флуоресценции при 556 нм. Наблюдаемые ион-индуцированные спектральные трансформации могут быть использованы при создании оптических и флуоресцентных хемосенсоров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker Avance Neo 300 (300 МГц для ^1H и 75 МГц для ^{13}C) в CDCl_3 . В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы протонов дейтерорастворителя. Колебательные спектры записывали на приборе FT/IR-6800 (JASCO).

Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре Varian Cary 100, спектры люминесценции измеряли на спектрофлуориметре Varian Cary Eclipse. Для приготовления растворов использовали ацетонитрил спектральной чистоты, перхлораты натрия, бария, кадмия, ртути(II), меди(II), цинка, никеля(II), кобальта(II) (Aldrich) и тетра-*n*-бутиламмониевые соли (ТВАХ, X = F, Cl, Br, I, CN) (Aldrich). Спектрально-флуоресцентные исследования проводили в растворе в ацетонитриле в кварцевой кювете с длиной оптического пути l 1.0 см объемом V 2 мл. Для спектрально-люминесцентных измерений использовали растворы родаминов в ацетонитриле (c 5.0×10^{-5} моль/л) и растворы перхлораты металлов в ацетонитриле (c 1.0×10^{-4} моль/л). Непосредственно в

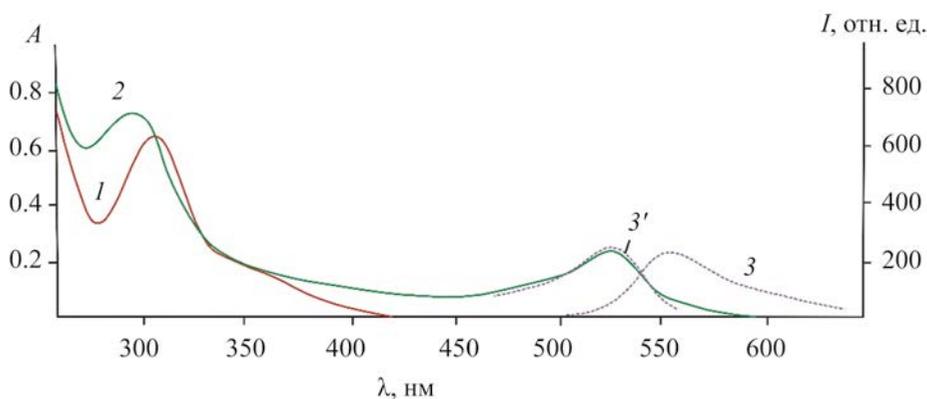


Рис. 4. Спектры поглощения родамина **2g** в ацетонитриле до (**1**) и после прибавления катионов Cu^{2+} (**2**); спектры флуоресценции и возбуждения флуоресценции в присутствии ионов Cu^{2+} (**3**) ($\lambda_{\text{возб}}$ 528 нм), (**3'**, $\lambda_{\text{люм}}$ 556 нм), (c_{2g} 2.5×10^{-5} моль/л, $c_{\text{кат}}$ 5.0×10^{-5} моль/л).

кювете смешивали 1 мл раствора родамина и 1 мл раствора перхлората и тщательно перемешивали. Таким образом, рабочая концентрация растворов родаминов составляла 2.5×10^{-5} моль/л, а концентрация катионов 5.0×10^{-5} моль/л. Температуры плавления измеряли на приборе Фишера–Джонса Fisher Scientific. Элементный анализ выполняли классическим методом [46].

2-(2-Аминоэтил)-3',6'-бис(этиламино)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-он **1** получали по методике [39].

Родамины 2а–г. Смесь амина **1** (1 ммоль) и соответствующего ароматического альдегида (1 ммоль) нагревали до полного растворения в 15 мл этанола и оставляли на 18 ч. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

3',6'-Бис(диэтиламино)-2-(2-{[4-(диметиламино)-2-гидроксибензилиден]амино}этил)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-он (2а). Выход 0.46 г (77%), желтый порошок, т. пл. 220–221°C (C_2H_5OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1614 (C=C), 1694 (C=O), 3430 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.34 т (6H, Me, J 7.2 Гц), 1.89 с (6H, Me), 2.98 с (6H, Me), 3.20–3.27 м (6H, CH_2), 3.37–3.42 м (2H, CH_2), 3.50 уш. с (2H, NH), 6.08–6.17 м ($2H_{Ar}$), 6.25 с ($2H_{Ar}$), 6.39 с ($2H_{Ar}$), 6.92 д ($1H_{Ar}$, J 8.7 Гц), 7.05–7.08 м ($1H_{Ar}$), 7.43–7.49 м ($2H_{Ar}$), 7.80 с (CHN), 7.94–7.97 м ($1H_{Ar}$), 13.34 уш. с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.8, 16.7, 38.4, 40.1, 41.2, 55.1, 65.0, 96.6, 99.1, 103.2, 106.0, 109.0, 118.0, 122.9, 123.8, 128.0, 128.5, 131.1, 132.5, 147.5, 151.7, 153.7, 164.1, 165.6, 168.3. Найдено, %: C 77.00; H 6.65; N 8.81. $C_{41}H_{42}N_4O_3$. Вычислено, %: C 77.09; H 6.63; N 8.77.

3',6'-Бис(этиламино)-2-(2-{[2,3-дигидрокси-нафталин-1-ил]метилен}амино}этил)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-он (2б). Выход 0.41 г (66%), желтый порошок, т. пл. 229–230°C (C_2H_5OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1621 (C=C), 1675 (C=O), 3426 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.33 т (6H, Me, J 7.2 Гц), 1.80 с (6H, Me), 3.13–3.24 м (4H, CH_2), 3.47 с (4H, CH_2), 3.51 уш. с (2H, NH), 6.21 с ($2H_{Ar}$), 6.38 с ($2H_{Ar}$), 7.05–7.11 м ($2H_{Ar}$), 7.16–7.21 м ($1H_{Ar}$), 7.25–7.27 м ($1H_{Ar}$), 7.43–7.54 м ($3H_{Ar}$), 7.62 д (CHN, J 8.1 Гц), 7.97–8.02 м ($1H_{Ar}$), 8.24 д ($1H_{Ar}$, J 7.2 Гц),

12.64 уш. с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.7, 16.6, 38.3, 40.6, 48.1, 65.3, 96.5, 104.3, 105.5, 112.2, 117.3, 118.3, 123.0, 123.1, 124.0, 125.1, 126.3, 127.5, 128.2, 128.3, 129.0, 130.9, 132.9, 147.7, 148.4, 151.8, 153.4, 157.3, 168.8, 173.2. Найдено, %: C 74.68; H 6.12; N 8.97. $C_{39}H_{38}N_4O_4$. Вычислено, %: C 74.74; H 6.11; N 8.94.

3',6'-Бис(этиламино)-2-(2-{[(2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидродibenzo[b,d]фуран-1-ил)метилен]амино}этил)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-он (2в). Выход 0.52 г (79%), желтый порошок, т. пл. 265–266°C (C_2H_5OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1617 (C=C), 1687 (C=O), 3437 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.33 т (6H, Me, J 7.2 Гц), 1.84–1.91 м (10H, 2Me + $2CH_2$), 2.71–2.74 м (4H, CH_2), 3.20–3.22 м (4H, CH_2), 3.43 с (6H, $2CH_2$ + 2NH), 6.24 с ($2H_{Ar}$), 6.37 с ($2H_{Ar}$), 6.71–6.78 м ($1H_{Ar}$), 7.06–7.09 м ($1H_{Ar}$), 7.26–7.27 м ($1H_{Ar}$), 7.44–7.49 м ($2H_{Ar}$), 7.96–7.98 м (CHN), 8.58 с ($1H_{Ar}$), 13.42 с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.8, 16.6, 22.4, 23.0, 23.7, 23.8, 38.3, 41.3, 56.9, 65.1, 96.6, 105.9, 110.6, 112.2, 112.4, 112.5, 114.7, 118.0, 122.8, 123.9, 127.7, 128.1, 128.5, 131.1, 132.6, 147.4, 147.5, 151.8, 153.7, 156.0, 158.8, 162.6, 168.4. Найдено, %: C 75.18; H 6.48; N 8.58. $C_{41}H_{42}N_4O_4$. Вычислено, %: C 75.21; H 6.47; N 8.56.

2-(2-{[(3-трет-Бутил-2-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидродibenzo[b,d]фуран-1-ил)метилен]амино}этил)-3',6'-бис(этиламино)-2',7'-диметилспиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-3-он (2г). Выход 0.64 г (90%), желтый порошок, т. пл. 180–182°C (C_2H_5OH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1618 (C=C), 1672 (C=O), 3431 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.34 т (6H, Me, J 7.2 Гц), 1.44–1.47 м (10H, 2Me + $2CH_2$), 1.88 с (9H, Me), 2.71–2.74 м (4H, CH_2), 3.20–3.25 м (4H, CH_2), 3.37–3.48 м (6H, $2CH_2$ + 2NH), 6.26 с ($2H_{Ar}$), 6.37 с ($2H_{Ar}$), 7.07–7.09 м ($1H_{Ar}$), 7.37 с ($1H_{Ar}$), 7.44–7.52 м ($2H_{Ar}$), 7.96–7.98 м (CHN), 8.62 м ($1H_{Ar}$), 14.10 с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.8, 16.7, 22.5, 23.1, 23.7, 23.8, 29.5, 35.0, 38.3, 41.2, 56.6, 65.1, 96.6, 105.8, 110.4, 111.9, 112.6, 118.0, 122.8, 123.9, 125.5, 128.1, 128.4, 131.0, 132.6, 133.3, 147.1, 147.5, 151.8, 153.8, 155.0, 158.8, 163.3, 168.3. Найдено, %: C 76.01; H 7.08; N 7.89. $C_{45}H_{50}N_4O_4$. Вычислено, %: C 76.03; H 7.09; N 7.88.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шепеленко Евгений Николаевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-8764-9560>

Подшибякин Виталий Алексеевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-4755-9218>

Дубоносова Ирина Владимировна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-3368-5259>

Карлутова Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3290-101X>

Дубоносов Александр Дмитриевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-4701-2271>

Брень Владимир Александрович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-3192-6204>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра «Нанотехнологии» Южно-Российского государственного политехнического университета (НПИ) им. М.И. Платова за проведение ЯМР-экспериментов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (№ FENW-2023-2020), а также в рамках реализации государственного задания Южного научного центра РАН (№ 122020100282-6, Е.Н. Шепеленко и А.Д. Дубоносов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23080073 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Molecular Photoswitches: Chemistry, Properties, and Applications / Ed. Z.L. Pianowski. Weinheim: Wiley-VCH, 2022.
2. Molecular Switches / Eds B.L. Feringa, W.R. Browne. Weinheim: Wiley, 2011.
3. Magri D.C. // *Coord. Chem. Rev.* 2021. Vol. 426. Article 213598. doi 10.1016/j.ccr.2020.213598
4. Pianowski Z.L. // *Chem. Eur. J.* 2019. Vol. 25. P. 25128. doi 10.1002/chem.201805814
5. Knipe P.C., Thompson S., Hamilton A.D. // *Chem. Sci.* 2015. Vol. 6. P. 1630. doi 10.1039/c4sc03525a
6. Qu D., Wang Q., Zhang Q., Ma X., Tian H. // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115. P. 7543. doi 10.1021/cr5006342
7. Bianchi A., Delgado-Pinar E., García-España E., Giorgi C., Pina F. // *Coord. Chem. Rev.* 2014. Vol. 260. P. 156. doi 10.1016/j.ccr.2013.09.023
8. Fitzmaurice O., Bartkowski M., Giordani S. // *Front. Chem.* 2022. Vol. 10. Article 859450. doi 10.3389/fchem.2022.859450
9. Volarić J., Szymanski W., Simeth N.A., Feringa B.L. // *Chem. Soc. Rev.* 2021. Vol. 50. P. 12377. doi 10.1039/d0cs00547a
10. Li M., Zhao J., Chu H., Mi Y., Zhou Z., Di Z., Zhao M., Li L. // *Adv. Mater.* 2019. Vol. 31. Article 1804745. doi 10.1002/adma.201804745
11. Andréasson J., Pischel U. // *Coord. Chem. Rev.* 2021. Vol. 429. Article 213695. doi 10.1016/j.ccr.2020.213695
12. Welleman I.M., Hoorens M.W.H., Feringa B.L., Hendrikus H. Boersma H.H., Szymański W. // *Chem. Sci.* 2020. Vol. 11. P. 11672. doi 10.1039/D0SC04187D
13. Wang G., Zhang J. // *J. Photochem. Photobiol. (C)*. 2012. Vol. 13. P. 299. doi 10.1016/j.jphotochemrev.2012.06.002
14. Krämer J., Kang R., Grimm L.M., De Cola L., Picchetti P., Biedermann F. // *Chem. Rev.* 2022. Vol. 122. P. 3459. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00746
15. Khan S., Chen X., Almahri A., Allehyani E.S., Alhumaydhi F.A., Ibrahim M.M., Ali S. // *J. Environ. Chem. Eng.* 2021. Vol. 9. Article 106381. doi 10.1016/j.jece.2021.106381
16. Patil N.S., Dhake R.B., Ahamed M.I., Fegade U. // *J. Fluoresc.* 2020. Vol. 30. P. 1295. doi 10.1007/s10895-020-02554-7
17. Upadhyay S., Singh A., Sinha R., Omer S., Negi K. // *J. Mol. Struct.* 2019. Vol. 1193. P. 89. doi 10.1016/j.molstruc.2019.05.007
18. Wan H., Xu Q., Gu P., Li H., Chen D., Li N., He J., Lu J. // *J. Hazard. Mater.* 2021. Vol. 403. Article 123656.
19. Wu D., Sedgwick A.C., Gunnlaugsson T., Akkaya E.U., Yoon J., James T.D. // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. P. 7105. doi 10.1039/C7CS00240H
20. Lee M.H., Kim J.S., Sessler J.L. // *Chem. Soc. Rev.* 2015. Vol. 44. P. 4185. doi 10.1039/C4CS00280F
21. Kaur B., Kaur N., Kumar S. // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 358. P. 13. doi 10.1016/j.ccr.2017.12.002
22. Saleem M., Lee K.H. // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 72150. doi 10.1039/C5RA11388A

23. Wu J., Kwon B., Liu W., Anslyn E.V., Wang P., Kim J.S. // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115. P. 7893. doi 10.1021/cr500553d
24. Nikolaeva O.G., Shepelenko E.N., Tikhomirova K.S., Revinskii Yu.V., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. P. 402. doi 10.1016/j.mencom.2016.09.012
25. Wang Y., Wang X., Ma W., Lu R., Zhou W., Gao H. // *Chemosensors.* 2022. Vol. 10. Article 399. doi 10.3390/chemosensors10100399
26. Chi W., Qi Q., Lee R., Xu Z., Liu X. // *J. Phys. Chem. (C).* 2020. Vol. 124. P. 3793. doi 10.1021/acs.jpcc.9b11673
27. Chen X., Pradhan T., Wang F., Kim J.S., Yoon J. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 1910. doi 10.1021/cr200201z
28. Kaur R., Saini S., Kaur N., Singh N., Jang D.O. // *Spectrochim. Acta (A).* 2020. Vol. 225. Article 117523. doi 10.1016/j.saa.2019.117523
29. Oliveira E., Bertolo E., Nunez C., Pilla V., Santos H.M., Fernandez-Lodeiro J., Fernandez-Lodeiro A., Djafari J., Capelo J.L., Lodeiro C. // *ChemistryOpen.* 2018. Vol. 7. P. 9. doi 10.1002/open.201700135
30. Mondal S., Bandyopadhyay C., Ghosh K. // *Supramol. Chem.* 2019. Vol. 31. P. 1. doi 10.1080/10610278.2018.1522444
31. Hu J., Long C., Fu Q., Ni P., Yin Z. // *J. Photochem. Photobiol. (A).* 2019. Vol. 379. P. 105. doi 10.1016/j.jphotochem.2019.04.031
32. Dong M., Ma T.H., Zhang A.J., Dong Y.M., Wang Y.W., Peng Y. // *Dyes Pigm.* 2010. Vol. 87 P. 164. doi 10.1016/j.dyepig.2010.03.015
33. Khan S., Chen X., Almahri A., Allehyani E.S., Alhumaydhi F.A., Ibrahim M.M., Ali S. // *J. Environ. Chem. Eng.* 2021. Vol. 9. Article 106381. doi 10.1016/j.jece.2021.106381
34. Gopalakrishnan K., Angamaly S.A., Pradeep S.D., Madhusoodhanan D.T., Manoharan D.K., Mohanan P.V. // *J. Fluoresc.* 2022. Vol. 32. P. 189. doi 10.1007/s10895-021-02839-5
35. Podshibyakin V.A., Shepelenko E.N., Karlutova O.Y., Dubonosova I.V., Borodkin G.S., Popova O.S., Zaichenko S.B., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. // *Tetrahedron.* 2022. Vol. 110. Article 132710. doi 10.1016/j.tet.2022.132710
36. Shepelenko E.N., Podshibyakin V.A., Dubonosova I.V., Karlutova O.Yu., Dubonosov A.D., Bren V.A., Minkin V.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. P. 2436. doi 10.1134/S10703632221100349
37. Попов Л.Д., Шепеленко Е.Н., Подшибякин В.А., Валова Т.М., Вендиктова О.В., Айт А.О., Дубоносов А.Д. // *ЖОХ.* 2023. Т. 93. С. 417; Попов Л.Д., Shepelenko E.N., Podshibyakin V.A., Valova T.M., Venidiktova O.V., Ayt A.O., Dubonosov A.D. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93. P. 535. doi 10.1134/S107036322303009X
38. Roy A., Shee U., Mukherjee A., Mandal S.K., Roy P. // *ACS Omega.* 2019. Vol. 4. P. 6864. doi 10.1021/acsomega.9b00475
39. Wu J., Hwang I., Kim K.S., Kim J.S. // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. P. 907. doi 10.1021/ol070109c
40. Ершов В.В., Никифоров Г.А., Володькин А.А. Пространственно-загрудненные фенолы. М.: Химия, 1972.
41. Xu Z., Mao X., Wang Y., Wu W., Mao P., Zhao X., Fan Y., Li H. // *RSC Adv.* 2017. Vol. 7. P. 42312. doi 10.1039/c7ra05424f
42. Wang Y., Chang H., Wu W., Peng W., Yan Y., He C., Chen T., Zhao X., Xu Z. // *Sensors and Actuators (B).* 2016. Vol. 228. P. 395. doi 10.1016/j.snb.2016.01.052
43. Said A.I., Staneva D., Angelova S., Grabchev I. // *J. Photochem. Photobiol. (A).* 2022. Vol. 433. Article 114218. doi 10.1016/j.jphotochem.2022.114218
44. Suganya S., Naha S., Velmathi S. // *ChemistrySelect.* 2018. Vol. 3. P. 723. doi 10.1002/slct.201801222
45. Mukherjee S., Talukder S. // *J. Fluoresc.* 2017. Vol. 27. P. 1567. doi 10.1007/s10895-016-1974-1
46. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М., Резл В. Методы количественного органического элементного микроанализа. М.: Химия, 1987.

Rhodamine 6G Based Molecular Ion-Active Switches of Optical and Fluorescent Properties

E. N. Shepelenko^a, V. A. Podshibyakin^b, I. V. Dubonosova^b, O. Yu. Karlutova^b,
A. D. Dubonosov^{a,*}, and V. A. Bren^b

^a Federal Research Centre the Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences,
Rostov-on-Don, 344006 Russia

^b Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia
*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Received April 24, 2023; revised July 18, 2023; accepted July 21, 2023

A series of rhodamine 6G derivatives with *o*-hydroxyarylime substituents was synthesized. The obtained compounds in acetonitrile are capable of H⁺ induced transformation of the spirolactam form into open form. The process is accompanied by the formation of new long-wave absorption maxima at 527–529 nm and fluorescence bands at 557–560 nm. The compound containing 2-hydroxy-4-dimethylaminophenyl substituent in the presence of Zn²⁺ cations displays switching of emission at 429 nm. This fluorescence is quenched selectively by the CN⁻ anion. Copper(II) cations cause the transformation of the spirostructure of rhodamine with a 2-hydroxy-3-*tert*-butylbenzofuran group into an open form. Isomerization occurs with a chromogenic naked-eye effect – a change in the color of the solution from pale yellow to pink and the appearance of fluorescence at 556 nm. The observed ion-induced spectral transformations can be used in design of optical and fluorescent chemosensors.

Keywords: molecular switches, rhodamine 6G, fluorescence, chemosensors, ionochromic effect (naked-eye effect)

КОМПЛЕКСЫ С ПЕРЕНОСОМ ЗАРЯДА НИТРОПРОИЗВОДНЫХ 9,10-ФЕНАНТРЕНХИНОНА С 9-МЕТИЛ-9Н-КАРБАЗОЛОМ: КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2023 г. Р. В. Линко^{1,*}, М. А. Рябов¹, В. В. Давыдов¹, В. Н. Хрусталеv^{1,2}

¹ Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая 6, Москва, 117198 Россия

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

*e-mail: linko-rv@rudn.ru

Поступило в редакцию 15 июня 2023 г.

После доработки 7 июля 2023 г.

Принято к печати 7 июля 2023 г.

На основании квантово-химических расчетов, выполненные в рамках приближения теории функционала плотности, получены данные о строении и свойствах комплексов с переносом заряда нитропроизводных 9,10-фенантренхинона с 9-метил-9Н-карбазолом. Рассчитаны энергии образования комплексов, средние расстояния между плоскостями донора и акцептора, величины переноса заряда с донора на акцептор. Методом рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая и молекулярная структура комплекса 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона с 9-метил-9Н-карбазолом. В кристалле комплекса молекулы донора и акцептора образуют параллельные стопки смешанного типа $\{-D-A-D-A-\}_\infty$ с межплоскостными расстояниями 3.29 и 3.35 Å. Каждая молекула акцептора образует межмолекулярные водородные связи C–H...O 2.42–2.69 Å.

Ключевые слова: 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинон, 9-метил-9Н-карбазол, комплексы с переносом заряда, квантово-химическое моделирование, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X23080085, **EDN:** IXZLNW

Органические комплексы с переносом заряда могут быть описаны как двухкомпонентные системы, один компонент которой действует как донор π -электронов (D), а другой – как акцептор π -электронов (A). Молекулы D и A обычно имеют плоскую конфигурацию, в комплексе располагаются параллельно друг другу и чередуются друг с другом, что формирует специфические типы молекулярной упаковки и новые физико-химические свойства [1, 2]. Для комплексов с переносом заряда характерны такие уникальные свойства как сверхпроводимость [3, 4] и ферромагнетизм [5]. Создание на основе комплексов с переносом заря-

да органических полупроводниковых устройств, таких как органические полевые транзисторы [6–8], органические светоизлучающие диоды [8], органические фотоэлектрические элементы [9, 10], а также потребность в поиске новых материалов для повышения эффективности этих устройств мотивируют дальнейшие исследования в этих направлениях [11].

Свойства комплексов с переносом заряда, а также степень переноса заряда с донора на акцептор зависят от разности энергий высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) донора и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО)

Схема 1.

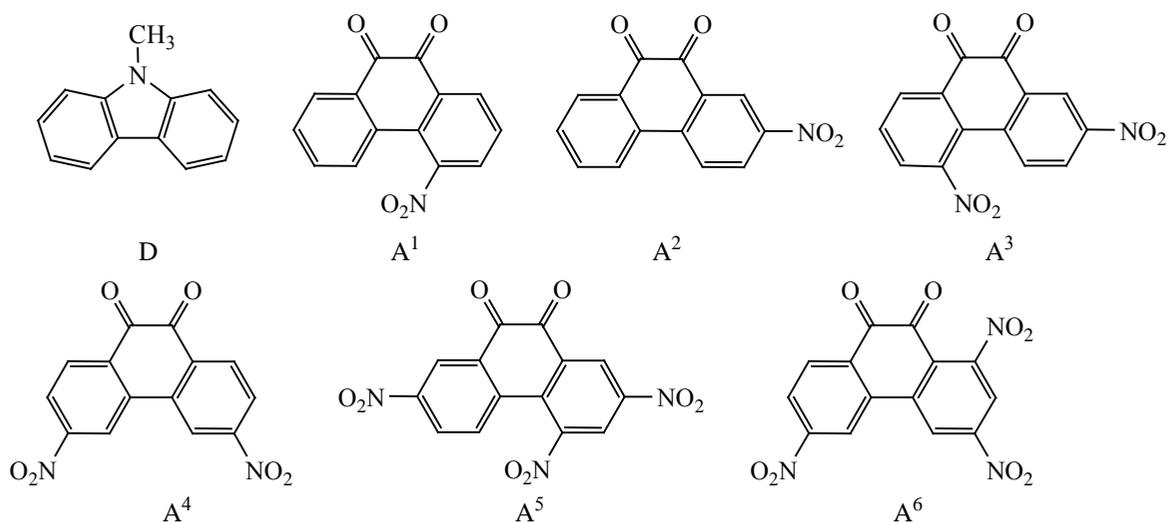
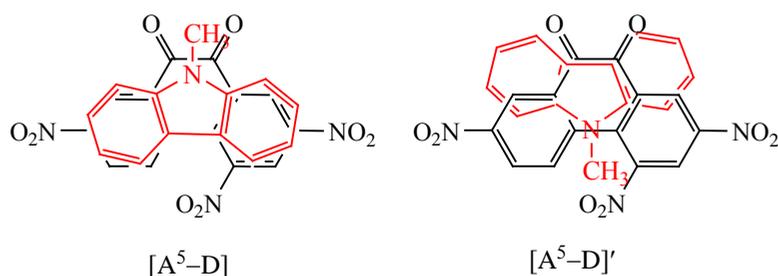


Схема 2.



акцептора [11–12], стехиометрического состава комплексов [13] и их полиморфных модификаций [14], взаимного расположения D и A в кристалле [15], а также наличия между ними водородных связей [16]. Для комплексов с переносом заряда характерны два основных типа взаимного расположения молекул D и A в кристаллическом состоянии: стопки смешанного типа с чередующимися молекулами донора и акцептора $\{-D-A-D-A-\}_\infty$ или $\{-D-A-D-D-A-D-\}_\infty$ и сегрегированные стопки молекул донора и акцептора $\{-D-D-D-\}_\infty \parallel \{-A-A-A-\}_\infty$ [10, 12]. Кристаллы комплексов со стопками смешанного типа обычно проявляют свойства полупроводника или изолятора, а металлическая проводимость или сверхпроводимость может быть обнаружена у комплексов с сегрегированными стопками [2, 15].

Наиболее эффективными сенсibilizаторами фотопроводимости поли-N-винилкарбазола (ПВК), поли-N-(2,3-эпоксипропил)карбазола (ПЕРС) являются нитропроизводные 9H-флуорен-9-она [17, 18], а комплексы с переносом заряда на их основе представляют интерес для изучения фотопроводящих свойств [19] и создания преобразователей солнечной энергии [20, 21]. Сопряженная π-система 9,10-фенантренхинона структурно подобна таковой 9H-флуорен-9-она, однако аналогичные исследования комплексов с переносом заряда с нитропроизводными 9,10-фенантренхинона ранее не осуществлялись.

Целью настоящего исследования являлось получение и установление строения комплексов с переносом заряда одного донора, 9-метил-9H-карбазола (D), с рядом акцепторов – нитропроизво-

Таблица 1. Результаты расчетов комплексов методом DFT^a

Комплекс	$E_{\text{НСМО}}^A$, эВ	$\Delta E_{\text{МО}}$, эВ	$E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	$\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ	λ , нм	q , \bar{e}	q^* , \bar{e}	ΔE_f , кДж/моль	R , Å
[A ¹ -D]	-3.51	2.06	-5.86	-3.33	2.53	490	0.030	0.986	-75.2	3.33
[A ¹ -D]'	-3.51	2.06	-5.79	-3.27	2.52	492	0.030	0.997	-69.5	3.29
[A ² -D]	-3.67	1.90	-5.81	-3.47	2.33	531	0.038	0.981	-78.0	3.28
[A ² -D]'	-3.67	1.90	-5.86	-3.38	2.48	499	0.040	1.009	-71.5	3.22
[A ³ -D]	-4.04	1.53	-5.87	-3.82	2.05	604	0.039	1.007	-80.1	3.31
[A ³ -D]'	-4.04	1.53	-5.82	-3.73	2.10	591	0.042	1.009	-80.7	3.31
[A ⁴ -D]	-4.25	1.32	-6.17	-3.97	2.20	564	0.073	1.002	-86.8	3.18
[A ⁴ -D]'	-4.25	1.32	-6.04	-4.01	2.03	611	0.029	1.008	-75.3	3.22
[A ⁵ -D]	-4.47	1.10	-6.16	-4.20	1.96	633	0.069	1.021	-93.8	3.29
[A ⁵ -D]'	-4.47	1.10	-6.17	-4.15	2.02	613	0.070	1.031	-86.0	3.33
[A ⁶ -D] [23]	-4.57	1.00	-6.27	-4.31	1.96	632	0.070	1.012	-94.0	3.22
[A ⁶ -D]' [23]	-4.57	1.00	-6.16	-4.23	1.92	645	0.071	1.008	-87.0	3.19

^a $E_{\text{НСМО}}^A$ – энергии НСМО в молекулах акцепторов; $\Delta E_{\text{МО}}$ – разность энергий НСМО акцепторов и энергии ВЗМО донора (-5.57 эВ); $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$, $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$ и $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ – энергии ВЗМО, энергии НСМО и их разности для комплексов; λ – рассчитанные длины волн; q и q^* – величины заряда на доноре в комплексе в основном и в первом возбужденном состоянии; ΔE_f – энергии образования комплексов; R – средние межплоскостные расстояния между молекулами донора и акцептора в комплексах.

дными 9,10-фенантренина, что продолжает серию наших работ по изучению комплексов нитропроизводных 9,10-фенантренина [22, 23] и 2,4,7-тринитро-9H-флуорен-9-она [24, 25] с донорами π -электронов различного строения. В качестве акцепторов использовались моно-, ди- и тринитропроизводные 9,10-фенантренина (A¹-A⁶) (схема 1).

При образовании комплексов с переносом заряда возможно как прямое [A-D], так и инверсное [A-D]' расположения молекулы D над молекулами акцепторов (схема 2). Квантово-химический расчет выполняли для каждой из 12 возможных моделей комплексов (табл. 1).

Выполненные в рамках приближения теории функционала плотности (DFT) квантово-химические расчеты позволили получить данные, содержащие электронные и энергетические характеристики для индивидуальных молекул акцепторов, донора и их комплексов (табл. 1). Данные для комплексов [A⁶-D] и [A⁶-D]' были получены нами ранее [23].

Свойства комплексов с переносом заряда определяются разностью ($\Delta E_{\text{МО}}$) энергий НСМО молекул акцепторов ($E_{\text{НСМО}}^A$) и энергии ВЗМО мо-

лекулы донора ($E_{\text{ВЗМО}}^D$). Поскольку рассчитанная нами [24] $E_{\text{ВЗМО}}^D$ одинакова для всех рассматриваемых комплексов с переносом заряда и равна для D -5.57 эВ, то $\Delta E_{\text{МО}}$ будет определяться величинами $E_{\text{НСМО}}^A$ молекул акцепторов, которые изменяются в рассматриваемом ряду от -3.51 до -4.57 эВ (табл. 1). Такое изменение $E_{\text{НСМО}}^A$ свидетельствует о росте акцепторных свойств молекул в ряду A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶. Очевидно, что этот рост связан с увеличением числа нитрогрупп в молекуле акцептора. Поскольку целью данной работы является анализ зависимости свойств комплексов с переносом заряда от свойств молекул акцепторов, то в табл. 1 комплексы перечислены в порядке уменьшения $E_{\text{НСМО}}^A$ акцепторов.

Из табл. 1 видно, что разность энергий $E_{\text{НСМО}}^A$ и $E_{\text{ВЗМО}}^D$ изолированных молекул A и D ($\Delta E_{\text{МО}}$) уменьшается от 2.06 до 1.00 эВ. В составе комплексов с переносом заряда ВЗМО и НСМО остаются образованными преимущественно молекулярными орбиталями фрагментов D и A соответственно, что показано на примере комплекса [A⁵-D] (рис. 1).

При образовании комплексов с переносом заряда электронная плотность переходит с молеку-

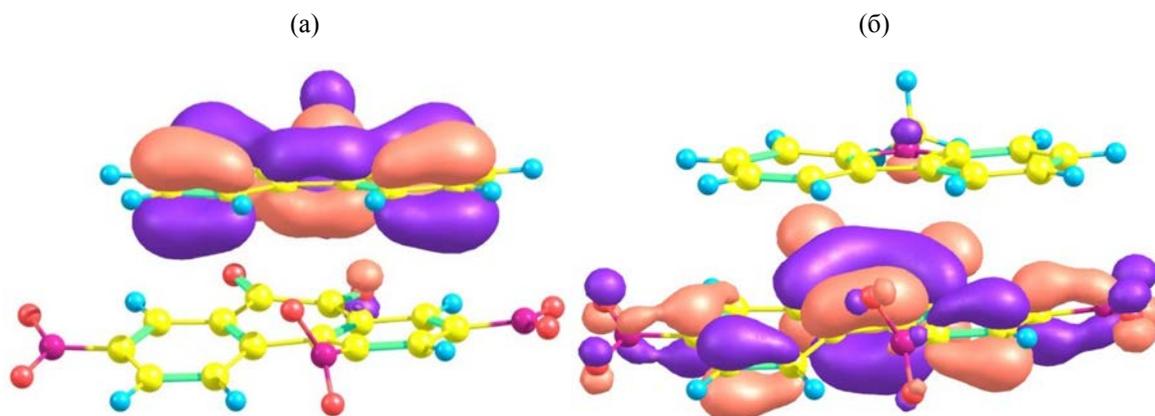


Рис. 1. Электронная плотность ВЗМО (а) и НСМО (б) в комплексе $[A^5-D]$ по данным расчета методом DFT.

лы D на молекулу A, поэтому энергии $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$ и $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$ претерпевают изменения: $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{КПЗ}}$ опускаются ниже соответствующей $E_{\text{ВЗМО}}^{\text{D}}$ молекулы D, равной -5.75 эВ, а $E_{\text{НСМО}}^{\text{КПЗ}}$ поднимаются выше энергий $E_{\text{НСМО}}^{\text{A}}$. В результате $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ заметно больше (от 2.53 до 1.92 эВ), чем соответствующие $\Delta E_{\text{МО}}$ (от 2.06 до 1.0 эВ) (табл. 1), но существенно меньше разностей энергий НСМО и ВЗМО в доноре D (4.64 эВ) и в ряду соответствующих акцепторов (от 3.61 в A^1 до 3.37 эВ в A^6 [23]) (рис. 2).

Отметим, что величина этих изменений ($\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}} - \Delta E_{\text{МО}}$), в целом, возрастает с увеличением переноса электронной плотности с донора на акцептор при образовании комплекса, характеризуемого величиной заряда на доноре в комплексе в основном состоянии q (табл. 1).

Исходя из значений $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$ для изучаемых комплексов с переносом заряда были рассчитаны длины волн (λ) электронных переходов. Рассчитанные значения длин волн изменяются от 490 нм для комплекса $[A^1-D]$ до 645 нм для комплекса $[A^6-D]'$ (табл. 1).

Появление в электронном спектре комплекса подобной полосы переноса заряда, обусловленной переносом электронной плотности с ВЗМО донора на НСМО акцептора при поглощении кванта света, считается надежным подтверждением образования комплексов с переносом заряда [1].

Смещение максимума полосы переноса заряда (λ) в длинноволновую область для ряда комплексов с переносом заряда свидетельствует при постоянном доноре об увеличении акцепторной способ-

ности в изучаемом ряду молекул акцепторов. Для моно-, ди- и тринитропроизводных 9,10-фенантренина рассчитанные длины волн лежат в пределах 490–531, 564–611 и 613–645 нм соответственно. Однако длина волны зависит и от положения нитрогрупп в молекуле 9,10-фенантренина – она максимальна в случае наличия нитрогрупп в положениях 3 и 6, а также от ориентации молекулы донора над молекулой акцептора (табл. 1). В электронном спектре поглощения комплексов с переносом заряда акцептора A^5 с донором D в CH_2Cl_2 наблюдаются две интенсивные полосы переноса заряда в области 470 и 590 нм, что согласуется с соответствующими расчетными величинами.

Величины переноса заряда q с донора на акцептор в комплексах с переносом заряда, вычисленные как сумма зарядов на атомах донора в составе комплексов с переносом заряда в основном состоянии, лежат в пределах от 0.030 до 0.073 \bar{e} (табл. 1). В первом возбужденном состоянии комплексов величины переноса заряда с донора на акцептор, вычисленные как сумма зарядов на атомах донора в составе комплексов с переносом заряда в возбужденном состоянии, лежат в пределах от 0.981 до 1.031 \bar{e} (табл. 1). Это показывает, что электронный переход в комплексах с переносом заряда связан преимущественно с переносом электрона с молекулярных орбиталей донора на орбитали акцептора.

Энергии образования комплексов с переносом заряда (E_f) возрастают с введением нитрогрупп в молекулу акцептора и находятся в пределах от

Таблица 2. Изменения суммарных зарядов (\bar{e}) на атомах донора (Δq^D) и акцептора (Δq^A) при переходе от изолированных молекул D и A к комплексам $[A^5-D]$ и $[A^5-D]'$, а также при переходе от основного состояния к первому возбужденному состоянию комплексов (Δq^{D*} и Δq^{A*})

Изменение заряда	$[A^5-D]$	$[A^5-D]'$	Изменение заряда	$[A^5-D]$	$[A^5-D]'$
$\Delta q^D(C)$	-0.067	-0.045	$\Delta q^{D*}(C)$	+0.719	+0.695
$\Delta q^D(N)$	+0.007	+0.001	$\Delta q^{D*}(N)$	+0.234	+0.261
$\Delta q^D(H)$	+0.129	+0.114	$\Delta q^{D*}(H)$	-0.001	+0.005
$\Delta q(D)$	+0.069	+0.070	$\Delta q^*(D)$	+0.952	+0.961
$\Delta q^A(C)$	+0.034	+0.027	$\Delta q^{A*}(C)$	-0.642	-0.637
$\Delta q^A(ON)$	-0.091	-0.089	$\Delta q^{A*}(ON)$	-0.313	-0.326
$\Delta q^A(H)$	-0.012	-0.008	$\Delta q^{A*}(H)$	+0.003	+0.002
$\Delta q(A)$	-0.069	-0.070	$\Delta q^*(A)$	-0.952	-0.961

-69.5 до -78.0 кДж/моль для комплексов с одной группой NO_2 , от -75.3 до -87.6 кДж/моль – с двумя группами NO_2 , от -86.0 до -94.30 кДж/моль – с тремя группами NO_2 . При этом комплексы типа $[A-D]$, как правило, несколько более устойчивы, чем комплексы $[A-D]'$ (табл. 1).

Расчитанные средние значения расстояний (R) между плоскостями молекул A и D в комплексах с переносом заряда лежат в пределах 3.17–3.33 Å. Величины, найденные для комплексов $[A^5-D]$ и $[A^5-D]'$, равны 3.29 и 3.33 Å соответственно.

Рассмотрение перераспределения электронной плотности при образовании комплексов с переносом заряда приводит к неожиданному результату. Ранее в табл. 1 указывалось, что образование комплексов $[A^5-D]$ и $[A^5-D]'$ сопровождается переносом электронной плотности 0.069 и 0.070 \bar{e} с донора на акцептор соответственно. В силу π - π -взаимодействия между p -орбиталями углерода донора и акцептора можно было предположить, что электронная плотность будет переходить с атомов углерода донора на атомы углерода акцептора. Однако при образовании комплекса $[A^5-D]$ электронная плотность уходит с атомов водорода (0.129 \bar{e}) и атома азота (0.007 \bar{e}) донора, а на атомах углерода донора она увеличивается на 0.067 \bar{e} , обуславливая суммарный положительный заряд на атомах донора +0.069 \bar{e} (табл. 2). В то же время, электронная плотность возрастает на атомах кислорода и азота акцептора – суммарно на 0.091 \bar{e} , и на атомах водорода акцептора на 0.012 \bar{e} , уменьшаясь на 0.034 \bar{e} на атомах углерода, обуславливая общий заряд акцептора -0.069 \bar{e} (табл. 2).

При переходе от основного состояния комплекса $[A^5-D]$ к первому возбужденному состоянию электронная плотность уходит с атомов углерода донора (0.719 \bar{e}) и атома азота донора (0.234 \bar{e}), а на атомах водорода электронная плотность практически не меняется (-0.001 \bar{e}), т. е. в целом, уходит 0.952 \bar{e} (табл. 2), обуславливая, с учетом имевшегося ранее заряда +0.069 \bar{e} , заряд донора +1.021 \bar{e} (табл. 1). В то же время, электронная плотность увеличивается на атомах кислорода и азота акцептора – суммарно на 0.313 \bar{e} , и на атомах углерода акцептора на 0.642 \bar{e} , практически не меняясь на атомах водорода – уменьшается на 0.003 \bar{e} , т. е. в целом, она увеличивается на 0.952 \bar{e} , обуславливая, с учетом имевшегося заряда (-0.069 \bar{e}), заряд акцептора в первом возбужденном состоянии -1.021 \bar{e} . Неучастие атомов водорода в данном переходе согласуется с тем, что данный переход является π - π -переходом. Аналогичные изменения зарядов наблюдаются для комплекса $[A^5-D]'$ (табл. 2).

Таким образом, электронная плотность молекул A и D перераспределяется сложным образом, затрагивая все атомы молекул, как при образовании комплексов с переносом заряда, так и при переходе из основного в первое возбужденное состояние комплекса.

Для установления строения комплексов с переносом заряда в кристаллическом состоянии из раствора, содержащего эквимольные количества 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона и 9-метил-9H-карбазола в CH_2ClCH_2Cl , были получены темно-красные монокристаллы комплекса **1**.

Таблица 3. Кристаллографические характеристики, данные эксперимента и уточнения структуры комплекса **1**

Параметр	1
Брутто-формула	$C_{27}H_{16}N_4O_8$ ($C_{14}H_5N_3O_8 \cdot C_{13}H_{11}N$)
M_r	524.44
Сингония	Моноклиная
Пространственная группа	$P2_1/n$
Z	4
a , Å	6.6337(15)
b , Å	8.6061(19)
c , Å	38.601(9)
β , град	90.156(5)
V , Å ³	2203.7(8)
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	1.581
$F(000)$	1080
λ , Å	0.71073
μ , мм ⁻¹	0.120
Размер образца, мм	0.25×0.25×0.03
Детектор	Photon-III CCD
$T_{\text{min}}/T_{\text{max}}$	0.868/0.991
θ_{max} , град	27.598
Пределы h, k, l	$-8 \leq h \leq 8, -11 \leq k \leq 11, -50 \leq l \leq 50$
Число измеренных отражений	30031
R_{int}	0.1070
Число отражений независимых (N_1)/ наблюдаемых с $I > 2\sigma(I)$ (N_2)	5071/3087
Число уточняемых параметров	355
R_1/wR_2 по N_1	0.1514/0.2186
R_1/wR_2 по N_2	0.0896/0.1842
S	1.029
$\Delta\rho_{\text{min}} / \Delta\rho_{\text{max}}$, $e/\text{Å}^3$	-0.384/0.465

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, кристаллы комплекса **1** относятся к моноклиной сингонии с пространственной группой $P2_1/n$ (табл. 3). РСА исследование подтверждает образование комплекса состава 1:1 с участием молекул 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона и 9-метил-9H-карбазола [$C_{14}H_5N_3O_8 \cdot C_{13}H_{11}N$] (рис. 3).

В кристалле комплекса **1** молекулы 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона и 9-метил-9H-карбазола образуют стопки смешанного типа $\{-D-A-D-A-\}_\infty$, ориентированные вдоль кристаллографической оси a (рис. 4а). В каждой стопке молекулы D и A⁵ располагаются параллельно друг другу аналогично расчетной модели [A⁵-D] с небольшим сдвигом донора к динитрозамещенному фрагменту акцептора A⁵ (рис. 4б), что обеспечивает оптимальное перекрывание их π -ароматических

систем. Согласно данным РСА, в кристалле комплекса **1** наблюдается четыре способа взаимного расположения соседних стопок, ориентация которых меняется вдоль кристаллографической оси c (рис. 4б).

В кристаллической структуре комплекса **1** обнаружено 35 укороченных контактов типа C \cdots C, C \cdots O, O \cdots O и O \cdots H-C с участием каждой молекулы акцептора A⁵, которые меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (табл. 4, рис. 5а, б). В стопке между молекулами D и A⁵ контакты C \cdots C имеют значения от 3.298(6) до 3.374(6) Å и находятся в более узком диапазоне, чем в комплексе (1:1) 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона с антраценом (**2**) 3.234(2)–3.397(2) Å [22]. Усредненные межплоскостные расстояния D–A⁵–D' (рис. 4а) в комплексе **1** отличаются друг от друга

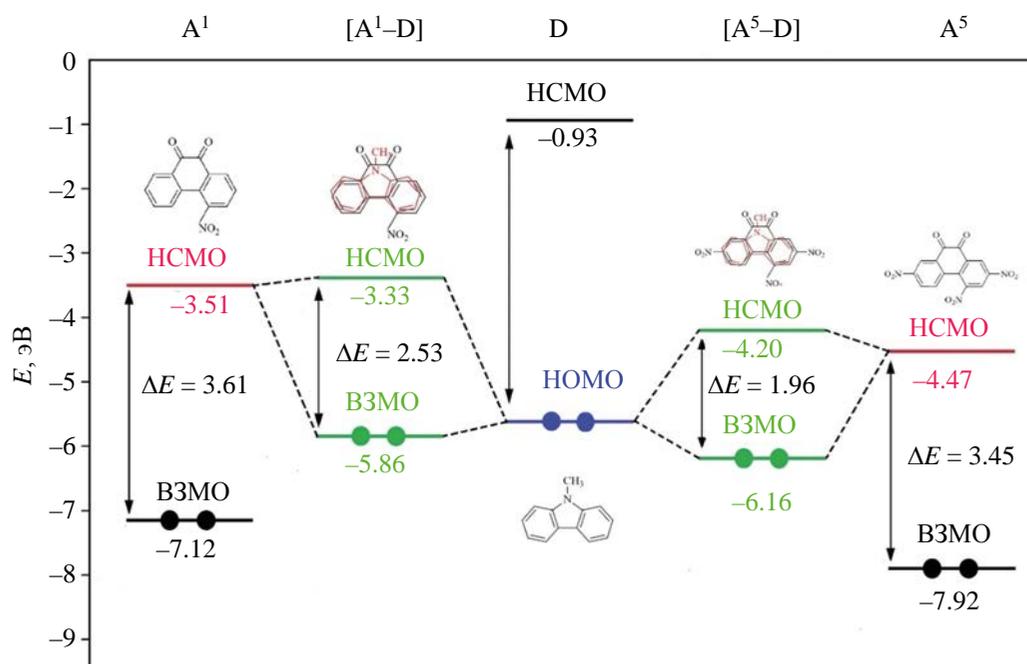


Рис. 2. Диаграмма энергий ВЗМО и НСМО донора – 9-метил-9H-карбазола (D), акцепторов – 4-нитро-9,10-фенантренина (A¹), 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренина (A⁵), и образуемых ими комплексов [A¹-D] и [A⁵-D] по данным расчета методом DFT.

Таблица 4. Некоторые укороченные контакты между молекулами в структуре комплекса **1**, по данным PCA (нумерацию атомов см. на рис. 3)

Контакт	<i>d</i> , Å	Контакт	<i>d</i> , Å
[D-A] (в одной стопке)		[A-D'] (в одной стопке)	
C ² ...C ¹⁵	3.299(6)	C ² ...C ¹⁵	3.374(6)
C ⁴ ...C ^{18A}	3.368(6)	C ⁴ ...C ^{18A}	3.307(6)
C ⁶ ...C ¹¹	3.298(6)	C ⁵ ...C ^{19A}	3.368(6)
C ^{6A} ...C ¹²	3.363(6)	C ⁶ ...C ¹¹	3.374(6)
C ⁷ ...C ¹²	3.302(6)	C ^{6A} ...C ¹²	3.337(6)
C ^{10A} ...C ¹⁴	3.369(6)	C ¹⁰ ...C ¹³	3.348(6)
C ^{10B} ...C ^{14A}	3.315(6)	C ^{10A} ...C ¹³	3.364(6)
O ¹ ...H ¹⁴ -C ¹⁴	2.69	C ^{10B} ...C ^{14A}	3.364(6)
A...D (между стопками)		A...A (между стопками)	
O ⁴ ...H ¹⁶ -C ¹⁶	2.62	O ⁴ ...H ² -C ²	2.53
O ¹ ...H ^{20B} -C ²⁰	2.50	O ⁴ ...O ³	2.989(5)
O ⁷ ...H ^{20A} -C ²⁰	2.58	C ⁹ -H ⁹ ...O ⁵	2.51
O ⁷ ...H ¹¹ -C ¹¹	2.42	C ⁹ ...O ⁵	3.124(6)
O ⁸ ...H ¹² -C ¹²	2.63	C ¹⁰ -H ¹⁰ ...O ⁵	2.53
O ⁸ ...H ¹³ -C ¹³	2.67	C ¹⁰ ...O ⁵	3.146(6)

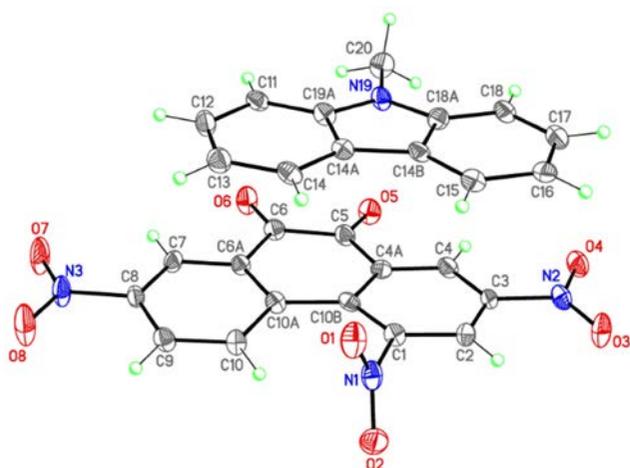


Рис. 3. Строение молекул 9-метил-9*H*-карбазола (D) и 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренихиона (A^5) в структуре комплекса **1** по данным РСА.

и равны 3.29 и 3.35 Å, что близко к аналогичной величине в комплексе **2** (3.35 Å) [22] и к рассчитанной величине 3.29 Å для [A^5 -D] (табл. 1). На

степень переноса заряда влияет не только величина межплоскостного расстояния $D \cdots A$ в монокристалле комплексов с переносом заряда, которое зависит от силы π - π -взаимодействия, но и от наличия дополнительных межмолекулярных $S-H \cdots X$ ($X = O, N, F$) взаимодействий [26]. В комплексе **1** каждая молекула A^5 в стопке, а также с молекулами D и A^5 из соседних стопок образует слабые межмолекулярные водородные связи $S-H \cdots O$ ($H \cdots O$ 2.42–2.69 Å) (в комплексе **2** $H \cdots O$ 2.50–2.69 Å [22]). Между молекулами A^5 из соседних стопок наблюдаются еще $C \cdots O$ [3.124(6)–3.146(6) Å] и $O \cdots O$ [2.989(5) Å] короткие контакты. Следует обратить внимание, что только атомы O^2 , O^6 , H^4 и H^7 в молекуле A^5 , а также атомы H^{15} , H^{17} и H^1 в молекуле D комплекса **1** (табл. 4) не имеют укороченных контактов.

Основные геометрические характеристики 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренихиона в структуре комплекса **1** (табл. 5, рис. 3) существенным образом не отличаются от аналогичных параметров A^5

Таблица 5. Основные длины связей и валентные углы в структуре комплекса **1** по данным РСА, а также рассчитанные методом DFT для комплекса [A^5 -D] и для отдельных молекул A^5 и D (нумерацию атомов см. на рис. 3)

Связь	d , Å			Угол	ω , град		
	1	[A^5 -D]	A^5 или D		1	[A^5 -D]	A^5 или D
O^1-N^1	1.211(6)	1.216	1.216	$O^1N^1O^2$	125.5(5)	126.1	126.4
O^2-N^1	1.215(6)	1.220	1.218	$O^1N^1C^1$	117.0(5)	117.1	116.4
O^3-N^2	1.219(6)	1.220	1.218	$O^2N^1C^1$	117.5(5)	116.8	117.2
O^4-N^2	1.218(6)	1.218	1.217	$O^4N^2O^3$	124.3(4)	125.6	126.0
O^5-C^5	1.214(6)	1.214	1.208	$O^4N^2C^3$	117.5(4)	117.3	117.0
O^6-C^6	1.214(6)	1.213	1.208	$O^3N^2C^3$	118.2(4)	117.1	117.0
O^7-N^3	1.223(6)	1.219	1.218	$O^8N^3O^7$	123.9(4)	125.5	125.7
O^8-N^3	1.212(5)	1.220	1.219	$O^8N^3C^8$	118.1(4)	117.2	117.1
N^1-C^1	1.484(6)	1.475	1.478	$O^7N^3C^8$	118.0(4)	117.4	117.2
N^2-C^3	1.473(6)	1.473	1.480	$O^5C^5C^{4A}$	122.5(5)	122.3	122.6
N^3-C^8	1.464(6)	1.476	1.480	$O^5C^5-C^6$	119.0(4)	119.9	120.2
$C^{10A}-C^{10B}$	1.477(6)	1.486	1.483	$O^6C^6C^5$	120.2(4)	119.6	119.9
$C^{4A}-C^5$	1.476(7)	1.483	1.494	$O^6C^6C^{6A}$	122.3(5)	122.9	123.5
C^5-C^6	1.519(7)	1.527	1.541	$C^{4A}C^5C^6$	118.5(4)	117.8	117.1
C^6-C^{6A}	1.485(7)	1.484	1.488	$C^5C^6C^{6A}$	117.4(4)	117.4	116.5
$C^{11}-C^{12}$	1.390(7)	1.395	1.396	$C^2C^1N^1$	112.6(4)	113.5	115.0
$C^{11}-C^{19A}$	1.405(7)	1.400	1.400	$C^2C^3N^2$	119.0(4)	119.2	118.9
$C^{12}-C^{13}$	1.400(7)	1.409	1.408	$C^7C^8N^3$	119.3(4)	119.5	119.3
$C^{14A}-C^{14B}$	1.456(7)	1.451	1.450	$C^{18AN}C^{19A}$	108.6(4)	108.3	108.9
$N^{19}-C^{19A}$	1.381(6)	1.396	1.391	$C^{18AN}C^{19C^{20}}$	125.4(4)	123.7	124.4
$N^{19}-C^{20}$	1.458(6)	1.450	1.441	$C^{19AN}C^{19C^{20}}$	125.9(4)	125.6	126.7

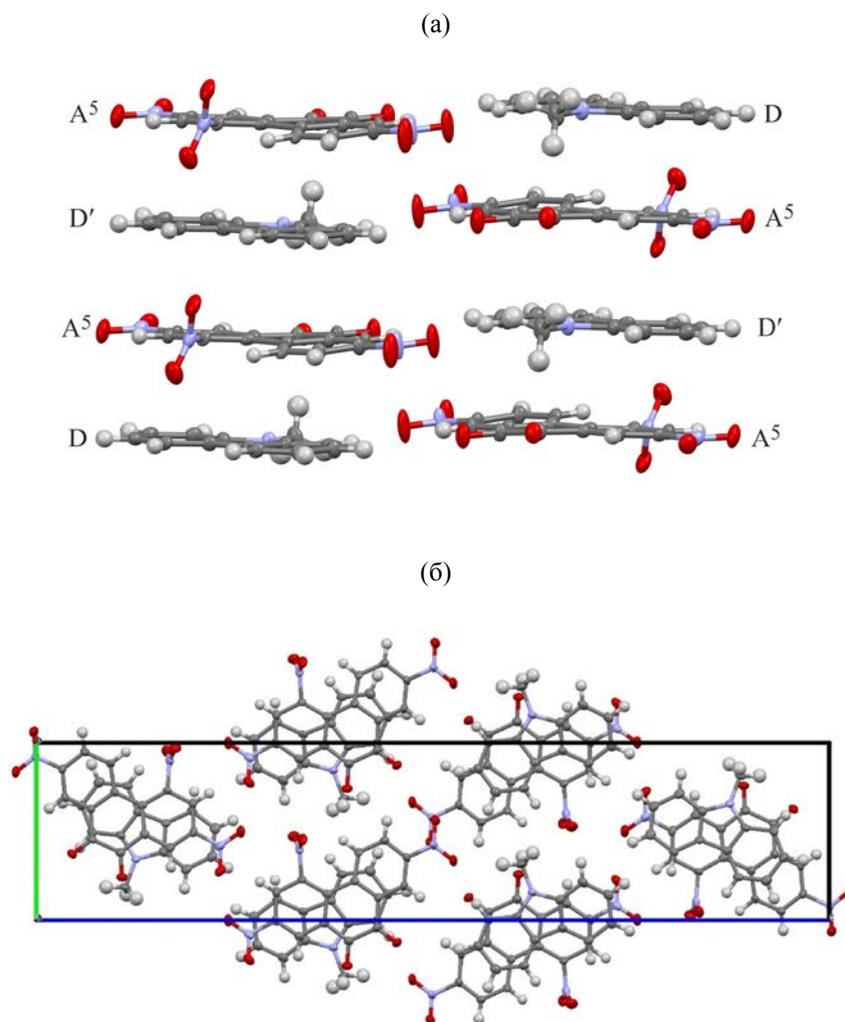


Рис. 4. Фрагменты кристаллической структуры комплекса **1**, по данным PCA: две соседние стопки смешанного типа $\{-D-A-D-A-\}_\infty$ (а) и взаимное расположение стоек в элементарной ячейке – проекция bc (б).

в комплексе **2** [22], а также в сольвате акцептора A^5 с бензолом (**3**) [27]. Длины связей $C=O$ в комплексе **1** равны 1.214(6) Å и практически не отличаются от аналогичных величин в комплексе **2** [1.211(2) и 1.217(2) Å] [22] и сольвате **3** [1.208(6) и 1.213(6) Å] [27]. Существенное увеличение длины связи C^5-C^6 1.519(7) Å в комплексе **1** обусловлено отталкивающими взаимодействиями атомов O в *o*-хинонах и было обнаружено ранее в комплексе **2** [1.528(2) Å] [22] и **3** [1.523(7) Å] [27]. Валентные углы при атомах C^5 и C^6 в комплексе **1** находятся в пределах 117.4(4)–122.5(5)° и практически совпадают с аналогичными величинами в комплексе **2** [117.24(14)–123.65(16)°] [22]. В комплексе **1**, как

и в комплексе **2**, атомы O^5 и O^6 практически не отклоняются от средней плоскости центрального кольца A^5 (средние значения торсионных углов с участием O^5 и O^6 составляют в комплексе **1** – 3.13 и 1.9°, в комплексе **2** – 1.2 и 1.5° соответственно [22]), а угол $O^5C^5C^6O^6$ равен 2.2°.

Основные параметры групп NO_2 в комплексе **1** (длины связей O–N и C–N, валентные углы ONO и ONC, табл. 5), как и в комплексе **2** [22] находятся в достаточно узких пределах и существенным образом не отличаются.

Следует обратить особое внимание на величины торсионных углов с участием групп NO_2 при атомах C^1 , C^3 и C^8 , значения которых в комплексе

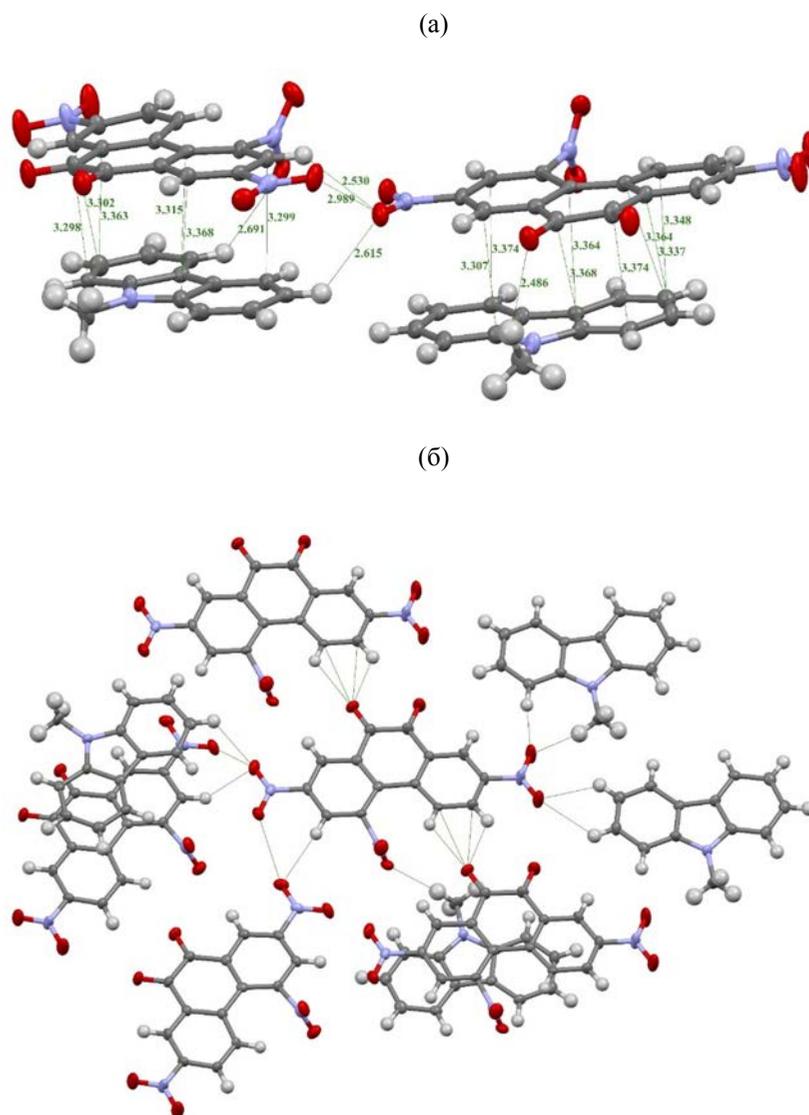


Рис. 5. Фрагменты кристаллической структуры комплекса **1**, по данным РСА: все укороченные контакты, образуемые молекулой 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренина в стопках (а) и между стопками (б).

1 равны 76.0, 4.5 и 0.55°, в комплексе **2** – 69.0, 0.3 и 19.9° [22], в сольвате **3** – 59.7, 8.9 и 15.7° [27] соответственно. Во всех случаях наибольший угол поворота имеет группа NO₂ при атоме С¹, испытывающая значительные стерические отталкивания от атомов С¹⁰ и Н¹⁰. С большой долей вероятности можно утверждать, что в комплексе **1** увеличение или уменьшение углов поворота групп NO₂ обусловлено их участием в образовании межмолекулярных Н-связей (табл. 4).

Основные характеристики молекул 9-метил-9Н-карбазола в составе комплекса **1** (табл. 5) близки к аналогичным величинам в составе комплексов (1:1) с 2,4,7-тринитро-9Н-флуорен-9-оном (**4**) [25] и с 1,2,4,5-тетрацианобензолом [28]. Наблюдаемое в комплексе **1** небольшое удлинение связи N–CH₃ [1.458(6) Å] относительно аналогичной величины для комплекса **4** [1.447(2) Å] [25] может быть обусловлено участием всех атомов водорода группы CH₃ в образовании Н-связей с тремя разными молекулами акцептора А⁵ (табл. 4, рис. 5а, б), чего не наблюдалось в комплексе **4** [25].

Основными характеристиками молекул 9-метил-9Н-карбазола в составе комплекса **1** (табл. 5) близки к аналогичным величинам в составе комплексов (1:1) с 2,4,7-тринитро-9Н-флуорен-9-оном (**4**) [25] и с 1,2,4,5-тетрацианобензолом [28]. Наблюдаемое в комплексе **1** небольшое удлинение связи N–CH₃ [1.458(6) Å] относительно аналогичной величины для комплекса **4** [1.447(2) Å] [25] может быть обусловлено участием всех атомов водорода группы CH₃ в образовании Н-связей с тремя разными молекулами акцептора А⁵ (табл. 4, рис. 5а, б), чего не наблюдалось в комплексе **4** [25].

Рассчитанные методом DFT длины связей и валентные углы для комплекса $[A^5-D]$ и изолированных молекул A^5 и D близки между собой, а также близки к соответствующим величинам в структуре комплекса **1**, найденным методом PCA (табл. 5).

Таким образом, на основании результатов квантово-химических расчетов методом DFT установлено, что акцепторные свойства молекул в составе комплексов с переносом заряда возрастают с увеличением числа групп NO_2 и их положения в ряду A^1-A^6 . Показано, что при образовании комплексов с переносом заряда электронная плотность переходит от атомов водорода и азота донора на атомы кислорода, азота и водорода акцептора, возрастая при этом на атомах углерода донора и уменьшаясь на атомах углерода акцептора. Методом PCA для комплекса (1:1) 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона с 9-метил-9*H*-карбазолом получены такие характеристики комплексов с переносом заряда, как способ взаимного расположения донора и акцептора в кристалле, межплоскостные расстояния в стопках, длины межмолекулярных водородных связей $C-H\cdots O$, а также значения длин связей $C=O$, которые могут использоваться для оценки степени переноса заряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

9-Метил-9*H*-карбазол (Acros Organics), растворители CH_2Cl_2 , CH_2ClCH_2Cl (Scharlau) использовали без дополнительной очистки. Нитропроизводные 9,10-фенантренхинона получены его нитрованием по описанным методикам: 4-нитро-9,10-фенантренхинон (A^1 , т. пл. 177–179°C) [29], 2-нитро-9,10-фенантренхинон (A^2 , т. пл. 256–258°C) [25], 2,5-динитро-9,10-фенантренхинон (A^3 , т. пл. 228–230°C) [29, 30], 3,6-динитро-9,10-фенантренхинон (A^4 , т. пл. 290–292°C) [30, 31], 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинон (A^5 , т. пл. 213–214°C) [29, 30], 1,3,6-тринитро-9,10-фенантренхинон (A^6 , т. пл. 261–263°C) [31].

Электронный спектр поглощения раствора комплексов с переносом заряда, приготовленного добавлением донора (10 мг/мл) к раствору акцептора A^5 в CH_2Cl_2 ($c 10^{-3}$ моль/л), регистрировали на спектрометре Varian Cary 50 Scan в кварцевых кюветах толщиной 1.0 см в интервале 400–900 нм с вычитанием полос поглощения акцептора.

Для получения комплексов с переносом заряда в кристаллическом состоянии смешивали растворы эквимольных количеств 2,4,7-тринитро-9,10-фенантренхинона (0.4 ммоль в 15 мл CH_2ClCH_2Cl) и 9-метил-9*H*-карбазола (0.4 ммоль в 5 мл CH_2ClCH_2Cl). В результате медленного испарения растворителя получены монокристаллы комплекса **1** темно-красного цвета в форме призм, которые использованы для PCA.

Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла комплекса **1** измерены на трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST с использованием двухкоординатного детектора PHOTON-III (100 К, MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование с шагом 0.5°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [32]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения полуэмпирическим методом по программе SADABS [33].

Структура **1** определена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода, положения которых рассчитаны из геометрических соображений, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$ для CH_3 -группы и $1.2U_{eq}(C)$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [34]. Основные кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры **1** приведены в табл. 1. Полные данные PCA для комплекса **1** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2269073).

Квантово-химическое моделирование электронной структуры молекул донора, акцепторов и комплексов с переносом заряда проводили в рамках приближения теории функционала плотности (density functional theory, DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP и базисного набора def2-SV(P). Проводили полную оптимизацию геометрии рассчитываемых молекул. Коррекцию суперпозиции базисного набора проводили методом Бойса–Бернарди [35]. Для учета дисперсионного взаимодействия мы использовали эмпирическую поправку Grimme с функцией демпфирования

Бекке–Джонсона DFT-D3(BJ) [36]. Величину переноса заряда с донора на акцептор в силу нейтральности исходных молекул донора и акцептора оценивали с помощью суммарных зарядов на атомах донора в составе комплекса в основном (q , \bar{e}) и первом возбужденном (q^* , \bar{e}) состояниях, рассчитанных с использованием анализа естественных заселенностей (Natural Populations Analysis, NPA) [37] методом TDDFT. Рассчитаны энергии образования комплексов с переносом заряда: $\Delta E_f = E_{\text{tot}}^{\text{КПЗ}} - (E_{\text{tot}}^{\text{A}} + E_{\text{tot}}^{\text{D}})$ (кДж/моль), где $E_{\text{tot}}^{\text{КПЗ}}$, $E_{\text{tot}}^{\text{A}}$ и $E_{\text{tot}}^{\text{D}}$ – соответственно полные энергии комплексов с переносом заряда, акцепторов и донора; средние расстояния (R , Å) между плоскостями А и D в комплексах с переносом заряда; энергии НСМО и ВЗМО ($E_{\text{НСМО}}$, $E_{\text{ВЗМО}}$, эВ) для донора, акцепторов и комплексов с переносом заряда; разности энергий НСМО акцептора и ВЗМО донора ($\Delta E_{\text{МО}}$, эВ) и разности энергий НСМО и ВЗМО в комплексе ($\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$, эВ); длины волн λ (нм), соответствующие $\Delta E_{\text{МО}}^{\text{КПЗ}}$. Все вычисления проводили средствами программного комплекса Firefly 8.20 [38].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Линко Роман Владиславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6298-4733>

Рябов Михаил Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5540-5281>

Хрусталеv Виктор Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства Российского университета дружбы народов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mulliken R.S., Person W.B. *Molecular Complexes*. New York: Wiley-Interscience, 1969. 498 p. doi 10.1016/0022-2860(71)87071-0
- Goetz K.P., Vermeulen D., Payne M.E., Kloc C., McNeil L.E., Jurchescu O.D. // *J. Mater. Chem. C*. 2014. Vol. 2. N 17. P. 3065. doi 10.1039/C3TC32062F
- Coleman L.B., Cohen M.J., Sandman D.J., Yamagishi F.G., Garito A.F., Heege A.J. // *Solid State Commun.* 1973. Vol. 12. N 11. P. 1125. doi 10.1016/0038-1098(73)90127-0
- Wosnitzer J. // *J. Low Temp. Phys.* 2007. Vol. 146. P. 641. doi 10.1007/s10909-006-9282-9
- Korshak Yu.V., Medvedeva T.V., Ovchinnikov A.A., Spector V.N. // *Nature*. 1987. Vol. 326. P. 370. doi 10.1038/326370a0
- Menard E., Podzorov V., Hur S.-H., Gaur A., Gershenson M.E., Rogers J.A. // *Adv. Mater.* 2004. Vol. 16. P. 2097. doi 10.1002/adma.200401017
- Mukherjee B., Mukherjee M. // *Langmuir*. 2011. Vol. 27. P. 11246. doi 10.1021/la201780c
- Otero R., Gallego J.M., Vasquez de Parga A.L., Martin N., Miranda R. // *Adv. Mater.* 2011. Vol. 23. P. 5148. doi 10.1002/adma.201102022
- Suzuki A., Ohtsuki T., Oku T., Akiyama T. // *Mater. Sci. Eng. B*. 2012. Vol. 177. P. 877. doi 10.1016/j.mseb.2012.03.052
- Shiraishi M., Ikoma T. // *Physica (E)*. 2011. Vol. 43. N 7. P. 1295. doi 10.1016/j.physe.2011.02.010
- Стародуб В.А., Стародуб Т.Н. // *Усп. хим.* 2014. Т. 83. № 5. С. 391; Starodub V.A., Starodub T.N. // *Russ. Chem. Rev.* 2014. Vol. 83. N 5. P. 391. doi 10.1070/RC2014v083n05ABEH004299
- Hu P., Du K., Wei F., Jiang H., Kloc C. // *Cryst. Growth Des.* 2016. Vol. 16. N 5. P. 3019. doi 10.1021/acs.cgd.5b01675
- Singh M., Chopra D. // *Cryst. Growth Des.* 2018. Vol. 18. N 11. P. 6670. doi 10.1021/acs.cgd.8b00918
- Averkiev B., Isaac R., Jucov E.V., Khrustalev V.N., Kloc C., McNeil L.E., Timofeeva T.V. // *Cryst. Growth Des.* 2018. Vol. 18. N 7. P. 4095. doi 10.1021/acs.cgd.8b00501
- Saito G., Murata T. // *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2008. Vol. 366. P. 139. doi 10.1098/rsta.2007.2146
- Yee N., Dadvand A., Hamzehpoor E., Titi H.M., Perepichka D.F. // *Cryst. Growth Des.* 2021. Vol. 21. P. 2609. Doi 10.1021/acs.cgd.1c00309
- Hoegl H., Barchietto G., Tar D. // *Photochem. Photobiol.* 1972. Vol. 16. P. 335. doi 10.1111/j.1751-1097.1972.tb06303.x
- Perepichka I.F., Mysyk D.D., Sokolov N.I. // *Synth. Metals*. 1999. Vol. 101. P. 9. doi 10.1016/S0379-6779(98)00630-4
- Browning Ch., Hudson J.M., Reinheimer E.W., Kuo F.-L., McDougald R.N.Jr., Rabaâ H., Pan H., Bacsá J., Wang X., Dunbar K.R., Shepherd N.D., Omary M.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 16185. doi 10.1021/ja506583k

20. Bakulin A.A., Martyanov D., Paraschuk D.Yu., van Loosdrecht H.M.P., Pshenichnikov M.S. // *Chemical Physics Letters*. 2009. Vol.482. P. 99. doi 10.1016/j.cplett.2009.09.052
21. Parashchuk O.D., Bruevich V.V., Paraschuk D.Yu. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010. Vol. 12. P. 6021. doi 10.1039/b927324g
22. Линко Р.В., Рябов М.А., Страшнов П.В., Полянская Н.А., Давыдов В.В., Дороватовский П.В., Линько И.В., Хрусталеv В.Н. // *ЖСХ*. 2021. Т. 62. С. 141. doi 10.26902/JSC_id66742; Linko R.V., Ryabov M.A., Strashnov P.V., Polyanskaya N.A., Davydov V.V., Dorovatovskii P.V., Lin'ko I.V., Khrustalev V.N. // *J. Struct. Chem.* 2021. Vol. 62. P. 137. doi 10.1134/S0022476621010169
23. Linko R., Ryabov M., Strashnov P., Dorovatovskii P., Khrustalev V., Davydov V. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 21. P. 6391. doi 10.3390/molecules26216391
24. Линко Р.В., Рябов М.А., Давыдов В.В., Хрусталеv В.Н. // *ЖСХ*. 2022. Т. 63. № 11. 101104. doi 10.26902/JSC_id101104; Linko R.V., Ryabov M.A., Davydov V.V., Khrustalev V.N. // *J. Struct. Chem.* 2022. Vol. 63. P. 1758-1769. doi 10.1134/S0022476622110051
25. Линко Р.В., Рябов М.А., Давыдов В.В., Хрусталеv В.Н. // *ЖСХ*. 2023. Т. 64. № 8. 114432. doi 10.26902/JSC_id114432 (в печати)
26. Hu P., Wang Sh., Chaturvedi A., Wei F., Zhu X., Zhang X., Li R., Li Y., Jiang H., Long Y., Kloc Ch. // *Cryst. Growth Des.* 2018. Vol. 18. P. 1776. doi 10.1021/acs.cgd.7b01669
27. Гридунова Г.В., Шкловер В.Е., Стручков Ю.Т., Сидоренко Е.Н., Андриевский А.М., Ежкова З.И., Дюмаев К.М. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1986. № 6. С. 1284; Gridunova G.V., Shklover V.E., Struchkov Yu.T., Sidorenko E.N., Andrievskii A.M., Ezhkova Z.I., Dyumaev K.M. // *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.* 1986. Vol. 35. N 6. P. 1163. doi 10.1007/BF00956588
28. Jiang W., Ma X., Liu D., Zhao G., Tian W., Sun Y. // *Dyes and Pigments*. 2021. Vol. 193. Article no. 109519. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109519
29. Kato S., Maezawa M., Hirano S., Ishigaku S. // *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi.* 1957. Vol. 15. N 1. P. 29; C. A. 1958. Vol. 51. P. 10462. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.15.29>
30. Mukherjee T.K. // *J. Phys. Chem.* 1967. Vol. 71. N 7. P. 2277. doi 10.1021/j100866a04818
31. Андриевский А.М., Линко Р.В., Грачев М.К. // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49. № 7. С. 1041; Andrievskii A.M., Linko R.V., Grachev M.K. // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 7. P. 1025. doi 10.1134/S1070428013070117
32. Bruker, SAINT, Bruker AXS Inc.: Madison, WI, 2013.
33. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. // *J. Appl. Cryst.* 2015. Vol. 48. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
34. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
35. Boys S.F., Bernardi F. // *Mol. Phys.* 1970. Vol. 19. N 4. P. 553. doi 10.1080/00268977000101561
36. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
37. Glendening E.D., Badenhoop J.K., Reed A.E., Carpenter J.E., Bohmann J.A., Morales C.M., Weinhold F. NBO 5.G. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, WI, 2004.
38. Granovsky A.A. Firefly version 8.20. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.

Charge Transfer Complexes of Nitroderivatives of 9,10-Phenanthrenequinone with 9-Methyl-9H-carbazole: Quantum Chemical Simulation, X-Ray Diffraction Study

R. V. Linko^{a,*}, M. A. Ryabov^a, V. V. Davydov^a, V. N. Khrustalev^{a,b}

^a RUDN University, Moscow, 117198 Russia

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

*e-mail: linko-rv@rudn.ru

Received June 15, 2023; revised July 7, 2023; accepted July 7, 2023

Within the framework of the density functional theory approximation, quantum-chemical calculations were performed and data on the structure and properties of charge-transfer complexes of 9,10-phenanthrenequinone nitro derivatives with 9-methyl-9H-carbazole were obtained. The formation energies of complexes, the average distances between the donor and acceptor planes, and the values of charge transfer from the donor to the acceptor have been calculated. The crystal and molecular structure of the complex of 2,4,7-trinitro-9,10-phenanthrenequinone with 9-methyl-9H-carbazole ($C_{14}H_5N_3O_8 \cdot C_{13}H_{11}N$) was determined by X-ray diffraction analysis. In the crystal of the complex, the donor and acceptor molecules form parallel stacks of the $\{-D-A-D-A-\}_\infty$ mixed type with average interplanar distances of 3.29 and 3.35 Å. Each acceptor molecule forms intermolecular hydrogen bonds $C-H \cdots O$ 2.42–2.69 Å.

Keywords: 2,4,7-trinitro-9,10-phenanthrenequinone, 9-methyl-9H-carbazole, charge-transfer complexes, quantum chemical calculations, single crystal X-ray diffraction

2,3,5,6-ТЕТРАМЕТИЛ-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-ДИАЗА-1,4-ДИФОСФАПЕНТАЛЕН И ЕГО 1,4-ДИХЛОПРОИЗВОДНОЕ: СПЕЦИФИКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

© 2023 г. В. В. Сушев¹, А. В. Христолюбова¹, Н. В. Золотарева¹, М. Д. Гришин¹, Ю. С. Панова¹, Р. В. Румянцев¹, Г. К. Фукин¹, А. Н. Корнев^{1,*}

¹ Институт металлоорганической химии имени Г. А. Разуваева Российской академии наук, ул. Троицина 49, Нижний Новгород, 603137 Россия
*e-mail: akornev@iomc.ras.ru

Поступило в редакцию 29 мая 2023 г.

После доработки 12 июля 2023 г.

Принято к печати 17 июля 2023 г.

Взаимодействие азина бутанона-2 с трихлоридом фосфора в тетрагидрофуране или хлористом метилене дает смесь изомерных дихлоридов диазидифосфапенталенов. Проведение реакции без растворителя приводит к 1,4-дихлор-2,3,5,6-тетраметил-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфапенталену (DDPCl₂) (32%) и продукту расщепления гетеропенталенового каркаса – 4,5-диметил-2*H*-1,2,3-диазафосфол-1-ийхлориду (29%), в то время как в ацетонитриле единственным продуктом реакции является дихлорид DDPCl₂ (60%). Восстановление последнего порошком марганца в тетрагидрофуране приводит к образованию 2,3,5,6-тетраметил-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфапенталена с выходом 57%.

Ключевые слова: диазидифосфапенталены, кетазины, диазафосфолы, циклическая вольтамперометрия, топология электронной плотности

DOI: 10.31857/S0044460X23080097, **EDN:** IYBWZG

3*a*,6*a*-Диаза-1,4-дифосфапенталены (DDP) принадлежат к особому классу фосфорорганических гетероциклов, демонстрирующих дуализм химических свойств, что связано с их необычным электронным строением. DDP фактически являются стабилизированными формами синглетных фосфиниденов [1, 2], находящихся в равновесии с их 10*πe*-ароматическими формами (схема 1).

Каждая форма имеет отличительные черты реакционной способности. Фосфиниденовая форма проявляет себя в реакциях олигомеризации [1], комплексообразования с солями металлов и кислотами Льюиса [3, 4], окислительного присоединения [5–8], образования аддуктов с карбенами [9, 10]. Для гетероароматической 10*πe*-формы характерными реакциями являются образование

π-комплексов с органическими *π*-акцепторами [11, 12], реакции циклоприсоединения [13], каркасные перегруппировки [14]. Разнообразие химических свойств диазидифосфапенталенов и возможность их использования в качестве строительных

Схема 1.

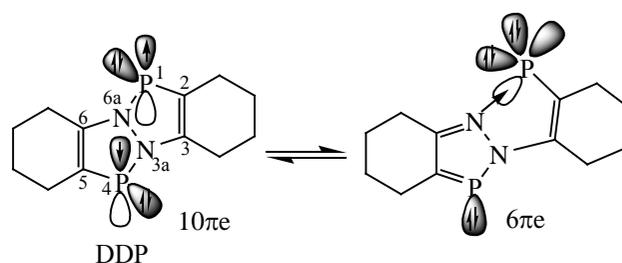
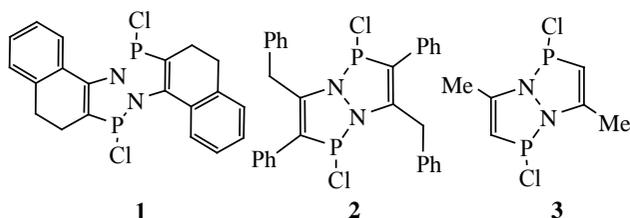


Схема 2.

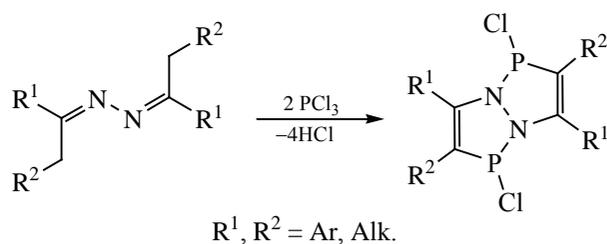


блоков для создания материалов молекулярной электроники делает актуальным расширение списка доступных DDP, тем более что незначительные вариации в периферическом окружении, как нами было замечено, могут вызывать существенные изменения донорной активности и химических свойств. В качестве примера можно привести дихлориды DDP **1** и **2**, потенциалы восстановления которых существенно различаются [15] (E_p^f –0.42 и –1.43 В соответственно), или дихлорпроизводное **3**, растворы которого осмолняются при комнатной температуре, в то время как аналоги **1** и **2** термически весьма устойчивы (схема 2).

Целью настоящей работы является синтез перметилированного 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфапенталена, анализ кристаллической структуры целевого соединения и промежуточных продуктов, изучение их окислительно-восстановительных свойств.

На сегодняшний день единственным методом синтеза производных 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфапенталенов остается реакция азинов с тригалогенидами фосфора [15]. Главным критерием для выбора азина является наличие в нем активной α -CH₂-группы, способной к замещению протонов (схема 3).

Схема 3.



Следует отметить, что наличие в азине неэквивалентных α -CH₂-групп может привести к образованию сразу нескольких изомерных продуктов (схема 4). Первые эксперименты показали, что проведение реакции азина бутанона-2 с трихлоридом фосфора в хлористом метиле, действительно, приводит к смеси изомеров. В спектре ЯМР ³¹P{¹H} реакционной смеси наблюдается набор синглетов в области 108–113 м. д., характерной для дихлоридов DDP [15]. Попытки выделить из образовавшегося масла индивидуальные продукты оказались безуспешными.

В качестве альтернативного метода синтеза дихлоридов DDP мы ряде случаев использовали реакцию азина с PCl₃ без растворителя. Этот метод дает, как правило, невысокие выходы дигалогенидов DDP, поскольку приводит к частичному разрушению гетеропенталенового каркаса [16]. Следуя общей методике, азин бутанона-2 смешивали с небольшим избытком трихлорида фосфора и реакционную смесь нагревали при 80°C до окончания выделения хлористого водорода. Оставшуюся после нагревания массу обрабатывали ацетонитрилом. Из маточного раствора нам удалось выделить искомым дихлорид **4** с выходом 32%; в остатке был обнаружен продукт разрушения гетеропента-

Схема 4.

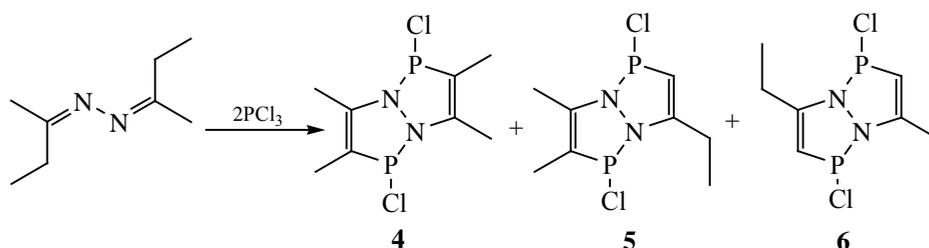
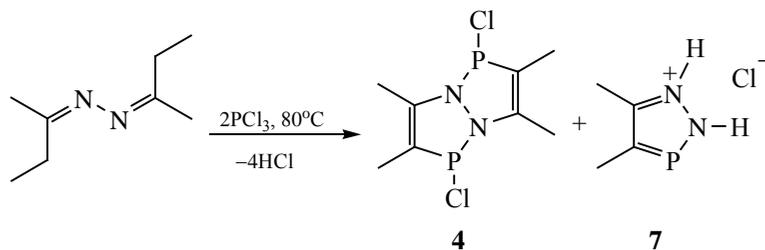


Схема 5.



ленового каркаса – гидрохлорид диазафосфола **7** (схема 5).

Соединения **4** и **7** были выделены в виде монокристаллов, что позволило исследовать их строение методом РСА. Молекулярная структура дихлорида **4** представлена на рис. 1. Основные кристаллографические характеристики и пара-

метры рентгеноструктурного эксперимента для соединений **4**, **7** и **8** приведены в табл. 1. Как и подавляющее большинство родственных DDP-дигалогенидов [15], соединение **4** кристаллизуется в виде *транс*-изомера. Гетеропенталеновый каркас незначительно искажен. Среднее отклонение атомов от усредненной плоскости составляет 0.042 Å,

Таблица 1. Основные кристаллографические характеристики и параметры рентгеноструктурного эксперимента для соединений **4**, **7** и **8**

Комплекс	4	7	8
Брутто-формула	C ₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ P ₂	C ₄ H ₈ ClN ₂ P	C ₈ H ₁₂ N ₂ P ₂
<i>M</i>	269.04	150.54	198.14
Сингония	Триклинная	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>m</i>
<i>a</i> , Å	5.2313(4)	7.0502(7)	9.5179(7)
<i>b</i> , Å	7.7691(6)	13.8954(13)	6.9596(5)
<i>c</i> , Å	8.1046(6)	7.0733(7)	7.5725(6)
α, град	90.429(2)	90	90
β, град	107.618(2)	94.941(3)	105.454(3)
γ, град	105.975(2)	90	90
<i>V</i> , Å ³	300.33(4)	690.36(12)	483.47(6)
<i>Z</i>	1	4	2
<i>d</i> _{выч} , мг/см ³	1.487	1.448	1.361
μ, мм ⁻¹	0.771	0.683	0.397
Размер кристалла, мм	0.46 × 0.29 × 0.20	0.32 × 0.20 × 0.13	0.42 × 0.21 × 0.17
<i>F</i> (000)	138	312	208
θ, град	2.650–30.082	2.932–29.568	2.791–32.368
Число отражений собранных/независимых	7195/1768	22950/1928	3347/930
<i>R</i> _{int}	0.0515	0.0627	0.0228
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0242	0.0482	0.0267
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0697	0.1132	0.0630
<i>R</i> ₁ [по всем данным]	0.0328	0.0541	0.0300
<i>wR</i> ₂ [по всем данным]	0.0621	0.1163	0.0646
<i>S</i>	1.088	1.133	1.125
Остаточная электронная плотность (max/min), e/Å ³	0.357/–0.309	0.806/–0.532	0.353/–0.319

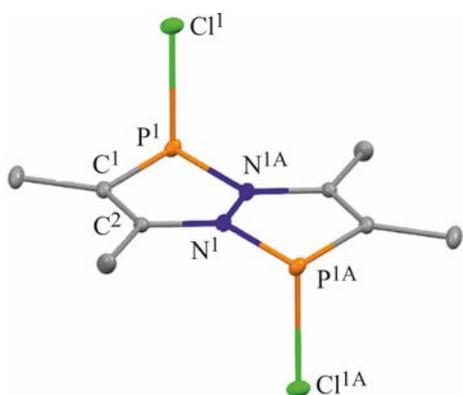


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **4** в кристалле. Тепловые эллипсоиды приведены с 50%-ной вероятностью. Атомы водорода опущены для ясности. Операция симметрии, используемая для генерации эквивалентных атомов в комплексе **4** (A): $-x+1, -y+1, -z+1$. Избранные длины связей (Å) и углы (град): P¹–N^{1A} 1.6939(10), P¹–C¹ 1.7971(12), P¹–Cl¹ 2.1837(4), N¹–N^{1A} 1.4055(17), N¹–C² 1.3946(14), C¹–C² 1.3526(15); C¹P¹N^{1A} 88.19(5), C¹P¹Cl¹ 98.70(4), N^{1A}P¹Cl¹ 104.29(4), N^{1A}N¹P^{1A} 114.73(9), C²N¹P^{1A} 133.70(7), C²N¹N^{1A} 110.01(11).

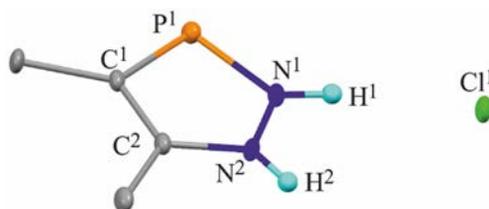


Рис. 2. Общий вид молекулы соединения **7** в кристалле. Тепловые эллипсоиды приведены с 30%-ной вероятностью. Атомы водорода, за исключением H¹ и H², не приведены для ясности. Избранные длины связей (Å) и углы (град): P¹–N¹ 1.670(2), P¹–C¹ 1.730(2), N¹–N² 1.337(3), N¹–H¹ 0.84(4), N²–C² 1.339(3), N²–H² 0.85(3), C¹–C² 1.393(3); N¹P¹C¹ 89.84(10), N²N¹P¹ 114.00(14), N¹N²C² 113.66(19).

а наибольшее (у атомов азота) достигает 0.075 Å. Связи углерод–углерод в цикле имеют характер двойных [1.3526(15) Å]. Метильные заместители при двойных связях образуют торсионный угол 3.6°. Основные геометрические характеристики в соединении **4** находятся в согласии с таковыми у родственных дихлорпроизводных [15].

Побочный продукт реакции – гидрохлорид 4,5-диметил-1,2,3-диазафосфола **7** – выделен с выходом 29% в виде бесцветных кристаллов. По данным РСА, диазафосфольный цикл в соединении **7** плоский (рис. 2); отклонение атомов от усредненной плоскости не превышает 0.005 Å. Распределение длин связей в диазафосфольном цикле соответствует ароматическому состоянию. Молекулы в кристалле **7** формируют бесконечные стопки (рис. 3). Расстояние между центрами ароматических колец в стопке составляет 3.57 Å, что свидетельствует о наличии межмолекулярного $\pi \cdots \pi$ -взаимодействия [17]. Хлорид-ионы «сшивают» соседние стопки за счет водородных связей NH \cdots Cl \cdots NH [2.20(3) и 2.23(4) Å]. Отметим, что оба этих расстояния существенно короче грани-

цы (2.67 Å), разделяющей укороченные (ван-дер-ваальсовы) и сокращенные контакты. Сокращенные контакты, как правило, свидетельствуют о наличии специфических взаимодействий, которые значительно сильнее обычных ван-дер-ваальсовых, заметно влияют на структуру и свойства молекулярных кристаллов [18].

Для выяснения природы взаимодействия молекул **7** в кристалле мы использовали экспериментально-теоретическую топологию электронной плотности в рамках теории Р. Бейдера [19]. Для этого был применен подход, основанный на асферическом рассеивающем факторе независимой области ячейки [20, 21]. Как видно, на экспериментально-теоретическом молекулярном графе в стопке молекул **7** реализуются не только взаимодействия между атомами формирующими π -систему (C¹ и N²), но и между атомами хлора и водорода (рис. 4).

Согласно корреляции Эспинозы–Моллинса–Лекомта [22], энергия взаимодействий между соседними молекулами соединения **7** в стопке составляет 2.5 ккал/моль. Вследствие малой кривизны

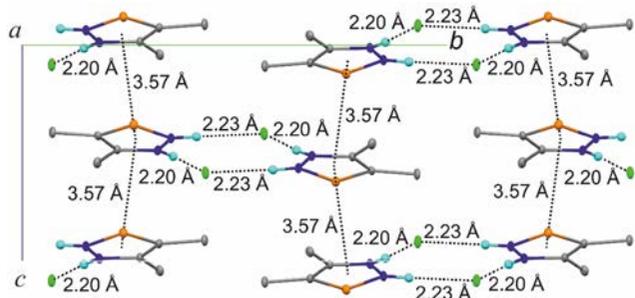


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **7**. Атомы водорода, не принимающие участие в межмолекулярных $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ взаимодействиях, не приведены для ясности.

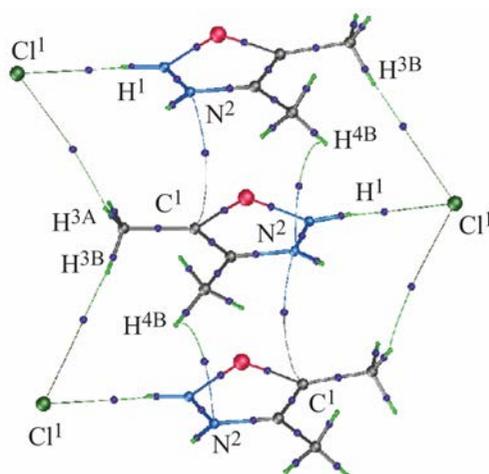


Рис. 4. Экспериментально-теоретический молекулярный граф фрагмента кристаллической упаковки соединения **7**. Приведены только критические точки (3, -1).

электронной плотности при реализации $\pi\cdots\pi$ -взаимодействий практически невозможно найти все «ожидаемые» критические точки (3, -1) и связевые пути соответствующие этим взаимодействиям. На рис. 5 представлен экспериментально-теоретический молекулярный граф, соответствующий реализации взаимодействий $\text{NH}\cdots\text{Cl}\cdots\text{HN}$ между стопками. Энергия четырех взаимодействий $\text{H}\cdots\text{Cl}$ составляет 20.1 ккал/моль. По-видимому, именно эти взаимодействия объединяют молекулы гидрохлорида 4,5-диметил-1,2,3-диазафосфола в димерные пары в растворе, из которых формируется стопочный мотив упаковки в кристалле. Заряд на атоме хлора в молекуле **7** составляет $-0.3e$, а органическая часть соединения заряжена положительно ($0.3e$).

Строение соединений **4** и **7** было подтверждено данными спектроскопии ЯМР. В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ дихлорида **4** при комнатной температуре наблюдается синглет (111.7 м. д.), переходящий в два синглета при 228 К, что объясняется торможением инверсии конфигурации атомов фосфора при понижении температуры. У ранее исследованных дихлоридов DDP в ТГФ при комнатной температуре наблюдались два сигнала, соответствующих *цис*- и *транс*-изомерам, различающимся положением атомов хлора относительно плоскости гетеропенталенового каркаса [15]. В спектре ЯМР ^1H метильные группы при двойной связи проявляются в виде синглета при 2.30 м. д. (CH_3CN) и мультиплета при 2.04 м. д. (CH_3CP), вызванного сложным спин-спиновым взаимодействием вви-

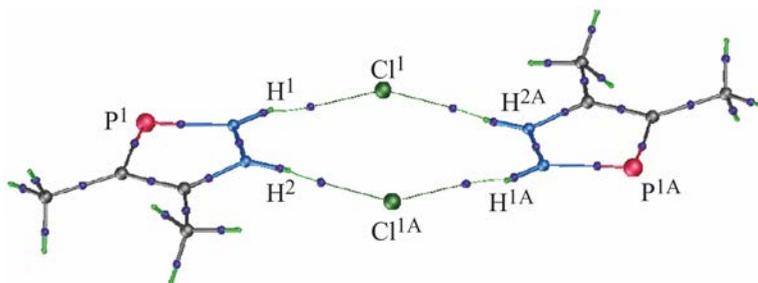


Рис. 5. Экспериментально-теоретический молекулярный граф, визуализирующий $\text{H}\cdots\text{Cl}$ взаимодействия между соседними стопками молекул **7**. Приведены только критические точки (3, -1). Индексом «А» отмечена молекула из соседней стопки.

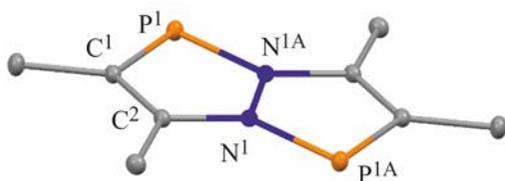


Рис. 6. Общий вид молекулы соединения **8** в кристалле. Тепловые эллипсоиды приведены с 30%-ной вероятностью. Избранные длины связей (Å) и углы (град): P¹–N^{1A} 1.7258(11), P¹–C¹ 1.7563(12), N¹–N^{1A} 1.3738(19), N¹–C² 1.3832(15), C¹–C² 1.3752(18); N^{1A}P¹C¹ 88.29(5), N^{1A}N¹C² 111.83(12), N^{1A}N¹P^{1A} 114.38(10), C²N¹P^{1A} 133.79(9).

ду магнитной неэквивалентности атомов фосфора [15]. Мультиплет при 2.04 м. д. переходит в синглет в спектре ЯМР $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$. В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединения **7** регистрируется синглет при 212.8 м. д. в низкопольной области, характерной для диазафосфолов. Метильные группы проявляются в спектре ЯМР ^1H в виде дублетов при 2.62 и 2.37 м. д. с J_{HP} 1.8 и 13.1 Гц соответственно.

Отсутствие изомерных дихлоридов **5** и **6** при нагревании азина бутанона-2 с трихлоридом фосфора (схема 4) можно объяснить их неустойчивостью и превращением в условиях реакции. Мы полагаем, что эта неустойчивость связана с наличием реакционноспособной СН-группы в гетеропенталеновом каркасе (напомним, что дихлорид DDP **3**, имеющий СН-группу рядом с атомом фосфора, выделен при температуре $<0^\circ\text{C}$, а его растворы дают смолообразные продукты уже при комнатной температуре).

В результате поиска оптимальных условий синтеза перметилированного дихлорида DDP **4** мы обнаружили наиболее эффективный способ. Азин

бутанона-2 смешивали с трихлоридом фосфора (~ 1:2) без растворителя; к образовавшейся желтой массе добавляли ацетонитрил, и после перемешивания удаляли в вакууме. Эту операцию повторяли дважды. Ацетонитрил в данном случае выступает в качестве акцептора HCl, который уходит вместе с удалением растворителя в вакууме или при декантации. Известно, что ацетонитрил легко дает аддукты с безводными HCl и HBr. В случае HBr такой аддукт $[\text{H}_2\text{N}=\text{C}(\text{Me})\text{NHC}(\text{Me})\text{Br}_2]\text{Br}$ зафиксирован в кристаллическом виде [23]. После перекристаллизации выход **4** составил 61%. В данных условиях мы не фиксировали образования побочных продуктов **5**, **6**, или **7**. Значительное увеличение выхода соединения **4** в данном случае и отсутствие побочных продуктов могут свидетельствовать об обратимости реакции азина с PCl_3 .

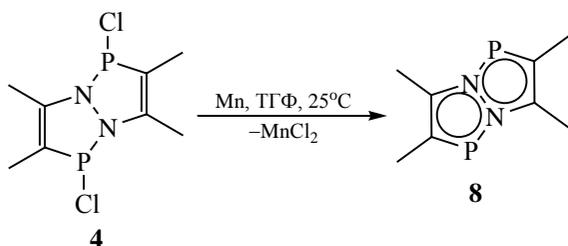
Синтез перметилированного 1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфепенталена **8** осуществляли восстановлением дихлорида **4** порошкообразным марганцем в тетрагидрофуране (схема 6). Оранжевые кристаллы соединения **8** были выделены с выходом 57%. Восстановление металлическим магнием также возможно, однако реакция не заканчивается на образовании соединения **8** и может давать побочные неидентифицированные продукты.

В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ DDP **8** наблюдается синглет при 180.0 м. д. в области, характерной для диазадифосфепенталенов [15]. Спектр ЯМР ^1H содержит две группы протонов, одна из которых принадлежит ближайшей к атому фосфора метильной группе (дублет при 2.06 м. д., $^3J_{\text{HP}}$ 12.9 Гц). Протоны второй метильной группы регистрируются уширенным синглетом при 1.93 м. д.

Электронный спектр поглощения соединения **8** содержит длинноволновую полосу при 431 нм, в то время как у родственного дихлорида **4** λ_{max} наблюдается при 357 нм. О термической устойчивости соединения **8** можно судить по кривой ДСК, демонстрирующей узкий эндотермический пик плавления при 155°C с последующим разложением.

Согласно данным РСА (рис. 6) centrosymmetric молекула **8** имеет плоский гетеропенталеновый каркас, длины связей в котором отвечают ароматической природе полученного диазадифосфепенталена, и сравнимы с таковыми у ранее полученных 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфепенталенов

Схема 6.



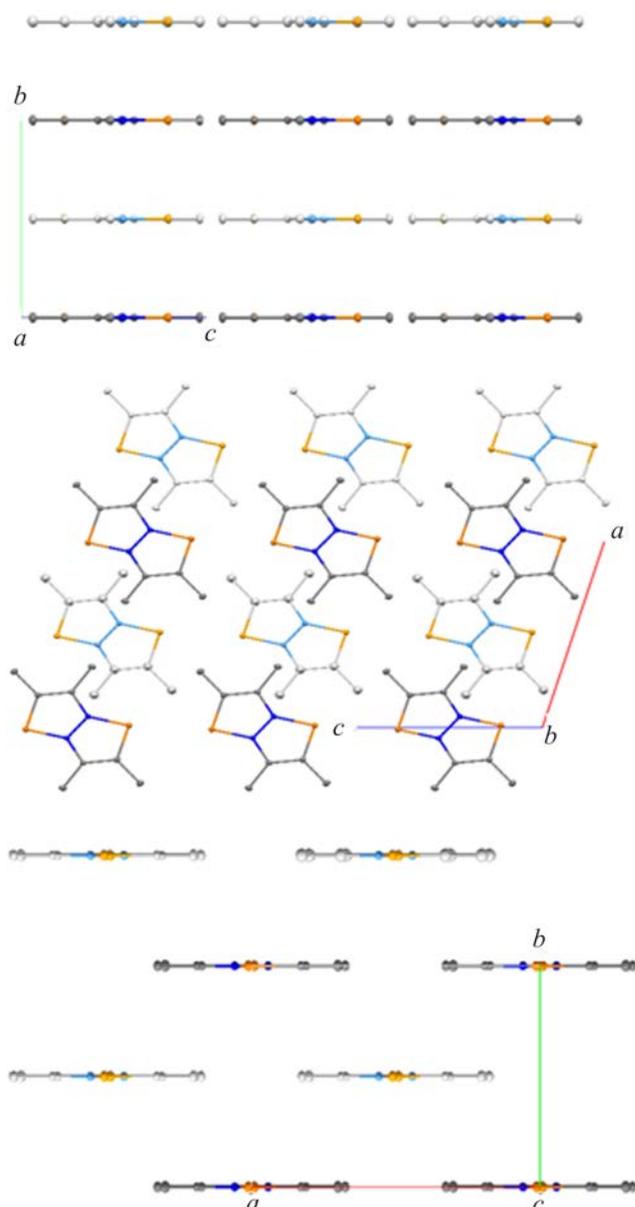


Рис. 7. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **8** в трех проекциях. Атомы водорода не приведены для ясности. Молекулы нечетных и четных слоев приведены в светлом и темном оттенках соответственно.

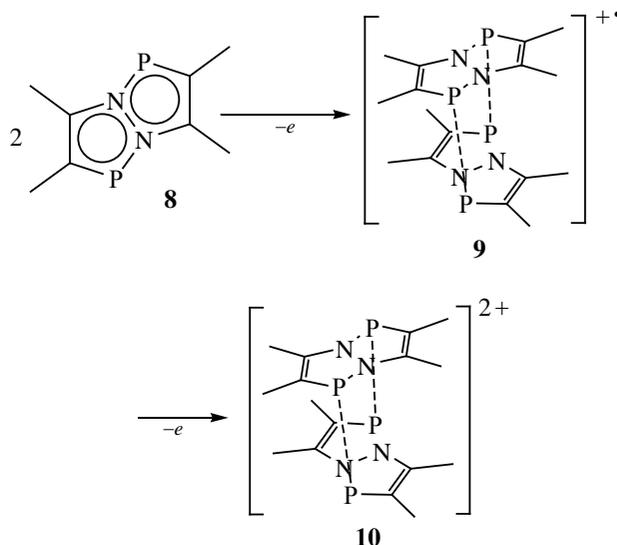
[15]. Атомы углерода метильных заместителей лежат в плоскости DDP-каркаса. В кристалле молекулы **8** располагаются слоями с короткими контактами P...P [3.3731(7) Å] между молекулами в слое (рис. 7). Расстояние между слоями (параллельными плоскостями) составляет 3.48 Å. Такое значение подходит для реализации межмолекулярного $\pi \cdots \pi$ -взаимодействия [17]. Однако молекулы в

соседних слоях смещены друг относительно друга таким образом, что расстояния между центрами гетероциклов (>5.5 Å) значительно превышают геометрический критерий существования такого взаимодействия (3.8 Å) [17].

Для соединений **4** и **8** были определены окислительно-восстановительные потенциалы методом циклической вольтамперометрии в ДМФА (рис. 8). В целом, внешний вид полученных кривых ЦВА схож с ранее представленными данными для диазидифосфепенталенов и их дихлоропроизводных [15]. Из рисунка видно, что DDP **8** очень легко окисляется (0.10 В). Два последующих пика окисления (1.00 и 1.48 В), очевидно, соответствуют катионным формам **9** и **10**, образующимся при стабилизации первичного катион-радикала второй молекулой DDP **9** и дальнейшим его окислением (схема 7). Как нам удалось выяснить, диазидифосфепенталены склонны к образованию двухпалубных структур дикаationного типа, представляющих собой ароматическую 18-электронную π -систему [24].

Окисление дихлорида **4** протекает при потенциале 1.35 В. Первый пик окисления при 0.06 В мы относим не к дихлориду, а к свободному DDP **8**, образующемуся при диспропорционировании дихлорида в донорном растворителе – диметил-

Схема 7.



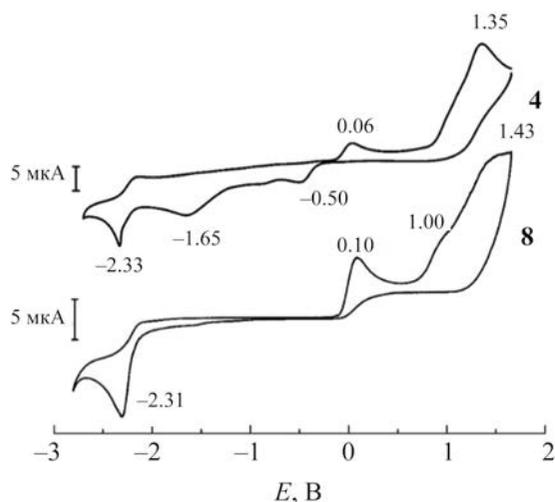


Рис. 8. Циклическая вольтамперометрия соединений **4** и **8** в ДМФА, ν 100 мВ/с (5мМ., электролит 0.1 М. ТВАРФ₆, потенциалы приведены относительно Ag/AgCl).

формами. Подобные закономерности мы наблюдали ранее для других дихлоридов [15]. В хлористом метиле или ацетонитриле процесс диспропорционирования не протекает, и «лишних» пиков на анодной ветке не наблюдается.

Картина восстановления дихлорида **4** также не отличается простотой. С уверенностью можно сказать, что восстановление соединения **4** наблюдается при потенциале -1.65 В, типичном для дихлоридов DDP [15]. Последующий пик восстановления при -2.33 В соответствует восстановлению свободного DDP **8** и совпадает с пиком кривой ЦВА при восстановлении чистого образца **8**. Первый пик восстановления дихлорида **4** при -0.5 В предположительно можно отнести ко второму продукту, образуемому при его диспропорционировании в диметилформамиде. Ранее нами было продемонстрировано, что *n*-донорные молекулы могут эффективно стабилизировать высокий положительный заряд на атомах фосфора гетеропенталенового каркаса [25]. При проведении электрохимического окисления в диметилформамиде такое действие может оказывать сам растворитель: $>P^+ + Me_2NC(O)H \rightarrow >POCH=NMe_2^+$.

В результате проведенной работы нами получены и полностью охарактеризованы перметилированный 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфепентален, его

1,4-дихлорпроизводное и гидрохлорид 4,5-диметил-2*H*-1,2,3-диазафосфола. Кристаллическая структура последнего дополнительно изучена с использованием экспериментально-теоретической топологии электронной плотности в рамках теории Р. Бейдера. В кристалле гидрохлорида 4,5-диметил-2*H*-1,2,3-диазафосфола наблюдаются межмолекулярные π -взаимодействия в стопке, оцененные в 2.5 ккал/моль, а также водородные связи $NH \cdots Cl \cdots HN$ между стопками, оцененные в ~ 5 ккал/моль на каждое взаимодействие $H \cdots Cl$. Для 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфепенталена и его 1,4-дихлорпроизводного определены окислительно-восстановительные потенциалы методом ЦВА. Показано, что полученный 3*a*,6*a*-диаза-1,4-дифосфепентален имеет низкий потенциал пика окисления (0.10 В), что свидетельствует о его высокой донорной способности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезы соединений проводили в условиях вакуума и атмосфере высокочистого аргона. Тетрагидрофуран очищали кипячением и перегонкой над натрием в присутствии бензофенона (кетил-Na). Хлористый метилен и ацетонитрил перегоняли над P₂O₅. Азин бутан-2-она получали по ранее описанной методике [26].

Спектры ЯМР ¹H, ³¹P, ¹³C регистрировали на приборах Bruker AV300 (300 МГц) и Bruker AV400 (400 МГц). Электронные спектры поглощения были записаны на PerkinElmer Lambda UV-vis-спектрометре. ИК спектры в вазелиновом масле регистрировали на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹. Элементный анализ выполняли с использованием элементного анализатора Elementar vario EL cube, позволяющего определять содержание H, C, N, S. Содержание P определяли по сухому остатку в ходе пиролиза с гравиметрическим окончанием.

Рентгеноструктурное исследование соединений **4**, **7** и **8** проведено на автоматическом дифрактометре Bruker D8 Quest (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, ω - и ϕ -сканирование, λ 0.71073 Å) при 100 К. Экспериментальные наборы интенсивностей были интегрированы с помощью программы SAINT [27]. Программу SADABS [28] использовали для введения поправок на поглощение. Все структуры были решены с ис-

пользованием программы SHELXT [29] и уточнены полноатричным МНК по F_{hkl}^2 с помощью программного пакета SHELXTL [30]. Атомы водорода H^1 и H^2 в соединении **7** и водорода в соединении **8** локализованы объективно из разностного Фурье-синтеза и уточнены в изотропном приближении. Все остальные атомы водорода в соединениях **4** и **7** помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены с использованием модели *наездника*, $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$.

Основные кристаллографические характеристики и параметры рентгеноструктурного эксперимента для соединений **4**, **7** и **8** приведены в табл. 1. Структуры депонированы в Кембриджском банке рентгеноструктурных данных [2266281 (**4**), 2266282 (**7**) и 2266283 (**8**)].

Асферический рассеивающий фактор независимой области ячейки (кристаллический инвариант). Для получения кристаллического инварианта комплекса **7** методом DFT проведен одноточечный расчет (функционал PBE0 [31] с полноэлектронным jorge-DZP базисом для всех атомов [32, 33]) с помощью программы Crystal17 [34]. Программу VESTA (версия 3.5.7) [35] применяли для создания 9097 уникальных индексов Миллера с обратным разрешением $\sin\theta/\lambda = 1.155 \text{ \AA}^{-1}$. На основе рассчитанных в программе CRYSTAL17 структурных амплитуд с использованием программы MoPro [36] получены значения заселенностей сферически-симметричной валентной оболочки (P_{val}) и описывающих ее деформацию мультипольных параметров (P_{lm}) вместе с соответствующими коэффициентами расширения-сжатия (k , k') для каждого из атомов в комплексе **7**. Полученные значения P_{val} , P_{lm} , k и k' использовали (но сами не уточнялись) для уточнения координат атомов и их тепловых параметров по экспериментальным отражениям рутинного набора данных в реальной симметрии комплекса **7**. Топологический анализ экспериментально-теоретической функции распределения электронной плотности проводили с помощью программы WinXPRO [37].

Циклическая вольтамперометрия. Измерения проводили в стандартной трехэлектродной ячейке с помощью потенциостата-гальваностата Corrtest CS300 (Китай) в среде аргона. Рабочий электрод – стеклоуглеродный электрод диаметром 1 мм, вспомогательный электрод – платино-

вая проволока диаметром 0.5 мм, электрод сравнения – Ag/AgCl. Фоновый электролит – 0.1 М. *n*-Bu₄NPF₆ ($\geq 99.0\%$, для электрохимических измерений, Sigma Aldrich). Диметилформамид ($\geq 99.8\%$, безводный, VWR Chemicals) использовался без предварительной очистки, хранился в ампулах в атмосфере сухого аргона. Компенсация потери омического напряжения осуществлялась методом положительной обратной связи, численное значение сопротивления определяли методом прерывания электрохимической цепи.

1,4-Дихлор-2,3,5,6-тетраметил-1H,4H-3a,6a-диаза-1,4-дифосфепентален (4). *a.* К азину бутанона-2 (140 мг, 1.0 ммоль) добавили PCl₃ (275 мг, 2.0 ммоль) при охлаждении льдом. Реакционную смесь нагревали при 80–90°C в течение 2 ч до окончания выделения хлористого водорода. К полученной желтой массе добавили ацетонитрил, смесь интенсивно встряхивали и фильтровали от выпавших бесцветных кристаллов гидрохлорида диазафосфола **7**. Фильтрат концентрировали, выпавшие желтые кристаллы продукта **4** промывали холодным ацетонитрилом, сушили в вакууме. Выход 86 мг (32%). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1591 с, 1324 с, 1186 с, 1006 с, 910 с, 831 с, 655 с, 562 с, 511 с, 452 с. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, TГФ-*d*₈), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.04 м (6H, CH₃, ³J_{HP} 7.6), 2.30 с (6H, CH₃). Спектр ЯМР ¹H{³¹P} (400 МГц, TГФ-*d*₈), δ , м. д.: 2.04 с (6H, CH₃); 2.30 с (6H, CH₃). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, TГФ-*d*₈, 228K): 112.7, 110.8 (298 K: 111.7 уш. с). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232.9 (100) [*M* – Cl]⁺, 198 (80) [*M* – 2Cl]⁺. Найдено, %: С 35.65; Н 4.43; Cl 26.30; N 10.44; P 23.07. С₈H₁₂Cl₂N₂P₂. Вычислено, %: С 35.71; Н 4.50; Cl 26.35; N 10.41; P 23.02.

4,5-Диметил-2H-1,2,3-диазафосфол-1-ийхлорид (7) был получен как побочный продукт при синтезе соединения **4**. Выход 44 мг (29%). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1631 с, 1561 с, 1217 с, 1172 с, 1048 с, 993 с, 913 с, 873 с, 833 с, 778 с, 639 с, 519 с, 464 с. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CD₂Cl₂), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.37 д (3H, CH₃, ³J_{HP} 13.1), 2.62 д (3H, CH₃, ⁴J_{HP} 1.8), 16.30 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹H{³¹P} (300 МГц, CD₂Cl₂), δ , м. д.: 2.37 с (3H, CH₃), 2.62 с (3H, CH₃), 16.30 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ³¹P{¹H} (162 МГц, CD₂Cl₂), δ , м. д. (*J*, Гц): 212.8 с.

Спектр ЯМР ^{31}P (162 МГц, CD_2Cl_2), δ_{P} , м. д. (J , Гц): 212.8 к ($^3J_{\text{HP}}$ 13.1). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 113.13 (100) [$M - 2\text{H} - \text{Cl}$] $^+$. Найдено, %: С 31.86; Н 5.40; Cl 23.51; N 18.56; P 20.62. $\text{C}_4\text{H}_8\text{ClN}_2\text{P}$. Вычислено, %: С 31.91; Н 5.36; Cl 23.55; N 18.61; P 20.57.

б. К азину бутанола-2 (140 мг, 1.0 ммоль) добавляли PCl_3 (275 мг, 2.0 ммоль) при охлаждении льдом. К полученной смеси добавляли ацетонитрил и после растворения продукта растворитель удаляли в вакууме. Операцию повторяли 2 раза. В остатке – дихлорид **4**, выход после перекристаллизации 161 мг (60%).

2,3,5,6-Тетраметил-1Н,4Н-3а,6а-диаза-1,4-дифосфепентален (8). Раствор дихлорида **4** (269 мг, 1.0 ммоль) в 15 мл ТГФ добавляли к прокаленному при 150°C порошку марганца (избыток). Раствор перемешивали в течение 1 ч. Оранжевый раствор фильтровали. ТГФ заменяли на толуол, выпавший осадок MnCl_2 отфильтровали, фильтрат концентрировали и выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. Оранжевые кристаллы продукта **8** промывали холодным толуолом и сушили в вакууме. Выход 113 мг (57%), т. пл. $\sim 124^\circ\text{C}$ (разл.). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1588 с, 1307 сл, 1248 сл, 1213 сл, 1177 ср, 1109 сл, 1062 ср, 973 ср, 887 сл, 866 сл, 792 ср, 665 ср, 627 сл, 496 ср. Электронный спектр (ТГФ), λ_{max} , нм: 431. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, C_6D_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.93 с (3Н, CH_3), 2.06 д (6Н, CH_3 , $^3J_{\text{HP}}$ 12.9). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (101 МГц, C_6D_6), δ , м. д. (J , Гц): 140.3 д (СР, $^1J_{\text{CP}}$ 44.0), 127.0 м (СН), 11.78 д. д (CN_3CN , J 9.6, 1.1), 10.77 д (CN_3CP , J 28.1). Спектр ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (162 МГц, C_6D_6): δ_{P} 180.0 м. д. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 198.0 (100) [M] $^+$. Найдено, %: С 48.44; Н 6.13; N 14.19; P 31.31. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{P}_2$. Вычислено, %: С 48.49; Н 6.10; N 14.14; P 31.26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Христоролюбова Александра Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3555-1841>

Панова Юлия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-252X>

Золотарева Наталья Вадимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3209-2929>

Гришин Матвей Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5190-1552>

Румянцев Роман Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-3806>

Фукин Георгий Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1184-5418>

Корнев Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6054-3355>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00400-П) с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования «Аналитический центр ИМХ РАН» (грант «Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием», уникальный идентификатор RF 2296.61321X0017, соглашение № 075-15-2021-670). Исследования топологии экспериментально-теоретической электронной плотности выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 21-13-00336).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kornev A.N., Panova Y.S., Sushev V.V., Dorado Daza D.F., Novikov A.S., Cherkasov A.V., Fukin G.K., Abakumov G.A. // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58. P. 16144. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b02690
2. Kornev A.N., Panova Y.S., Sushev V.V. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2020. Vol. 195. P. 905. doi 10.1080/10426507.2020.1804150
3. Корнев А.Н., Панова Ю.С., Суцев В.В., Гальперин В.Е., Шеянова А.В., Фукин Г.К., Баранов Е.В., Абакумов Г.А. // *Коорд. хим.* 2020. Т. 46. С. 91; Kornev A.N., Panova Y.S., Sushev V.V., Galperin V.E., Sheyanova A.V., Fukin G.K., Baranov E.V., Abakumov G.A. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2020. Vol. 46. P. 98. doi 10.1134/S1070328420020050
4. Panova Yu., Khristolyubova A., Zolotareva N., Sushev V., Galperin V., Rumyantsev R., Fukin G., Kornev A. // *Dalton Trans.* 2021. Vol. 50. P. 5890. doi 10.1039/d1dt00747e
5. Корнев А.Н., Суцев В.В., Куреева В.В., Гальперин В.Е., Золотарева Н.В., Черкасов А.В., Абакумов Г.А. // *Докл. АН.* 2015. Т. 462. С. 550; Kornev A.N., Sushchev V.V., Kireeva V.V., Galperin V.E.,

- Zolotareva N.V., Cherkasov A.V., Abakumov G.A.* // Doklady Chem. 2015. Vol. 462. P. 145. doi 10.1134/S0012500815060063
6. *Kornev A.N., Galperin V.E., Sushev V.V., Zolotareva N.V., Baranov E.V., Fukin G.K., Abakumov G.A.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2016. Vol. 22. P. 3629. doi 10.1002/ejic.201600348
 7. *Корнев А.Н., Гальперин В.Е., Сущев В.В., Панова Ю.С., Фукин Г.К., Черкасов А.В., Абакумов Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2016, С. 2658; *Kornev A.N., Galperin V.E., Sushev V.V., Panova Yu.S., Fukin G.K., Cherkasov A.V., Abakumov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 2658. doi 10.1007/s11172-016-1632-4
 8. *Корнев А.Н., Дорадо Даса Д.Ф., Сущев В.В., Панова Ю.С., Гальперин В.Е., Фукин Г.К., Баранов Е.В., Абакумов Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2018. С. 114; *Kornev A.N., Dorado Daza D.F., Sushev V.V., Panova Yu.S., Galperin V.E., Fukin G.K., Baranov E.V., Abakumov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. P. 114. doi 10.1007/s11172-018-2045-3
 9. *Корнев А.Н., Гальперин В.Е., Сущев В.В., Золотарева Н.В., Фукин Г.К., Черкасов А.В., Абакумов Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2016. С. 2425; *Kornev A.N., Galperin V.E., Sushev V.V., Zolotareva N.V., Fukin G.K., Cherkasov A.V., Abakumov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 2425. doi 10.1007/s11172-016-1601-y
 10. *Kornev A.N., Galperin V.E., Panova Y.S., Arapova A.V., Baranov E.V., Fukin G.K., Abakumov G.A.* // Z. anorg. allg. Chem. 2017. Vol. 643. P. 1208. doi 10.1002/zaac.201700223
 11. *Panova Y.S., Sushev V.V., Dorado Daza D.F., Zolotareva N.V., Rumyantsev R.V., Fukin G.K., Kornev A.N.* // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. P. 11337. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c00913
 12. *Zolotareva N.V., Sushev V.V., Panova Y.S., Khristolyubova A.V., Grishin M.D., Rumyantsev R.V., Fukin G.K., Kornev A.N.* // ChemPlusChem. 2023. Vol. 88. N 2. P. e202200438. doi 10.1002/cplu.202200438
 13. *Корнев А.Н., Гальперин В.Е., Панова Ю.С., Сущев В.В., Черкасов А.В., Арапова А.В., Абакумов Г.А.* // Изв. АН. Сер. хим. 2018. Т. 67. С. 2073; *Kornev A.N., Galperin V.E., Panova Yu.S., Sushev V.V., Cherkasov A.V., Arapova A.V., Abakumov G.A.* // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. P. 2073. doi 10.1007/s11172-018-2331-0
 14. *Panova Yu.S., Khristolyubova A.V., Sushev V.V., Zolotareva N.V., Baranov E.V., Fukin G.K., Kornev A.N.* // New J. Chem. 2021. Vol. 45. P. 18491. doi 10.1039/D1NJ03341G
 15. *Панова Ю.С., Христоролюбова А.В., Сущев В.В., Золотарева Н.В., Гришин М.Д., Баранов Е.В., Фукин Г.К., Корнев А.Н.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. С. 1973; *Panova Yu.S., Khristolyubova A.V., Sushev V.V., Zolotareva N.V., Grishin M.D., Baranov E.V., Fukin G.K., Kornev A.N.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 1973. doi 10.1007/s11172-021-3305-1
 16. *Панова Ю.С., Сущев В.В., Христоролюбова А.В., Золотарева Н.В., Румянцев Р.В., Фукин Г.К., Корнев А.Н.* // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Хим. 2021. Т. 13. № 4. С. 7. doi 10.14529/chem210401
 17. *Janiak C.* // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2000. P. 3885. doi 10.1039/B003010O
 18. *Зефирова Ю.В., Зоркий П.М.* // Усп. хим. 1995. Т. 64. № 5. С. 446; *Zefirov Yu.V., Zorky P.M.* // Russ. Chem. Rev. 1995. Vol. 64. P. 415. doi 10.1070/RC1995v064n05ABEH000157
 19. *Bader R.F.W.* Atoms in Molecules – A Quantum Theory. Oxford: Oxford Univ. Press, 1990. P. 458.
 20. *Fukin G.K., Cherkasov A.V.* // Mendeleev Commun. 2021. Vol. 31. N 2. P. 182. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.012
 21. *Pochekutova T.S., Fukin G.K., Baranov E.V., Petrov B.I., Lazarev N.M., Khatylov V.K.* // Inorg. Chim. Acta. 2022. Vol. 531. P. 120734. doi 10.1016/j.ica.2021.120734
 22. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* // Chem. Phys. Lett. 1998. Vol. 285. P. 170. doi 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
 23. *Ошанина И.В., Кокорева Н.А., Брук Л.Г., Темкин О.Н., Еременко И.Л., Нефедов С.Е.* // Изв. АН. Сер. хим. 1998. Т. 11. С. 2274; *Oshanina I.V., Kokoreva N.A., Bruk L.G., Temkin O.N., Eremenko I.L., Nefedov S.E.* // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 11. P. 2205. doi 10.1007/BF02494282
 24. *Sushev V., Panova Yu., Khristolyubova A., Zolotareva N., Grishin M., Rumyantsev R., Kozlova E., Fukin G., Kornev A.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2023. P. e202300252. doi 10.1002/ejic.202300252
 25. *Сущев В.В., Панова Ю.С., Христоролюбова А.В., Золотарева Н.В., Гришин М.Д., Баранов Е.В., Фукин Г.К., Корнев А.Н.* // Коорд. хим. 2023. Т. 49. № 4. С. 217; *Sushev V.V., Panova Yu.S., Khristolyubova A.V., Zolotareva N.V., Grishin M.D., Baranov E.V., Fukin G.K., Kornev A.N.* // Russ. J. Coord. Chem. 2023. Vol. 49. N 4. P. 218. doi 10.1134/S1070328423700458
 26. *Safari J., Gandomi-Ravandi S.* // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 46224. doi 10.1039/C4RA04870A
 27. SAINT, Data Reduction and Correction Program; Bruker AXS: Madison, WI, 2014.
 28. *Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick, G.M., Stalke D.* // J. Appl. Crystallogr. 2015. Vol. 48. N 1. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
 29. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
 30. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

31. *Perdew J.P., Ernzerhof M., Burke K.* // *J. Chem. Phys.* 1996. Vol. 105. P. 9982. doi 10.1063/1.472933
32. *Pritchard B.P., Altarawy D., Didier B., Gibson T.D., Windus T.L.* // *J. Chem. Inf. Model.* B.P. Vol. 59. P. 4814. doi 10.1021/acs.jcim.9b00725
33. *Canal Neto A., Muniz E.P., Centoducatte R., Jorge F.E.* // *J. Mol. Struct.* 2005. Vol. 718. N 1–3. P. 219. doi 10.1016/j.theochem.2004.11.037
34. *Dovesi R., Erba A., Orlando R., Zicovich-Wilson C.M., Civalleri B., Maschio L., Rérat M., Casassa S., Baima J., Salustro S., Kirtman B.* // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2018. Vol. 8. P. e1360. doi 10.1002/wcms.1360
35. *Momma K., Izumi F.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2011. Vol. 44. P. 1272. doi 10.1107/S0021889811038970
36. *Jelsch C., Guillot B., Lagoutte A., Lecomte C.* // *J. Appl. Crystallogr.* 2005. Vol. 38. P. 38. doi 10.1107/S0021889804025518
37. *Stash A.I., Tsirelson V.G.* // *J. Appl. Cryst.* 2014. Vol. 47. P. 2086. doi 10.1107/S1600576714021566

2,3,5,6-Tetramethyl-1*H*,4*H*-3a,6a-diaza-1,4-diphosphapentalene and Its 1,4-Dichloro Derivative: Specifics of Synthetic Approaches

V. V. Sushev^a, A. V. Khristolyubova^a, N. V. Zolotareva^a, M. D. Grishin^a, Yu. S. Panova^a,
R. V. Rumyantsev^a, G. K. Fukin^a, and A. N. Kornev^{a,*}

^a *G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, 603137 Russia*
**e-mail: akornev@iomc.ras.ru*

Received May 29, 2023; revised July 12, 2023; accepted July 17, 2023

Reaction of azine-2-butanone with PCl_3 in THF or methylene chloride gives a mixture of isomeric diazadiphosphapentalene dichlorides. Carrying out the reaction without solvent leads to 1,4-dichloro-2,5,3,6-tetramethyl-1*H*,4*H*-3a,6a-diaza-1,4-diphosphapentalene (DDPCl_2) (32%) and the cleavage product of the heteropentalene backbone – 4,5-dimethyl-2*H*-1,2,3-diazaphospholium chloride (29%), while in acetonitrile the only reaction product is dichloride DDPCl_2 (60%). The reduction of the latter with manganese powder in tetrahydrofuran leads to 2,5,3,6-tetramethyl-1*H*,4*H*-3a,6a-diaza-1,4-diphosphapentalene in 57% yield. The products were investigated by X-ray diffraction analysis and cyclic voltammetry method.

Keywords: diazadiphosphapentalenes, ketazines, diazaphospholes, cyclic voltammetry, electron density topology

СИНТЕЗ ФОСФИНОВОГО ПСЕВДОМЕТИОНИЛГЛУТАМИЛГИСТИДИНА

© 2023 г. М. Э. Дмитриев¹, К. В. Шевченко², В. П. Шевченко², И. Ю. Нагаев²,
И. П. Калашникова¹, В. В. Рагулин^{1,*}, Н. Ф. Мясоедов²

¹ Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Северный пр. 1, Черноголовка, 142432 Россия

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

*e-mail: rvalery@dio.ru

Поступило в редакцию 2 июня 2023 г.

После доработки 6 июля 2023 г.

Принято к печати 6 июля 2023 г.

Предложен синтез NC(O)OEt-защищенного фосфинового псевдо-Met-Glu-пептида амидоалкилированием фосфонистой кислоты, содержащей структурный изостер диэтилглутамата, с использованием этилкарбамата и 3-(метилтио)пропиональдегида. Последующая адамантильная защита фосфорильной функции и гидролиз карбоновых групп позволили получить фосфиновый Met-[P]-Glu пептид в форме циклического глутаматного ангидрида. Последний реагирует с третьей аминокислотной компонентой – гистидином – с образованием фосфинового Met-[P]-Glu-γ-His трипептида.

Ключевые слова: амидоалкилирование, фосфиновые пептиды, циклический ангидрид, псевдометионилглутамилгистидин

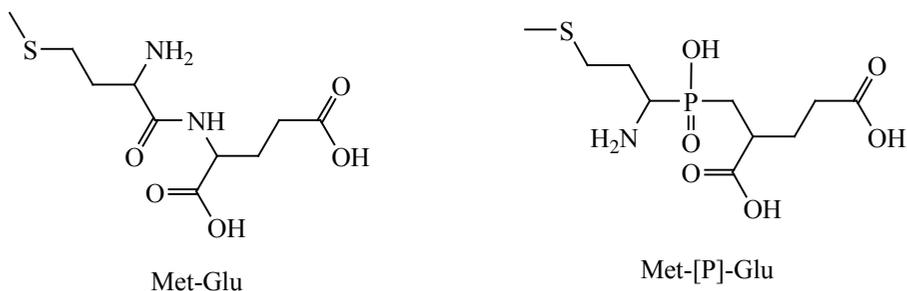
DOI: 10.31857/S0044460X23080103, **EDN:** IYICRT

Значительным недостатком отечественного ноотропного препарата, гептапептида Семакс является его низкая стабильность в живых организмах, что обусловлено уязвимостью N-концевой метионилглутаматной пептидной связи в молекуле препарата по отношению к действию аминопептидаз [1]. Имитация пептидной связи Met-Glu посредством структурно близкого не гидролизуемого метиленфосфорильного фрагмента может сохранить и увеличить ноотропные свойства аналогов Семакса, содержащих фосфиновый структурный изостер метионилглутамата. Следовательно, фосфиновые аналоги Семакса могут быть более привлекательными средствами для лечения соответствующих патологий. Изучение цитотоксичности и нейропротекторных свойств фосфинового аналога трипептида Pro-ψ[P(O)(OH)CH₂]-Gly-Pro позволило

обнаружить его участие в модуляции образования отложений в клеточной системе протеинопатии, что может указывать на их потенциальные антиагрегационные свойства [2]. Поэтому фосфиновая модификация пептидных связей в молекуле коротких пептидов является перспективным подходом к поиску физиологически активных веществ [3–10].

Настоящая работа посвящена синтезу пептида Met-ψ[P(O)(OH)CH₂]-Glu-HisOMe, фосфинового изостера N-концевой трипептидной составляющей препарата Семакс. В работе предложена защита Семакса от агрессивного воздействия аминопептидаз путем замены природной Met-Glu дипептидной составляющей структурно близким

Схема 1.



фосфиновым псевдо-Met-[P]¹-Glu-дипептидом (схема 1) с дальнейшим присоединением третьей аминокислотной компоненты, гистидина.

В качестве ключевого строительного блока был синтезирован N,P-защищенный фосфиновый псевдо-Met-[P]-Glu-дипептид, содержащий структурный изостер глутамата в виде циклического ангидрида **1** (схема 2). Ангидрид **1** был синтезирован в соответствии с цепочкой превращений, представленных на схеме 2, начиная с фосфонистой кислоты **2**. Образование α -аминофосфорильной функции связывающей метионин и глутамат в молекулу фосфинового дипептида **3** было осуществлено в среде уксусного ангидрида амидоалкилированием фосфонистой кислоты **2**, содержащей структурный изостер глутаминовой кислоты в виде диэтилового эфира, с использованием этилкарбамата **4** и метилтиопропионового альдегида **5** в соответствии с трехкомпонентной процедурой синтеза N-защищенных фосфиновых пептидов, предложенной нами ранее [11–13].

На следующем этапе проведена селективная защита фосфорильного фрагмента путем образования фосфоадамантилового эфира (POAd), фосфината **6**, устойчивого при последующих превращениях. Первоначальная попытка синтеза фосфинового псевдометионилглутамилдипептида **3** в реакционной среде хлористого ацетила привела к

частичному дезалкилированию сложноэфирных карбоновых функций [14].

Поэтому был проведен поиск более мягких, но эффективных условий синтеза псевдодипептида **3** с использованием фосфонистой кислоты **2**, содержащей диэтиловый эфирный фрагмент. Установлено, что наличие 15 мол% *p*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) в растворе уксусного ангидрида при комнатной температуре позволяет получить искомым фосфиновый пептид **3** с выходом 63%.

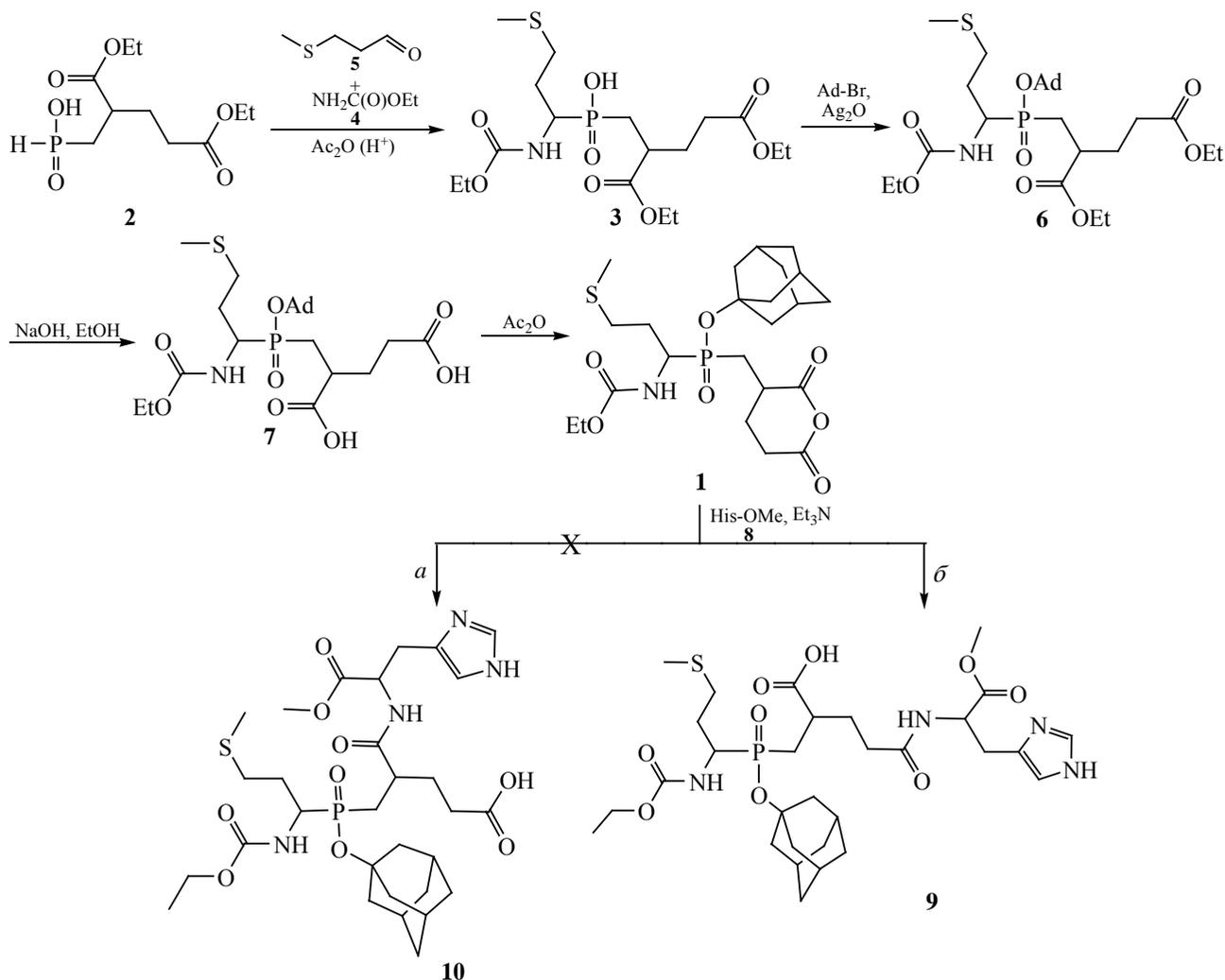
Синтез Р-адамантилового эфира дипептида **6** проводили обработкой фосфинового кислого дипептида **3** смесью адамантилбромид и окиси серебра в кипящем хлороформе [15, 16]. Последующая хроматография на силикагеле [элюент – CHCl₃-*i*-PrOH (3→10%)] позволяет выделить Р-адамантиловый дикарбоновый эфир фосфинового Met-[P]-Glu дипептидного блока **6** с выходом 71%. Гидролиз карбоновых эфирных функций 4 н. раствором щелочи в спирте приводит к дикарбоновой кислоте **7** с выходом 87%.

Использование дипептида (фосфината) **7** с двумя свободными карбоксильными группами для присоединения третьей аминокислотной компоненты в виде метилового эфира гистидина **8** посредством образования классической пептидной связи является нецелесообразным по причине образования смеси продуктов с участием обеих карбоновых групп. Задача селективной функционализации карбоксильных групп оказалась достаточно сложной.

Поэтому был предложен подход с промежуточным превращением дипептида (фосфината) **7** с двумя свободными карбоксильными группами

¹ Здесь и далее [P]=ψ[P(O)(OH)CH₂]. В названии фосфиновых кислых дипептидов в последнее время в литературе наблюдается сокращение – фосфиновые пептиды (phosphinic peptides) по аналогии с литературными источниками на английском языке. Поэтому в данной работе используется термин «фосфиновые пептиды».

Схема 2.



в соответствующий циклический ангидрид **1**, что приводит к активации карбоновых функций для последующего пептидного синтеза путем нуклеофильной атаки атома азота третьей аминокислотной компоненты. Кипячение фосфината **7** со свободными карбоновыми кислотами в избытке уксусного ангидрида в течение 2 ч приводит к образованию ангидрида **1** с почти количественным выходом.

Дальнейший синтез проводили с использованием циклического глутаматного ангидрида **1**, который в силу стерических причин предпочтительно реагирует с аминокислотным реагентом

с образованием производных γ -карбоновой функции глутаматного фрагмента молекулы. Такой путь реакции полностью соответствует выводам, полученным из классических работ, где изучалось влияние различных факторов на взаимодействие производных циклического глутаматного ангидрида с различными аминокислотными реагентами [17, 18]. Кроме того, в нашем случае основным фактором, определяющим образование γ -продукта **9**, является значительное стерическое влияние объемной эфирной адамантильной (POAd) группы.

Присоединение гистидиновой компоненты проводили в безводном хлороформе. Раствор фос-

Таблица 1. Масс-спектрометрические характеристики полученных соединений

Соединение	$[M + H]^+$	$[M + Na]^+$	$[M - H]^-$
Met-[P]-OAd-Glu(O) (1)	502.2	524.2	500.2
Met-[P]-Glu-His-OMe (9)	671.3	693.3	669.3
Met-[P]-Glu-His-OH (9*)	657.3	679.3	655.3

финового производного глутаминового ангидрида **1** обрабатывали солянокислым метиловым эфиром гистидина при соотношении 1.5:1 в присутствии Et_3N в течение суток. После очистки на колонке Reprosil pur C18aq трипептид **9** удалось выделить с чистотой 95–97% и выходом 73%.

Попытки использовать для реакции с ангидридом **1** свободный гистидин приводили к получению смеси, из которой выделить Met-[P]-Glu-His-OH **9*** можно было только при использовании аналитических колонок. Выделенных количеств оказалось достаточным для идентификации фосфинового трипептида спектральными методами, например, масс-спектрометрией (табл. 1). Выделить препаративные количества этого соединения не удалось.

Строение полученных соединений **1**, **3**, **6**, **7**, **9** установлено с помощью данных ЯМР 1H , ^{31}P и ^{13}C . Для фосфинового трипептида Met-[P]-Glu- γ -HisOMe **9** наиболее информативным является спектр ЯМР ^{13}C в области химических сдвигов, относящихся к карбоксильным атомам углерода. Обычно сигналы C(O)OH углеродов в молекуле фосфинового пептида располагаются в виде дублетов в характерной области около 176–180 м. д. [11–13]. В спектре трипептида **9** наблюдается два дублета диастереомерных форм в области 170.6 и 171.0 м. д. с характерными константами спин-спинового взаимодействия $^3J_{PC}$ 14.8 и $^3J_{PC}$ 18.4 Гц соответственно. При этом сигнал углерода C(O) второй карбоновой функции глутаматного фрагмента и сигнал C(O) гистидиновой компоненты проявляются в виде синглетов при 174.0 и 174.9 м. д.

Для трипептида **10** аналогичный сигнал углерода C(O)OH группы наблюдался бы в этой же области, но в виде синглета по причине удаленности от ядра фосфора. Сигналы NC(O) углеродов обычно находятся в области 156–159 м. д. [11–13]. Это подтверждается наличием дублета при 156.7 м. д. с константой $^3J_{PC}$ 13.6 Гц. Кроме того, в спектре

ЯМР ^{13}C фосфинового трипептида присутствуют сигналы в области 117.2, 129.9 и 134.4 м. д., соответствующие углеродам имидазольного цикла гистидиновой компоненты.

При использовании приведенных методов не удалось идентифицировать продукт **10** в реакционной смеси, но исключить полное отсутствие этого продукта с участием α -карбоновой функции глутаматного ангидридного цикла нельзя. Возможно, в исследуемых условиях он образуется лишь в минимальных количествах и отделяется при ВЭЖХ.

Исследуемые соединения представляют собой смесь диастереомеров, что обусловлено наличием хиральных центров на α -углеродном атоме аминокислотного фрагмента (PCHN) и α -углеродном атоме псевдоглутаматного фрагмента (CHCOO). После установки эфирной адамантильной защиты на атоме фосфора формируется еще один хиральный центр на атоме фосфора. Кроме того, для всех соединений характерно наличие конформерных форм, что обусловлено присутствием в молекуле амидного (пептидного) NC(O) фрагмента. Соотнесение спектральных данных ЯМР с определенными диастереомерными и конформерными формами исследуемых соединений представляется достаточно затруднительным и такой анализ не являлся целью настоящей работы. Наличие смеси диастереомеров и конформеров наиболее наглядно проявляется в спектрах ЯМР ^{31}P исследуемых фосфиновых кислых производных и фосфинатов (POAd).

Таким образом, в работе предложен синтез N-защищенного фосфинового дипептида Met-[P]-Glu, что позволило осуществить синтез нового трипептида Met-[P]-Glu- γ -HisOMe. Показана принципиальная возможность дальнейшей селективной функционализации глутаматной компоненты трипептида.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H , ^{31}P и ^{13}C ЯМР снимали на Фурье-спектрометре Bruker DPX-200. Катионит Purolite C100E (H^+) использовали для ионообменной хроматографии. Температуру плавления определяли в блоке в открытом капилляре. Анализ реакционных масс осуществляли при использовании колонки Reprosil pur C18aq (2×100 мм, размер частиц 5 мкм, элюент А – метанол–вода–уксусная кислота (5:95:0.1), элюент В – метанол, линейный градиент от 30 до 100% В за 20 мин). ТСХ-анализ индивидуальных соединений и реакционных масс проводили на пластинках Silufol, на стеклянных пластинках Merck с толщиной слоя силикагеля UV-254 0.2 мм [элюент – хлороформ–изопропанол (3–7%)], а также на пластинках Alufol (Kavalier) (нейтральная окись алюминия на алюминиевой фольге) с проявлением пятен в парах иода или УФ свете. Масс-спектрометрические данные получали на приборе LCQ Advantage MAX (Термоэлектрон, США), с ионизацией электрораспылением, прямым вводом раствора образца с концентрацией 10 мкг/мл в метаноле и дальнейшей фрагментацией молекулярного пика в анализаторе методом ионных соударений при 35 эВ.

2,4-Бис(этилоксикарбонил)бутилфосфонистая кислота **2**, содержащая структурный глутаматный изостер, была получена согласно описанному ранее методу [14].

1-(N-Этилоксикарбонил)амино-3-метилтиопропил-2,4-бис(этилоксикарбонил)бутилфосфиновая кислота {Met-[P]-Glu(OEt)₂} (3). К перемешиваемой при комнатной температуре смеси 0.27 г (1.0 ммоль) 2,4-бис(этилоксикарбонил)бутилфосфонистой кислоты и 0.09 г (1.0 ммоль) этилкарбамата в 3 мл уксусного ангидрида добавляли 0.03 г (0.15 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты и затем медленно по каплям добавляли 0.13 г (1.1 ммоль) 3-метилтиопропионового альдегида. За ходом реакции следили с помощью спектроскопии ЯМР ^{31}P по соотношению интенсивности сигналов исходной фосфонистой кислоты **2** (23–25 м. д.) и образующейся фосфиновой кислоты **3** (52–54 м. д.). По завершении реакции реакционную массу разбавляли 3–4 мл хлороформа и образовавшуюся смесь упаривали в вакууме. Остаток распределяли между 5 мл хлороформа и 2 мл воды.

Органическую фазу промывали дополнительно 2 мл воды и упаривали в вакууме. Остаток представляет собой масло, спектральные данные соответствуют фосфиновой кислоте **3**. Выход 0.28 г (63%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.19–1.23 м (9H, CH_3), 1.65–2.00 м (4H, $\text{PCH}_2 + \text{CH}_2\text{S}$), 2.05 с (3H, SMe), 2.10–2.95 м [7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ (Glu) + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$], 3.95–4.25 м (7H, $3\text{CH}_2\text{O} + \text{PCHN}$), 5.32* д (1H, NH, $^3J_{\text{PH}}$ 10.9 Гц), 5.56 д (1H, NH, $^3J_{\text{PH}}$ 11.6 Гц), 12.1 уш. с (1H, POOH). Здесь и далее *звездочкой* обозначены соответствующие сигналы минорной формы диастереомера или конформера. Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 52.9*, 53.3, 53.5, 54.3*. Найдено, %: С 45.93, 46.03; Н 7.53, 7.47; Р 7.08, 7.21. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{PS}$. Вычислено, %: С 46.25; Н 7.31; Р 7.02.

Р-Адамантиловый эфир 1-(N-этилоксикарбонил)амино-3-метилтиопропил-2,4-бис(этилоксикарбонил)бутилфосфиновой кислоты {Met-[POAd]-Glu(OEt)₂} (6). К перемешиваемому раствору 0.44 г (1.0 ммоль) фосфиновой кислоты **3** и 0.24 г (1.1 ммоль) адамантилбромида в 5 мл хлороформа порциями добавляли 0.23 г (1.0 ммоль) двуокиси серебра(I). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 6 ч, затем концентрировали упариванием в вакууме. Образовавшийся раствор пропускали через слой окиси алюминия (нейтральная по Брокману) объемом 10 мл (элюент – хлороформ). Элюат упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле [элюент – хлороформ–толуол (1:1), хлороформ, хлороформ–*i*-PrOH (3–10%)]. Выход 0.41 г (71%), желтоватое масло, $R_f \sim 0.5$ (толуол–этилацетат, 4:1), $R_f \sim 0.65$ (хлороформ–ацетон, 4:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.10–1.35 м (9H, CH_3), 1.58 уш. с (6H, CH_2 , Ad), 1.60–1.70 м (2H, PCH_2), 1.72–2.20 м (16H, $3\text{CH}_2\text{Ad} + 3\text{CHAd} + \text{SCH}_3 + 2\text{CH}_2$, Met), 2.20–2.85 м (5H, $2\text{CH}_2 + \text{CH}$, Glu), 3.90–4.30 м (7H, $3\text{CH}_2\text{O} + \text{PCHN}$), 4.84* м (NH), 5.23 м (NH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ_{P} , м. д.: 45.3*, 45.7*, 46.9, 48.0, 48.5. Найдено, %: С 55.96, 56.10; Н 8.25, 8.32; Р 5.03, 5.17. $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{NO}_8\text{PS}$. Вычислено, %: С 56.33; Н 8.05; Р 5.38.

Р-Адамантиловый эфир 1-(N-этилоксикарбонил)амино-3-метилтиопропил-2,4-бис(гидроксикарбонил)бутилфосфиновой кислоты {Met-[POAd]-Glu(OH)₂} (7). К 0.58 г (1 ммоль)

диэтилового эфира **6** в растворе 5 мл метанола добавляли по каплям 2 мл 4 н. водного раствора гидроокиси натрия. За ходом реакции следили с помощью анализа ТСХ и (или) ЯМР малых аликутов после соответствующей нейтрализации и экстракции этилацетатом. После окончания реакции смесь подкисляли при 0–5°C добавлением (медленно по каплям) 0.3 н. раствора HCl до pH ~ 3 и образовавшуюся суспензию экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Экстракт упаривали, остаток растворяли в смеси ацетонитрил–вода (~3:1) и пропускали через колонку (10 мл) с катионитом Purolite в (H⁺)-форме. Элюат упаривали в вакууме, остаток растворяли в 10 мл хлороформа и промывали водой (2×5 мл), сушили сульфатом магния и упаривали, остаток сушили в вакууме. Выход 0.40 г (77%), бесцветное масло, $R_f \sim 0.40$ (хлороформ–изопропанол, 95:5), $R_f \sim 0.25$ (хлороформ–ацетон, 5:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24 т (3H, CH₃, ³J_{HH} 7.0 Гц), 1.60 уш. с (6H, CH₂, Ad), 1.65–2.25 м (18H, PCH₂ + 3CH_{2Ad} + 3CH_{Ad} + SCH₃ + 2CH₂, Met), 2.20–2.85 м (5H, 2CH₂ + CH, Glu), 3.67 уш. с (1H, PCHN*), 4.00–4.25 м (3H, CH₂O + PCHN), 5.17* д (NH, ³J_{PH} 9.4 Гц), 5.33* д (NH, ³J_{PH} 11.2 Гц), 6.35 д (NH, ³J_{PH} 10.6 Гц), 6.58 д (NH, ³J_{PH} 10.6 Гц), 7.98 уш. с (2H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.6 (CH₃), 15.3, 15.5* (CH₃S), 27.1, 27.6, 29.3 д (¹J_{PC} 88.2 Гц), 29.6* д (¹J_{PC} 85.9 Гц), 30.6, 30.8, 31.2 (3CH_{Ad}), 35.6, 36.0* (3CH_{2Ad}), 38.7 д (³J_{PC} 16.1 Гц), 41.5 д (³J_{PC} 22.2 Гц), 44.3, 45.2* (3CH_{2Ad}), 49.3 д (¹J_{PC} 110.8 Гц), 49.8* д (¹J_{PC} 105.8 Гц), 50.3 д (¹J_{PC} 110.8 Гц), 61.5*, 61.6 (OCH₂), 84.5 д (²J_{POC} 10.7 Гц), 85.1* д (POC_{Ad}, ²J_{POC} 10.7 Гц), 156.5* д (³J_{PC} 4.2 Гц), 157.0 (³J_{PC} 4.2 Гц), 157.3* [NC(O), ³J_{PC} 4.6 Гц], 176.6, 176.7, 177.5, 178.2 (C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 48.7*, 49.1, 49.5*, 49.9, 50.2*, 50.5. Найдено, %: C 52.86, 53.04; H 7.45, 7.54; P 6.03, 6.15. C₂₃H₃₈NO₈PS. Вычислено, %: C 53.17; H 7.37; P 5.96.

Ангидрид Р-адамантилового эфира 1-(N-этилоксикарбонил)амино-3-метилтиопропил-2,4-бис(гидроксикарбонил)бутилфосфиновой кислоты {Met-[POAd]-Glu(O)} (1). Раствор дикарбоновой кислоты **7** (0.52 г, 1 ммоль) в 3 мл уксусного ангидрида кипятили 2 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток, хорошо растворимый в хлороформе, без дополнительной очистки использовали для дальнейших превращений. Выход

0.50 г (~100%), $R_f \sim 0.40$ (хлороформ–ацетон = 5:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.24 уш. т (3H, CH₃), 1.60 уш. с (6H, CH₂, Ad), 1.65–2.25 м (18H, PCH₂ + 3CH_{2Ad} + 3CH_{Ad} + SCH₃ + 2CH₂, Met), 2.25–3.30 м (5H, 2CH₂ + CH, Glu), 3.67 уш. с, 3.90–4.20 м (3H, CH₂O + PCHN), 4.91* д (NH, ³J_{PH} 10.6 Гц), 5.78 д (NH, ³J_{PH} 10.0 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 47.0*, 47.1*, 47.6, 47.8, 48.4, 49.2.

EtOC(O)-Met-[P]-Glu-γ-His-OMe (9). Раствор 150 мг фосфинового производного глутаминового ангидрида **1** в 4.5 мл хлороформа обрабатывали 100 мг солянокислого метилового эфира гистидина в присутствии 0.2 мл Et₃N. Через сутки раствор упаривали, избыток метилового эфира гистидина удаляли на патроне Sep-Pack C18, который после нанесения реакционной смеси промывали 30%-ным водным метанолом. Фракцию, содержащую искомое соединение, смывали метанолом. При этом вес реакционной массы уменьшался со 410 до 180 мг. Очистку проводили на колонке Reprosil pur C18aq [20×150 мм, размер частиц 10 мкм, элюент А: метанол–вода–уксусная кислота (50:50:0.1), элюент В: метанол, градиент В от 0 до 100% за 15 мин, скорость потока – 20 мл/мин]. Дальнейшую очистку проводили с заменой в элюенте уксусной кислоты на трифторуксусную. В результате очистки продукт реакции **9** выделен с чистотой 95–97% (табл. 1) в виде белого порошкообразного вещества с нечеткой температурой плавления, 67–74°C. Выход ~110 мг (73%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.10–1.30 м (5H, CH₃ + CH₂), 1.35–1.80 м (11H, PCH₂ + 3CH_{2Ad} + 3CH_{Ad}), 1.85–2.55 м (18H, SCH₃ + 2CH₂, Met) + 2CH₂ + CH_{Glu} + 3CH_{2Ad}), 3.10–3.35 м (2H, CH₂, His), 3.71 уш. с (3H, OCH₃, His), 3.90–4.25 м (3H, CH₂O + PCHN), 4.70–5.05 м (1H, PCNH), 6.90–7.10 м (1H, CH, His), 8.10–8.35 м (1H, NCHN, His). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 14.6 (CH₃), 15.4 (CH₃S), 28.4 д (¹J_{PC} 93.6 Гц), 29.7, 30.7 (3CH, Ad), 31.2* (3CH₂, Ad), 35.6, 36.0, 44.3 (3CH₂, Ad), 45.3, 50.6* д (¹J_{PC} 97.3 Гц), 50.9 д (¹J_{PC} 96.9 Гц), 52.6, 61.2*, 61.5 (OCH₂), 68.2 (OCH₃, His), 83.9 д (²J_{POC} 14.0 Гц), 84.3* д (²J_{POC} 12.5 Гц) (POC, Ad), 117.2 (His), 129.9 (His), 134.4 (His), 156.7 (NC=O, ³J_{PC} 18.4 Гц), 170.6* (α-COOH, Glu, ³J_{PC} 14.8 Гц), 171.0 (α-COOH, Glu, ³J_{PC} 18.4 Гц), 174.0 (γ-Glu, C=O), 174.9 (His, C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ_P, м. д.: 49.1, 49.8*, 50.4*, 50.5*. Найдено, %: C 53.63,

53.23; Н 7.25, 7.33; N 8.57, 8.44. C₃₀H₄₇N₄O₉PS. Вычислено, %: С 53.72; Н 7.06; N 8.35.

EtOC(O)-Met-[P]-Glu-γ-His-OH 9*. Раствор 4 мг фосфинового глутаминового ангидрида **1** в 3 мл этанола добавляли к 0.3 мл водного раствора 9 мг гистидина в присутствии 0.1 мл Et₃N (табл. 1). Через сутки растворитель упаривали при пониженном давлении, затем избыток гистидина удаляли на патроне Sep-Pack C18. Дальнейшую очистку проводили, как описано выше. Масс-спектральные данные соединений **1**, **9** и **9***, приведены в табл. 1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Нагаев Игорь Юлианович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9301-103X>

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

Мясоедов Николай Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00158).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. // Докл. АН. 2013. Т. 449. № 6. С. 733; *Shevchenko K.V., Nagaev I.Yu., Andreeva L.A., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F.* // Doklady Biol. Sci. 2013. Vol. 449. N 1. P. 110. doi 10.1134/S0012496613020166
2. *Vinyukov A.V., Dmitriev M.E., Andreeva L.A., Ustyugov A.A., Shevchenko V.P., Sidoruk K.N., Lednev B.V., Freyman V.M., Dobrovolskiy Y.A., Ragulin V.V., Myasoedov N.F.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2021. Vol. 539. P. 15. doi 10.1016/j.bbrc.2020.12.087
3. *Collinsova M., Jiracek J.* // Curr. Med. Chem. 2000. Vol. 7. N 6. P. 629. doi 10.2174/0929867003374831
4. *Dive V., Georgiadis D., Matziari M., Makaritis A., Beau F., Cuniasso P., Yiotakis A.* // Cell. Mol. Life Sci. 2004. Vol. 61. P. 2010. doi 10.1007/s00018-004-4050-y
5. *Mucha A.* // Molecules. 2012. Vol. 17. N 11. P. 13530. doi 10.3390/molecules171113530
6. *Georgiadis D., Dive V.* // Top. Curr. Chem. 2015. Vol. 360. P. 1. doi 10.1007/128_2014_571
7. Zinc Metalloproteases in Health and Disease / Ed. N.M. Hooper. London: Taylor and Francis, 1996. P. 153.
8. *Hori M., Nishida K.* // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 81. N 3. P. 457. doi 10.1093/cvr/cvn335
9. *Whittaker M., Ayscough A.* // Celltransmissions. 2001. Vol. 17. N 1. P. 3.
10. *Pirad B., Matter H.* // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 1. P. 51. doi 10.1021/jm050363f
11. *Dmitriev M.E., Ragulin V.V.* // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. N. 19. P. 2613. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.020
12. *Dmitriev M.E., Ragulin V.V.* // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N. 13. P. 1634. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.094
13. *Dmitriev M.E., Golovash S.R., Borodachev A.V., Ragulin V.V.* // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. N 1. P. 593. doi 10.1021/acs.joc.0c02259
14. *Дмитриев М.Э., Винюков А.В., Рагулин В.В., Мясоедов Н.Ф.* // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1576; *Dmitriev M.E., Vinyukov A.V., Ragulin V.V., Myasoedov N.F.* // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2215. doi 10.1134/S1070363215090315
15. *Yiotakis A., Vassiliou S., Jiracek J., Dive V.* // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. N 19. P. 6601. doi 10.1021/jo9603439
16. *Georgiadis D., Dive V., Yiotakis A.* // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66. N 20. P. 6604. doi 10.1021/jo0156363
17. *Kalyanam N., Majeed M.* // Chim. Oggi. 2008. Vol. 26. N 3. P. 44.
18. *Amino Y., Nakazawa M., Kaneko M., Miyaki T., Miyamura N., Maruyama Y., Eto Y.* // Chem. Pharm. Bull. 2016. Vol. 64. N 8. P. 1181. doi 10.1248/cpb.c16-00293

Synthesis of Phosphinic Pseudomethionyl-Glutamyl-Histidine

M. E. Dmitriev^a, K. V. Shevchenko^b, V. P. Shevchenko^b, I. Yu. Nagaev^b, I. P. Kalashnikova^a,
V. V. Ragulin^{a,*}, and N. F. Myasoedov^b

^a *Institute of Physiologically Active Compounds at Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

^b *National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia*

*e-mail: rvalery@dio.ru

Received June 2, 2023; revised July 6, 2023; accepted July 6, 2023

The amidoalkylation reaction of a phosphonous acid containing a structural isostere of diethyl glutamate using ethyl carbamate and 3-(methylthio)propionaldehyde was proposed for the synthesis of phosphinic pseudo-NC(O)OEt-protected Met-Glu-peptide. Subsequent adamantyl protection of the phosphorylic function and hydrolysis of carboxylic groups made it possible to obtain phosphinic pseudo-Met-[P]-Glu in the form of cyclic glutamate anhydride. It was found that the latter reacts with the third amino acid component histidine to form the phosphinic Met-[P]-Glu- γ -His tripeptide.

Keywords: amidoalkylation, phosphinic peptides, cyclic anhydride, pseudomethionyl-glutamyl-histidine

ТЕРПИРИДИНСОДЕРЖАЩИЕ 5-(2-ПИРИДИЛМЕТИЛЕН)-2-ТИОИМИДАЗОЛОНЫ И ИХ КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С ХЛОРИДОМ МЕДИ(II): СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ

© 2023 г. И. О. Салимова^{1,*}, А. В. Березина², А. А. Моисеева², Д. А. Скворцов²,
М. А. Суконников², Н. В. Зык², Е. К. Белоглазкина²

¹Научно-исследовательский институт имени В. В. Закусова, ул. Балтийская 8, Москва, 125315 Россия

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ira.salimova.92@mail.ru

Поступило в редакцию 15 мая 2023 г.

После доработки 21 июля 2023 г.

Принято к печати 22 июля 2023 г.

Разработаны методы синтеза новых дитопных органических лигандов, имеющих в составе координирующие фрагменты двух типов – терпиридиновый и тиогидантоиновый. Синтезированные лиганды исследованы в реакциях комплексообразования с хлоридом меди(II). В результате выделены и охарактеризованы методами электронной спектроскопии, элементного анализа и циклической вольтамперометрии два типа координационных соединений: бислигандные тетраядерные смешанно-валентные комплексы меди(I,II) и монолигандный биядерный комплекс, содержащий два иона меди(II). Исследована цитотоксическая активность полученных координационных соединений по отношению к клеточным линиям MCF7, A549 и HEK293.

Ключевые слова: дитопные лиганды, 2,2':6',2''-терпиридин, 2-тиогидантоин, комплексы Cu(II), цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0044460X23080115, **EDN:** IYPODG

Медь является биогенным переходным металлом, играющим важную роль в различных биологических редокс-процессах благодаря легкости и обратимости окислительно-восстановительного перехода Cu(II)/Cu(I) [1, 2]. Окислительно-восстановительные потенциалы ионов Cu(I) и Cu(II) позволяют координационным соединениям на основе меди в обеих степенях окисления существовать в растворе при физиологических значениях pH [3]. Важной особенностью ионов меди также является тот факт, что производные Cu⁺¹ являются мягкими кислотами Льюиса, в то время как производные Cu⁺² являются кислотами промежуточной жесткости, что позволяет ионам меди координировать широкий круг органических и неорганических ли-

гандов различной природы. В совокупности, эти факты открывают возможность разработки биологически активных комплексных соединений на основе органических лигандов и меди в различных степенях окисления с варьируемой геометрией координационного окружения, способных претерпевать редокс-переход Cu(II)→Cu(I) непосредственно в клетке.

Известно, что координационные соединения меди могут проявлять цитотоксическую активность по различным механизмам. Одним из механизмов цитотоксического действия координационных соединений Cu(II) является генерация активных форм кислорода (ROS), которая приводит к повреждению ДНК, дисфункции митохон-

дрий и вызывает апоптоз по ДНК-зависимому или митохондриальному путям [4–7]. Эффективность повреждения ДНК активными формами кислорода полностью определяется лигандным окружением комплекса меди, а сила взаимодействия с ДНК напрямую влияет на токсичность [8–10].

Ионы меди(II) координируются со множеством разнообразных лигандных группировок различной дентатности, таких как основания Шиффа [11], аминокислоты [12, 13], пептиды [14, 15], азолы [16], терпиридины [17–19], полипиридины [20] и др. Цитотоксической активностью обладает ряд комплексов меди с производными фенантролина, одними из наиболее известных из которых являются *Casiopreinas* [21] – смешанно-лигандные хелатные комплексы меди(II) общей формулы $[Cu(N-N)(O-O)]NO_3$, где N–N – ароматический замещенный диимин (1,10-фенантролин или 2,2'-бипиридин и их производные), а O–O представляет собой ацетилацетонат или салицилат. За последние годы было получено более ста аналогов данных координационных соединений, и многие из них показали высокую противоопухолевую активность на животных моделях [22]. Следует отметить, что исследованные комплексы обладали на порядок меньшей цитотоксичностью по отношению к здоровым клеткам.

Наиболее ярко выраженным цитотоксическим эффектом обладают координационные соединения, содержащие плоские ароматические бидентатные лиганды, которые связываются с ДНК за счет интеркаляции лиганда между парами азотистых оснований. Ранее в нашей лаборатории был получен новый класс таких низкомолекулярных координационных соединений переходных металлов с производными 2-тиоимидазол-4-онов, обладающий сравнительно высокой цитотоксичностью *in vitro* и *in vivo*, и способных эффективно тормозить рост опухолей молочной железы [23].

Ранее нашей исследовательской группой был также осуществлен синтез несимметричных лигандов, содержащих два различных координационных сайта связывания (терпиридиновый и пиридилбензотиазольный) и координационных соединений на их основе [24]. Известно, что логарифмы констант устойчивости терпиридиновых лигандов с переходными металлами 1 и 2 ряда составляют 9.1–12.1 [25], а константы устойчивости

комплексов 2-(2-пиридил)бензотиазолов с Cu(II) равны 7.3–7.8 [26]. Целью данной работы являлась разработка методов синтеза лигандов, имеющих в составе, помимо терпиридиновых групп, фрагменты 5-(2-пиридилметилден)-2-тиоимидазолонов, образующих с Cu(II) более устойчивые координационные соединения с lgK 15.8–19.9 [27], и изучение их в реакции комплексообразования с $CuCl_2$.

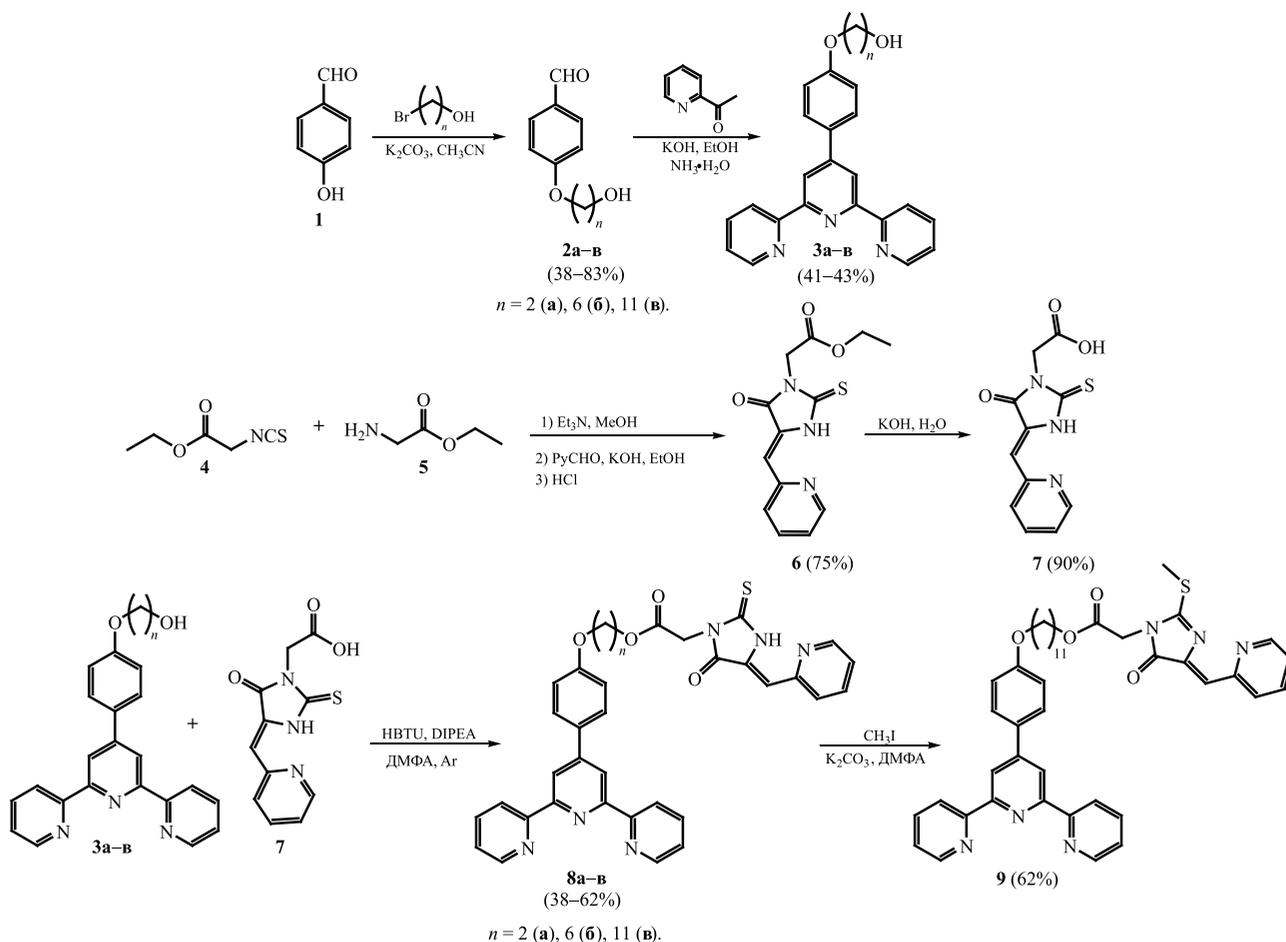
Синтез лигандов. Целевые дитопные лиганды **8a–в**, **9** имеют в составе 4'-фенокситерпиридиновый и 5-(2-пиридилметилден)-2-тиоимидазолоновый фрагменты, связанные полиметиленовыми линкерами различной длины, что позволило изменять расстояние между координационными фрагментами терпиридина и 2-тиоимидазолоном. Синтетическая последовательность получения целевых лигандов показана на схеме 1.

На первом этапе были получены соответствующие бензальдегиды **2** [28–30], а на их основе замещенные по положению 4' терпиридины **3** с различной длиной полиметиленового линкера между терпиридиновым фрагментом и концевой гидроксильной группой согласно модифицированному методу Кренке [30, 31]. На втором этапе был получен 5-пиридилметилден-2-тиогидантоин **7** с терминальной карбоксильной группировкой в соответствии с литературным методом [32].

Для соединения функциональных фрагментов терпиридинтиоимидазолонов на конечной стадии получения лигандов **8**, **9** был использован метод карбодиимидного синтеза с образованием сложноэфирной связи в реакциях кислоты **7** и спиртов **3** в присутствии HBTU. В результате были получены целевые дитопные лиганды **8a–в**. Поскольку алкилирование 5-пиридилметилден-2-тиоимидазолоновых лигандов по атому серы существенно изменяет их координационные свойства [33], нами также был синтезирован дитопный лиганд **9**, представляющий собой S-метилированное производное лиганда **8в**, реакцией соединения **8в** с метилиодидом в присутствии карбоната калия. Структуры всех полученных соединений подтверждены методами ЯМР 1H и ^{13}C , LC-MS и HRMS.

Синтез координационных соединений. Комплексы меди(II) **10**, **11** были получены на основе лигандов **8**, **9** в реакциях с эквимольными количествами $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ методом наслаивания спир-

Схема 1.



тового раствора соли меди на раствор соответствующего лиганда в CH_2Cl_2 для получения целевых координационных соединений (схема 2).

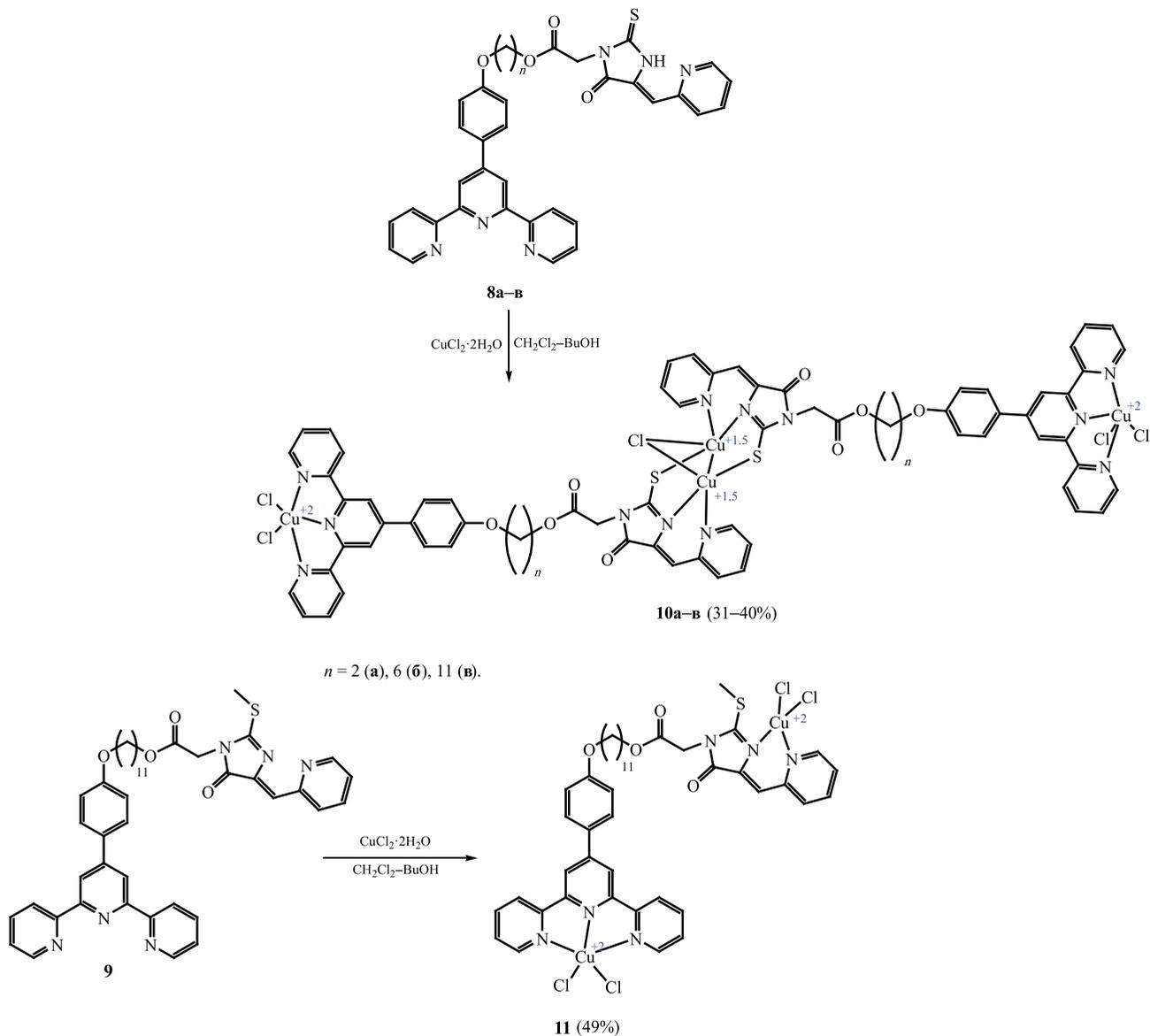
Обнаружено, что образующиеся комплексы **10** и **11** существенно различаются по составу и структуре. Соединения **10** являются бислигандными комплексами, содержащими четыре атома меди двух структурных типов: два иона меди Cu^{2+} координированы терпиридиновыми фрагментами лиганда, а два входят в состав делокализованной смешанно-валентной системы $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5}$ и координированы тиогидантоиновыми фрагментами.

Соединение **11** представляет собой биядерный монолигандный комплекс; оба атома меди находятся в степени окисления Cu^{2+} , тиогидантоиновый фрагмент координирует металл только двумя

атомами азота, а сера в координации не участвует. Структуры комплексов **10**, **11** были установлены на основе сравнения данных их электронных спектров и вольтамперометрии (ЦВА и ВДЭ) с данными, полученными ранее в нашей лаборатории (рис. 1) при исследовании комплексообразования с лигандами ряда терпиридина, 5-пиридил-2-тиоимидазолон и 5-пиридил-2-алкилтиоимидазолон [34–37], состав подтвержден данными элементного анализа.

Электронная спектроскопия лигандов и координационных соединений. Определение характера координационного окружения ионов меди в полученных металлических комплексах проводили с использованием метода электронной спектроскопии. Координационные соедине-

Схема 2.



ния **10**, **11** и лиганды **8**, **9** были охарактеризованы данными электронной спектроскопии в УФ и видимой области. Для лигандов обоих типов в электронных спектрах наблюдаются две характерные полосы поглощения: в диапазоне 255–330 нм (ϵ 1480–3952), относящиеся к π - π^* -переходам терпиридинового фрагмента лиганда, а также в области 340–420 нм (ϵ 1160–2836), соответствующие π - π^* - и n - π^* -переходам тиогидантоиново-

го фрагмента, что согласуется с данными работ [38, 39]. В электронных спектрах координационных соединений **10** происходит смещение полос поглощения как терпиридинового (до 280–410 нм), так и тиогидантоинового (до 420–460 нм) фрагментов в длинноволновую область, что согласуется с литературными данными для тригонально-бипирамидальных терпиридиновых комплексов Cu(II) и смешанно-валентных комплексов 5-пиридилме-

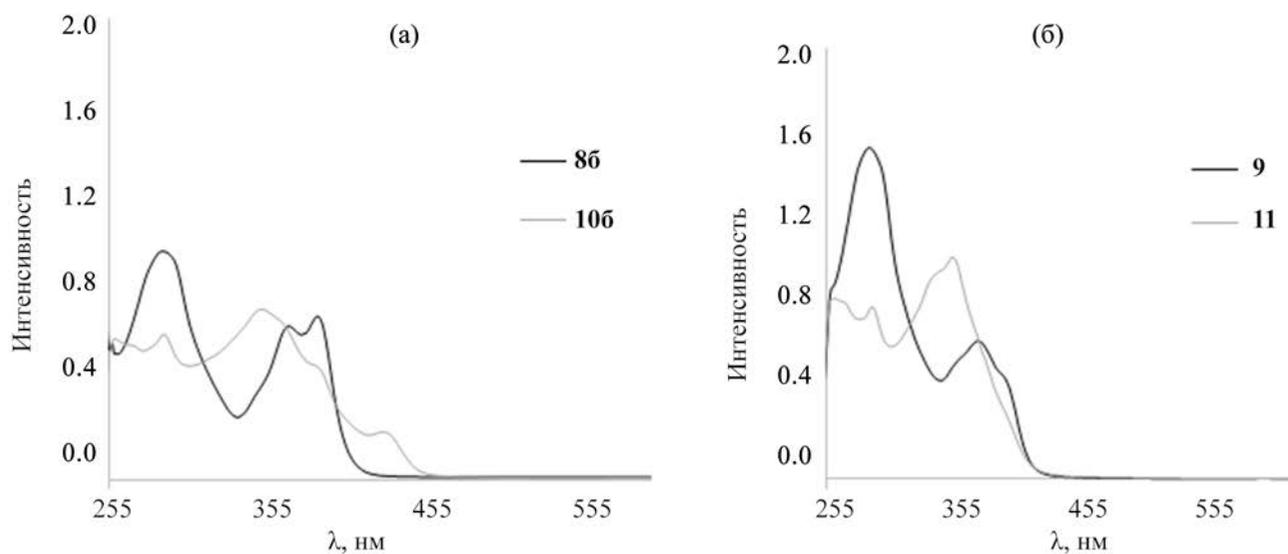


Рис. 1. Электронные спектры лиганда **86** и бислигандного комплекса **106** (а), лиганда **9** и монолигандного комплекса **11** (б) в ДМСО ($c 2 \times 10^{-4}$ М.).

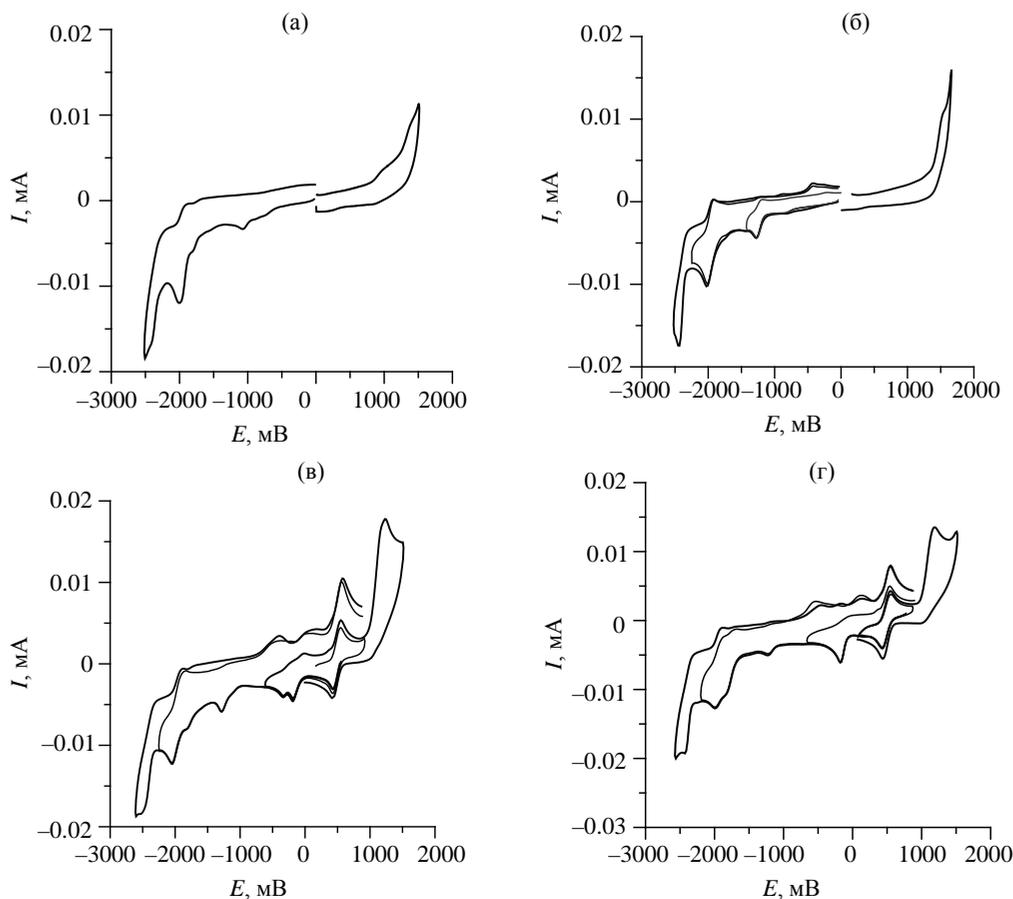


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы лигандов **86** (а) и **9** (б), комплексов **106** (в) и **11** (г). $c 5 \times 10^{-4}$ М., ДМФА, 0.1 М. Bu_4NClO_4 .

Таблица 1. Потенциалы электрохимического восстановления и окисления соединений **8–11**, измеренные методом ЦВА в ДМФА на стеклоглеродном электроде в присутствии 0.1 М. $\text{Bu}_4\text{NClO}_4^a$

Соединение	$E_p^{\text{Red}}, \text{В}$	$E_p^{\text{Ox}}, \text{В}$
8a	-1.12	1.01
	-1.78	
	-1.93	
	-2.02	
	-2.48	
8б	-1.09	1.02
	-1.79	
	-1.91	
	-2.00	
	-2.49	
8в	-1.11	0.98
	-1.76	
	-1.91	
	-2.01	
	-2.47	
9	-1.25	1.53
	-1.90	
	-2.02	
	-2.46	
	-0.16	
10a	-1.18	0.61
	-1.77	1.26
	-1.91	1.52
	-2.51	–
	-0.31	–
10б	-0.46	0.43
	-1.26	1.22
	-1.78	1.45
	-2.12	–
	-2.61	–
10в	-0.26	0.49
	-1.31	1.24
	-1.81	1.56
	-2.05	–
	-2.42	–
11	-0.12	0.48
	-1.24	1.25
	-1.81	1.51
	-1.98	–
	-2.52	–

^a Скорость развертки потенциала 200 мВ/с.

тилен-2-тиогидантоинов с мостиковым хлорид-анионом типа $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5}$ [36, 40], и подтверждают, что медь координируется обоими донорными фрагментами лиганда.

Результаты электронной спектроскопии для комплекса **11**, в противоположность соединениям **10**, свидетельствуют об образовании продукта, содержащего координированные по терпириновому и пиридилметиленимидазолонному фрагментам ионы меди(II). Полоса поглощения тиогидантоинового фрагмента в спектре этого комплекса имеет максимум поглощения при 350 нм (рис. 1б), что существенно отличается от полос поглощения для комплексов **10** и характерно для тетраэдрических координационных соединений меди(II) с 5-пиридилметиленимидазолами [41].

Электрохимическое исследование лигандов и координационных соединений. Электрохимическое исследование лигандов **8**, **9** и их комплексов **10**, **11** было проведено методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вольтамперометрии с вращающимся дисковым электродом (ВДЭ) на стеклоглеродных (СУ) электродах в ДМФА в присутствии Bu_4NClO_4 как фонового электролита. Результаты представлены в табл. 1; типичные кривые ЦВА на примерах лигандов **8б** и **9**, а также их координационных соединений **10б** и **11** показаны на рис. 2.

В зависимости от лиганда соединение **8** восстанавливается в 4 стадии, соединение **9** – в 5 стадий при потенциалах $-1.09 \div -2.49$ В; окисление всех лигандов происходит в одну необратимую стадию, при ~ 1.0 В для соединений **8** и при $\sim +1.5$ В для соединения **9**. На кривой ЦВА комплексов **10** появляются 3 дополнительных пика восстановления координированных ионов меди в анодной (при $0.43\text{--}0.51$ В) и катодной области (при $-0.16 \div -0.46$ В). Обратимый двухэлектронный пик с потенциалом $E_{\text{pc}} \sim 0.45$ соответствует процессу одновременного восстановления двух ионов $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ [35]. Пики в области $0.16\text{--}0.46$ В соответствуют квазиобратимому восстановлению $\text{Cu}^{+1.5}\text{Cu}^{+1.5} \rightarrow \text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$ [36]. Также на ЦВА наблюдаются пики окисления и восстановления лигандных фрагментов, смещенные по сравнению с исходными некоординированными лигандами и соответствующие литературным данным для ко-

Таблица 2. Цитотоксичность координационных соединений **10**, **11** в сравнении с описанными ранее соединениями **12а–в**

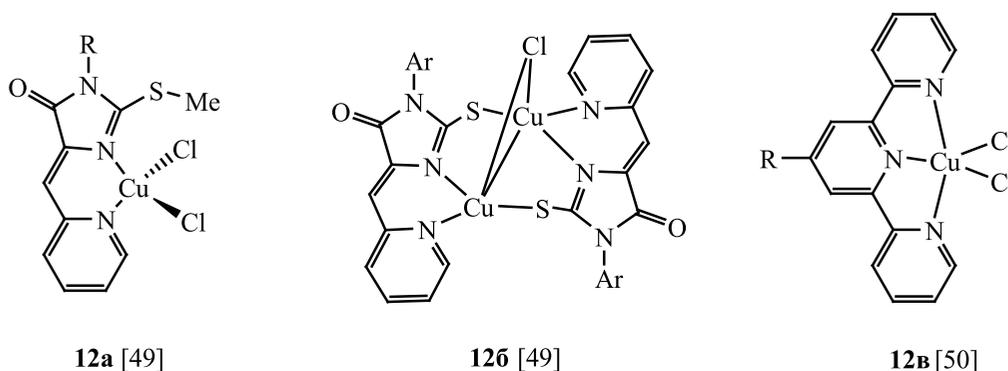
Соединение	IC ₅₀ , μМ. (MCF7)	IC ₅₀ , μМ. (A549)	IC ₅₀ , μМ. (HEK293)
12а [49]	3.7–64.3	1.7–75.0	16.0–20.6
12б [49]	1.4–65.0	1.8–54.0	1.6–6.3
12в [50]	–	37.5–41.2	–
10а	>100	~100	11–12
10б	1.23–1.57	1.0–1.2	0.73–0.89
10в	75–129	>100	>100
11	0.57–0.93	2.6–3.6	2.8–3.4

ординационных соединений, образующихся при взаимодействии CuCl₂ с терпиридинами и 5-пиридилметиленимидазолонами: при E_{pc} 1.9–2.63 В, соответствующие восстановлению терпиридиновых фрагментов комплексов [24, 38, 42, 43], и при E_{pc} 1.26–1.78 В, соответствующие восстановлению координированного аниона пиридилметилени-2-тиогидантоина [44, 45].

Пики восстановления координированных ионов меди наблюдаются и на ЦВА координационного соединения **11**, однако в отличие от комплексов **10** с тремя дополнительными пиками медь-центрированных редокс-переходов, соответствующих восстановлению Cu(II) и Cu^{+1.5}, для комплекса **11** на ЦВА наблюдаются два одноэлектронных пика, соответствующие восстановлению Cu^{II}→Cu^I в координационной сфере терпиридина и тиогидантоина [24, 46].

На ЦВА комплексов **10** и **11** в области окисления появляются также дополнительные по сравнению с исходными лигандами пики при ~1.21–1.41 В, соответствующие окислению координированных хлорид-анионов [24, 36, 46].

Исследование цитотоксичности координационных соединений 10, 11. Полученные полиядерные медьсодержащие координационные соединения терпиридин-тиоимидазолоновых лигандов были протестированы на цитотоксичность методом МТТ [47] на клеточных линиях МСF7 (аденокарцинома молочной железы), А549 (не-мелкоклеточный рак легкого) и НЕК293 (эмбриональные клетки почек). Цитотоксичность тестируемых веществ оценивали с помощью стандартного МТТ-теста с использованием 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолийбромида [47]. Рассевали 4000 клеток на лунку в 130 мкл среды DMEM в 96-луночном планшете и выдерживали в

Схема 3.

инкубаторе при 37°C с 5% CO₂ в течение первых 24 ч без обработки. Затем в плашки к клеткам добавляли по 15 мкл растворов исследуемых соединений в ДМСО и инкубировали клетки 72 ч. После этого добавляли раствор МТТ с концентрацией 0.5 мг/мл в среде, инкубировали клетки 2 ч с последующим удалением среды и добавлением 100 мкл ДМСО. После чего измеряли пропускание при 565 нм с использованием планшетного ридера. IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6l (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Приведено среднее значение трех измерений.

Поскольку комплексы **10** содержат несколько ионов меди в различных степенях окисления и, кроме того, соединения **10**, **11** имеют различное координационное окружение можно предположить, что их противоопухолевая активность осуществляется за счет различных механизмов цитотоксического действия. Полученные данные МТТ теста соединений **10**, **11** сравнивались с данными по цитотоксической активности координационных соединений меди со сходными лигандами более простой структуры (схема 3), которые содержали ионы металла только в одной степени окисления и с одним типом координационного окружения.

Проведенные исследования показали, что наиболее высокую цитотоксическую активность по отношению ко всем протестированным видам клеточных линий проявляет координационное соединение **10б**, имеющее в своем составе полиметиленовый линкер средней длины, состоящий из шести CH₂-групп (табл. 2). Координационное соединение **10а** с линкером (CH₂)₂ проявило цитотоксичность лишь в отношении условно нормальной клеточной линии НЕК293, комплекс **10в** с самой длиной полиметиленовой цепью (CH₂)₁₀ оказался малотоксичен в отношении всех трех клеточных линий. Координационное соединение **11**, содержащее два иона меди(II), продемонстрировало цитотоксическую активность в отношении всех исследованных клеточных линий, но в большей степени по отношению к MCF7 (индекс селективности IC₅₀_{НЕК293}/IC₅₀_{МCF7} ~ 4). Более высокая цитотоксическая активность комплекса **10б** по сравнению с другими соединениями этой серии предположительно может быть связана с длиной линкера, соединяющего координирующие фрагменты лиганда.

Средняя длина линкера (шесть метиленовых звеньев между функциональными группами), возможно, является оптимальной для взаимодействия медьсодержащих фрагментов с двумя сайтами связывания биологической мишени; при этом меньшая длина линкера может не давать возможность двум ионам меди взаимодействовать с этими мишенями одновременно, а более длинные линкеры придают молекулам большую конформационную подвижность, что также приводит к менее эффективному взаимодействию.

Отметим, что тетраядерный комплекс **10б** проявляет более высокую цитотоксическую активность по сравнению с его моно- и биядерными аналогами **12б**, **12в**. Вероятно, повышенная цитотоксичность комплекса **10б** может быть связана как с повышенным относительным содержанием меди в составе данного координационного соединения, так и сочетанием нескольких возможных механизмов цитотоксического действия из-за наличия ионов меди в различных степенях окисления.

Таким образом, в данной работе впервые разработаны препаративные методы синтеза дитопных органических лигандов, сочетающих в структуре терпиридиновый и тиогидантоиновый координирующий фрагменты, соединенные сложноэфирным линкером с полиметиленовым фрагментом различной длины. На основе полученных лигандов синтезированы координационные соединения двух структурных типов в реакциях с хлоридом меди(II). Установлено, что в реакциях лигандов **8** и **9** с CuCl₂ образуются комплексные соединения с участием обоих координационных сайтов терпиридин-тиогидантоиновых конъюгатов. При этом S-алкилированный лиганд **9** образует монолигандный биядерный комплекс **11**, имеющий в составе два иона Cu²⁺, а тиогидантоиновые лиганды **8** – бислигандные тетраядерные смешанно-валентные комплексы **10**, содержащие ионы меди в степени окисления Cu²⁺ и Cu^{1.5+}.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Silufol-UV254 с закрепленным слоем силикагеля. ЯМР спектры ¹H и ¹³C регистрировали на приборе Bruker Avance с рабочими частотами 400 и 100 МГц. Электронные

спектры поглощения регистрировали на приборе HITACHI U-2900. Хроматографическое выделение продуктов реакции проводили на препаративном хроматографе puriFlash 4250 (Interchim, Франция) с применением картриджа PF-15C18HP-F0040 от того же производителя. Коммерческие реактивы (Merck, Fluka@Analytical, abcr, Carbosynth) использовались без дополнительной очистки. Чистота полученных соединений подтверждалась методом LC-MS с использованием системы Shimadzu Prominence LC-20 с колонкой Luna 3 мкм C18 90A (150 × 4.6 мм) и коллектором фракций, соединенным с одноквадрупольным масс-спектрометром Shimadzu LCMS-2020 с двойным источником ионизации DUIS-ESI-APCI Phenomenex, при 40°C. Электрохимические исследования проводили при 25°C на потенциостате IPC-2000 с программным комплексом уточнения (разработан в Институте физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, http://www.expo.ras.ru/base/prod_data.asp?prod_id=4687). В качестве рабочих электродов использовали стеклоглеродные и золотые диски (оба диаметром 2 мм), отполированные Al₂O₃ (<10 мм), фоновый электролит 0.1 М. раствор В₄NCIO₄ в ДМСО. Ag|AgCl|KCl (насыщенный) использовали в качестве электрода сравнения. Потенциалы приведены с учетом iR компенсации. Все измерения проводили в атмосфере аргона. Образцы растворяли в предварительно дегазированном растворителе. Для хемосорбции серосодержащих лигандов и комплексов на поверхности золотого электрода электрод погружали в раствор соответствующего соединения в ДМСО на 2 сут, затем промывали 5-10 раз ДМСО.

Синтез 6-{4-([2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил)-фенокси}гексан-1-ола (3б). Выход 0.87 г (42%), белый порошок. К раствору 0.55 г (9.8 ммоль) КОН в 10 мл этанола добавляли 1.1 г (4.9 ммоль) 4-[(6-гидроксигексил)окси]бензальдегида **2б**, затем 1.1 мл (9.8 ммоль) 2-ацетилпиридина. После 10 мин перемешивания в реакционную смесь добавляли 3.8 мл (98.0 ммоль) 25%-ного водного аммиака. Реакционную смесь перемешивали при нагревании 50°C в течение 15 ч, после чего выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси метанол-диэтиловый эфир (1:1). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили на воздухе. Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ, м. д.: 8.72–8.75 м (4H, 6,6''-тпуН, 3',5'-тпуН), 8.68 д (2H, 3,3''-тпуН, J 7.9 Гц), 7.88–7.92 м (4H, 4,4''-тпуН, C²C⁶Ar), 7.36–7.39 м (2H, 5,5''-тпуН), 7.02 д (2H, C³C⁵-Ar, J 8.7 Гц), 4.04 т (2H, OCH₂, J 6.4 Гц), 3.69 т (2H, CH₂OH, J 6.5 Гц), 1.47–1.88 м [8H, (CH₂)₄]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 159.22 (C^{2''}C^{6''}-тпу), 155.91 (C⁶C^{6'}-тпу), 155.22 (C^{4''}-тпу), 149.24 (C²,C^{2'}-тпу), 148.12 (C¹Ar), 133.91 (C⁴Ar), 131.57 (C⁴C^{4'}-тпу), 128.42 (C²C⁶Ar), 122.75 (C³C⁵Ar), 121.38 (C³C^{3'}-тпу), 118.27 (C⁵C^{5'}-тпу), 114.95 (C^{3''}C^{5''}-тпу), 68.76 (OCH₂), 62.91 (CH₂OH), 32.24 (OCH₂CH₂CH₂), 29.45 (CH₂CH₂CH₂OH), 25.95 (OCH₂CH₂CH₂), 25.26 (CH₂CH₂CH₂OH). Масс-спектр, m/z: 426.2114 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₇H₂₈N₃O₂: 426.2182).

Общая методика синтеза (Z)-2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)алкил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетатов (8). К раствору (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7** (1.3 экв.) в абсолютном ДМФА добавляли НВТУ (1.95 экв.) и ДИРЕА (2.6 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 40 мин в инертной атмосфере, после чего в реакционную смесь добавляли ω-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)алкан-1-олов **3**. Полученную реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 72 ч, потом растворитель отгоняли, полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии [хроматографическая колонка 15μ 40 г, элюент – петролейный эфир (100%)→петролейный эфир (50%)–этилацетат (50%)→этилацетат (100%)→метанол (100%) в течение 25 мин].

(Z)-2-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}фенокси)этил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8а) получали из 0.1 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)этан-1-ола **3а**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) НВТУ и 0.12 мл (0.7 ммоль) ДИРЕА. Выход 0.091 г (55%), светло-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max}, нм (ε, л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (1480), 371 (1112), 388 (1160). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 11.56 уш. с (1H, NH), 8.75 д (2H, 6,6''-тпуН, J 3.9 Гц), 8.64–8.70 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуН, C⁶Pу), 7.84–7.92 м (4H, 4,4''-

тпу, C^2C^6Ar), 7.71 д (1H, C^3Py , J 1.7 Гц), 7.34–7.41 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.21–7.25 м (1H, C^5Py), 7.04 д (2H, C^3C^5-Ar , J 8.8 Гц), 6.58 с (1H, CH=), 4.77 с (2H, NCH_2), 4.56–4.61 м (2H, OCH_2), 4.26–4.30 м (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.65 (C=S), 166.24 (COO), 162.99 (C=O), 158.91 (C^4Ar), 155.89 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.39 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 152.99 (C^2Py), 149.31 ($C^{4''}$ -тпу), 148.69 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.51 (C^6Py), 130.80 (NHC=), 129.70 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.15 (C^4Py), 126.13 (C^3Py), 123.41 (C^1Ar), 122.93 (C^2C^6Ar), 122.52 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.98 (C^5Py), 118.90 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.58 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 112.23 (C^3C^5Ar), 108.37 (CH=), 65.30 (OCH_2), 63.61 ($CH_2OC=O$), 41.38 (CH_2COO). Масс-спектр, m/z : 615.1911 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{34}H_{27}N_6O_4S$: 615.1814).

(Z)-6-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}фенокси)гексил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8б) получали из 0.1 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)гексан-1-ола **3б**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) HBTU и 0.12 мл (0.7 ммоль) DIPEA. Выход 0.058 г (38%), светло-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (3952), 368 (2620), 388 (2836). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 11.52 уш. с (1H, NH), 8.75 д (2H, 6,6''-тпуH, J 3.8 Гц), 8.63–8.70 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуH, C^6Py), 7.85–7.94 м (4H, 4,4''-тпу, C^2C^6Ar), 7.71–7.77 м (1H, C^3Py), 7.34–7.43 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.02 д (2H, C^3C^5Ar , J 8.8 Гц), 6.60 с (1H, CH=), 4.69 с (2H, NCH_2), 4.23 т (2H, OCH_2 , J 6.6 Гц), 4.03 т (2H, CH_2O , J 6.5 Гц), 1.67–1.88 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2CH_2O$), 1.50 д. т [4H, $(CH_2)_2$, J 14.8, J 7.4 Гц]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.77 (C=S), 166.29 (COO), 163.03 (C=O), 159.62 (C^4Ar), 155.97 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.41 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 153.05 (C^2Py), 149.38 ($C^{4''}$ -тпу), 149.32 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.70 (C^6Py), 130.06 (NHC=), 129.78 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.08 (C^4Py), 126.11 (C^3Py), 123.36 (C^1Ar), 122.69 (C^2C^6Ar), 121.10 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.96 (C^5Py), 117.82 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.42 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 111.26 (C^3C^5Ar), 108.25 (CH=), 67.44 (OCH_2), 65.42 ($CH_2OC=O$), 41.43 (CH_2COO), 29.29 (OCH_2CH_2), 28.72 ($CH_2CH_2OC=O$), 25.25 [$(CH_2)_2$]. Масс-спектр, m/z : 671.2310 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{38}H_{35}N_6O_4S$: 671.2440).

(Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}-

фенокси)ундецил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (8в) получали из 0.13 г (0.27 ммоль) 2-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)ундекан-1-ола **3в**, 0.092 г (0.35 ммоль) (Z)-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]уксусной кислоты **7**, 0.2 г (0.52 ммоль) HBTU и 0.12 мл (0.7 ммоль) DIPEA. Выход 0.106 г (62%), оранжевый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 291 (1824), 366 (1148), 390 (1208). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 11.58 уш. с (1H, NH), 8.74 д (2H, 6,6''-тпуH, J 4.0 Гц), 8.64–8.71 м (5H, 3,3'',3',5'-тпуH, C^6Py), 7.85–7.92 м (4H, 4,4''-тпу, C^2C^6Ar), 7.74 т. д (1H, C^3Py , J 7.7, J 1.7 Гц), 7.34–7.42 м (3H, 5,5''-тпуH, C^4Py), 7.23–7.26 м (1H, C^5Py), 7.03 д (2H, C^3C^5Ar , J 8.7 Гц), 6.59 с (1H, CH=), 4.68 с (2H, NCH_2), 4.18 т (2H, OCH_2 , J 6.7 Гц), 4.03 т (2H, CH_2O , J 6.6 Гц), 1.78–1.87 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2$), 1.62–1.70 м (2H, CH_2CH_2O), 1.24–1.53 м [12H, $(CH_2)_6$]. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 176.78 (C=S), 166.26 (COO), 163.02 (C=O), 159.77 (C^4Ar), 155.71 ($C^{2''}C^{6''}$ -тпу), 155.18 ($C^6C^{6'}$ -тпу), 153.07 (C^2Py), 149.56 ($C^{4''}$ -тпу), 149.31 ($C^2C^{2'}$ -тпу), 136.69 (C^6Py), 130.57 (NHC=), 129.87 ($C^4C^{4'}$ -тпу), 128.09 (C^4Py), 126.09 (C^3Py), 123.44 (C^1Ar), 122.67 (C^2C^6Ar), 121.01 ($C^3C^{3'}$ -тпу), 120.58 (C^5Py), 117.84 ($C^5C^{5'}$ -тпу), 114.45 ($C^{3''}C^{5''}$ -тпу), 110.24 (C^3C^5Ar), 108.18 (CH=), 71.23 (OCH_2), 66.64 ($CH_2OC=O$), 41.41 (CH_2COO), 29.29 (OCH_2CH_2), 29.11 ($CH_2CH_2OC=O$), 29.03 ($OCH_2CH_2CH_2$), 28.97 ($CH_2CH_2CH_2OC=O$), 28.85 (CH_2), 28.73 (CH_2), 28.04 (CH_2), 25.63 (CH_2), 25.34 (CH_2). Масс-спектр, m/z : 741.3102 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{43}H_{45}N_6O_4S$: 741.3223).

(Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-Терпиридин]-4'-ил}-фенокси)ундецил-2-[2-(метилтио)-(5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетат (9). К раствору 0.11 г (0.81 ммоль) K_2CO_3 в 3 мл ДМФА добавляли 0.2 г (0.027 ммоль) (Z)-11-(4-{[2,2':6',2''-терпиридин]-4'-ил}фенокси)ундецил-2-[5-оксо-4-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]ацетата **8в**, после чего при интенсивном перемешивании прибавляли 0.02 мл (0.027 ммоль) метилиодида. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем выливали в ледяную баню. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и диэтиловым эфиром, затем сушили

в вакууме. Выход 0.18 г (88%), темно-желтый порошок. Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 287 (6160), 367 (2568), 386 (1892). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 8.80 д (1H, C⁶Py, *J* 8.1 Гц), 8.74 д. д (2H, 6,6''-тпуН, *J* 4.1, *J* 0.9 Гц), 8.66–8.76 м (4H, 3,3'',3',5'-тпуН), 7.85–7.91 м (4H, 4,4''-тпу, C²C⁶Ar), 7.72–7.78 м (1H, C³Py), 7.36 д. д. д (1H, C⁴Py, *J* 7.4, *J* 4.8, *J* 1.1 Гц), 7.22 д. д. д (1H, C⁵Py, *J* 6.8, *J* 5.5, *J* 1.1 Гц), 7.03 д (2H, C³C⁵Ar, *J* 8.7 Гц), 6.89 с (1H, CH=), 4.37 с (2H, NCH₂), 4.18 т (2H, OCH₂, *J* 6.7 Гц), 4.03 т (2H, CH₂O, *J* 6.6 Гц), 2.77 с (3H, SCH₃), 1.78–1.86 м (4H, OCH₂CH₂CH₂), 1.62–1.69 м (2H, CH₂CH₂O), 1.24–1.48 м [12H, (CH₂)₆]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 168.71 (C=S), 166.40 (COO), 161.77 (C=O), 159.69 (C⁴Ar), 155.97 (C^{2''}C^{6''}-тпу), 155.39 (C⁶C^{6'}-тпу), 152.25 (C²Py), 149.49 (C^{4''}-тпу), 148.37 (C²C^{2'}-тпу), 136.44 (C⁶Py), 130.03 (NHC=), 129.23 (C⁴C^{4'}-тпу), 128.07 (C⁴Py), 126.73 (C³Py), 123.98 (C¹Ar), 122.81 (C²C⁶Ar), 120.95 (C³C^{3'}-тпу), 120.11 (C⁵Py), 117.80 (C⁵C^{5'}-тпу), 114.42 (C^{3''}C^{5''}-тпу), 111.23 (C³C⁵Ar), 109.15 (CH=), 67.69 (OCH₂), 65.81 (CH₂OC=O), 41.15 (CH₂COO), 29.67 (OCH₂CH₂), 29.06 (CH₂CH₂OC=O), 28.01 (OCH₂CH₂CH₂), 25.63 (CH₂), 25.33 (CH₂), 12.70 (SCH₃). Масс-спектр, *m/z*: 755.3326 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₄H₄₇N₆O₄S⁺: 755.3379).

Общая методика синтеза координационных соединений (10, 11). Лиганды **8**, **9** растворяли в 2 мл дихлорметана. Дигидрат хлорида меди(II) растворяли в 2 мл *n*-бутанола. К раствору лигандов **8**, **9** медленно прибавляли раствор соли меди(II) до образования двухфазной системы, избегая образования осадка. Реакционную смесь плотно закрывали и оставляли для образования порошкообразного осадка при комнатной температуре. Полученный порошок отфильтровывали, промывали хлороформом и водой, затем тщательно сушили. В результате реакции был получен аморфный порошок темно-зеленого цвета.

Комплекс 10а получали из 0.02 г (0.032 ммоль) лиганда **8а** и 0.011 г (0.064 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.017 г (32%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 290 (4132), 359 (4968), 389 (3680), 433 (2448). Найдено, %: С 44.56; Н 2.95; N 8.66. C₆₈H₅₀Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·3CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 44.62; Н 2.79; N 8.38.

Комплекс 10б получали из 0.02 г (0.03 ммоль) лиганда **8б** и 0.01 г (0.06 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Вы-

ход 0.019 г (40%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 289 (2520), 351 (2960), 387 (1976), 429 (836). Найдено, %: С 48.34; Н 3.80; N 8.61. C₇₆H₆₆Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·3CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 48.27; Н 3.64; N 8.78.

Комплекс 10в получали из 0.02 г (0.027 ммоль) лиганда **8в** и 0.009 г (0.054 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.015 г (31%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 290 (2320), 351 (3020), 387 (2116), 436 (260). Найдено, %: С 51.66; Н 4.67; N 8.35. C₈₆H₈₆Cl₅Cu₄N₁₂O₈S₂·CH₂Cl₂·H₂O. Вычислено, %: С 51.88; Н 4.50; N 8.34.

Комплекс 11 получали из 0.02 г (0.026 ммоль) лиганда **9** и 0.009 г (0.052 ммоль) CuCl₂·2H₂O. Выход 0.013 г (49%). Электронный спектр (ДМСО), λ_{\max} , нм (ϵ , л·моль⁻¹·см⁻¹): 261 (3356), 287 (3140), 337 (3840), 347 (4116). Найдено, %: С 49.60; Н 4.56; N 7.83. C₄₄H₄₆Cl₄Cu₂N₆O₄S·CH₂Cl₂. Вычислено, %: С 49.91; Н 4.33; N 7.94.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Muhammad N., Guo Z.* // Curr. Opin. Chem. Biol. 2014. Vol. 19. P. 144. doi 10.1016/j.cbpa.2014.02.003
2. *Jan A.T., Azam M., Siddiqui K., Ali A., Choi I., Haq Q.M.R.* // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16. P. 29592. doi 10.3390/ijms161226183
3. *West D.X., Liberta A.E., Padhye S.B., Chikate R.C., Sonawane P.B., Kumbhar A.S., Yerande R.G.* // Coord. Chem. Rev. 1993. Vol. 123. P. 49. doi 10.1016/0010-8545(93)85052-6
4. *Acilan C., Cevatemre B., Adiguzel Z., Karakas D., Ulukaya E., Ribeiro N., Correia I., Pessoa J.C.* // Biochim. Biophys. Acta. 2017. Vol. 1861. P. 218. doi 10.1016/j.bbagen.2016.10.014
5. *Deng J., Yu P., Zhang Z., Wang J., Cai J., Wu N., Sun H., Liang H., Yang F.* Eur. J. Med. Chem. 2018, Vol. 158. P. 442. doi 10.1016/j.ejmech.2018.09.020
6. *Rafi U.M., Mahendiran D., Devi V.G., Doble M., Rahiman A. K.* // Inorg. Chim. Acta. 2018 Vol. 482. P. 160. doi 10.1016/j.ica.2018.06.007
7. *Cui Y., Wu L., Yue W., Lian F., Qu J.* // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1191. P. 145. doi 10.1016/j.molstruc.2019.04.081
8. *Jaividhya P., Dhivya R., Akbarsha M., Palaniandavar M.* // J. Inorg. Biochem. 2012. N 114. P. 94. doi 10.1016/j.jinorgbio.2012.04.018

9. Liang J.W., Wang Y., Du K.J., Li G.Y., Guan R.L., Ji L.N., Chao H. // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 141. P. 17. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.08.006
10. Lu J., Sun Q., Li J.L., Jiang L., Gu W., Liu X., Tian J.L., Yan S.P. // *J. Inorg. Biochem.* 2014. Vol. 137. P. 46. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.03.015
11. Gou Y., Li J., Fan B., Xu B., Zhou M., Yang F. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 134. P. 207. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.026
12. Parveen S., Cowan J.A., Yu Z., Arjmand F. // *Metallomics.* 2020. Vol. 12. P. 988. doi 10.1039/D0MT00084A
13. Zehra S., Roisnel T., Arjmand F. // *ACS Omega* 2019. Vol. 4. P. 7691. doi 10.1021/acsomega.9b00131
14. Arjmand F., Sharma S., Parveen S., Toupet L., Yu Z., Cowan J.A. // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 49. P. 9888. doi 10.1039/D0DT01527J
15. Fu X.-B., Zhang J.-J., Liu D.-D., Gan Q., Gao H.-W., Mao Z.-W., Le X.-Y. // *J. Inorg. Biochem.* 2015. Vol. 143. P. 77. doi 10.1016/j.jinorgbio.2014.12.006
16. Hu J., Liao C., Mao R., Zhang J., Zhao J., Gu Z. // *MedChemComm.* 2018. Vol. 9. P. 337. doi 10.1039/C7MD00462A
17. Godlewska S., Jezierska J., Baranowska K., Augustin E., Dolega A. // *Polyhedron.* 2013. Vol. 65. P. 288. doi 10.1016/j.poly.2013.08.039
18. Rajalakshmi S., Weyhermüller T., Dinesh M., Nair B.U. // *J. Inorg. Biochem.* 2012. Vol. 117. P. 48. doi 10.1016/j.jinorgbio.2012.08.010
19. Abdi K., Hadadzadeh H., Weil M., Salimi M. // *Polyhedron.* 2012. Vol. 31. P. 638. doi 10.1016/j.poly.2011.10.028
20. Ng C.H., Chan C.W., Lai J.W., Ooi I.H., Chong K.V., Maah M.J., Seng H.L. // *J. Inorg. Biochem.* 2016. Vol. 160. P. 1. doi 10.1016/j.jinorgbio.2016.04.003
21. Lopez-Rodriguez A., Carabez-Trejo A., Rosas-Sanchez F. // *BioMetals.* 2011. Vol. 24. P. 1189. doi 10.1007/s10534-011-9477-7
22. Alvarez-Barrera L., Rodríguez-Mercado J.J., Lopez-Chaparro M., Altamirano-Lozano M.A. // *Drug Chem. Toxicol.* 2017. Vol. 40. P. 333. doi 10.1080/01480545.2016.1229787
23. Majouga A.G., Zvereva M.I., Rubtsova M.P., Skvortsov D.A., Mironov A.V., Azhibek D.M., Krasnovskaya O.O., Gerasimov V.M., Udina A.V., Vorozhtsov N.I., Beloglazkina E.K., Agron L., Mikhina L.V., Tretyakova A.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Kabanov A.V., Dontsova O.A. // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 6252. doi 10.1021/jm500154f
24. Salimova I.O., Berezina A.V., Barskaya E.S., Abramovich M.S., Lyssenko K.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. // *Polyhedron.* 2020. Vol. 179. P. 114403. doi 10.1016/j.poly.2020.114403
25. Farkas E., Enyedy E.A., Micera G., Garribba E. // *Polyhedron.* 2000. Vol. 19. P. 1727. doi 10.1016/S0277-5387(00)00453-8
26. Pritam V., Usha F., Laxmeshwar N.B. // *J. Indian Chem. Soc.* 1985. Vol. 62. P. 502. doi 10.5281/zenodo.6321646
27. Chrzanowska M., Katafias A., Kozakiewicz A., Eldik R. // *Inorg. Chim. Acta.* 2020. Vol. 504. P. 119449. doi 10.1016/j.ica.2020.119449
28. Yi W., Cao R., Peng W., Wen H., Yan Q., Zhou B., Ma L., Song H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 639. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.007
29. Salimova I., Berezina A., Shikholina I., Zyk N., Beloglazkina E. // *Polyhedron.* 2021. Vol. 200. P. 115149. doi 10.1016/j.poly.2021.115149
30. Kajiwara Y., Nagai A., Chujo Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* 2011. Vol. 84. P. 471. doi 10.1246/bcsj.20100340
31. Song C., Ye Z., Wang G., Yuan J., Guan Y. // *Chem. Eur. J.* 2010. Vol. 16. P. 6464. doi 10.1002/chem.201000528
32. Guk D., Krasnovskaya O., Zyk N., Beloglazkina E. // *SynOpen.* 2020. Vol. 4. P. 38. doi 10.1055/s-0040-1707519
33. Tishchenko K., Beloglazkina E., Proskurnin M., Malinnikov V., Guk D., Muratova M., Krasnovskaya O., Udina A., Skvortsov D., Shafikov R., Ivanenkov Y., Aladinskiy V., Sorokin I., Gromov O., Majouga A., Zyk N. // *J. Inorg. Biochem.* 2017. Vol. 175. P. 190. doi 10.1016/j.jinorgbio.2017.07.015
34. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Yudina A.V., Mironov A.V., Zyk N.V. // *Inorg. Chem. Comm.* 2015. Vol. 51. P. 114. doi 10.1016/j.inoche.2014.11.021
35. Beloglazkina E., Majouga A., Mironov A., Yudina A., Moiseeva A., Lebedeva M., Khlobystov A., Zyk N. // *Polyhedron.* 2013. Vol. 63. P. 15. doi 10.1016/j.poly.2013.07.014
36. Beloglazkina E., Yudina A., Pasanaev E., Salimova I., Tafeenko V., Mironov V., Moiseeva A., Pergushov V., Zyk N., Majouga A. // *Inorg. Chem. Comm.* 2018. Vol. 99. P. 31. doi 10.1016/j.inoche.2018.10.025
37. Guk D., Naumov A., Krasnovskaya O., Tafeenko V., Moiseeva A., Pergushov V., Melnikov M., Zyk N., Majouga A., Beloglazkina E. // *Dalton Trans.* 2020. Vol. 41. P. 14528. doi 10.1039/D0DT02817G
38. Roy S., Saha S., Majumdar R., Dighe R.R., Chakravarty A.R. // *Polyhedron.* 2010. Vol. 29. P. 3251. doi 10.1016/j.poly.2010.09.002
39. Halper S., Malachowski M., Delaney H., Cohen S. // *Inorg. Chem.* 2004. Vol. 43. P. 1242. doi 10.1021/ic0352295
40. B. Cordero, V. Gómez, Platero-Prats A., Revés M., Echeverría J., Cremades E., Barragana F., Alvarez S. // *Dalton Trans.* 2008. Vol. 21. P. 2832. doi 10.1039/B801115J

41. Белоглазкина Е.К., Мажуга А.Г., Моисеева А.А., Цепков М., Зык Н.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. Т. 56. № 2. С. 339; Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Tsepkov M., Zyk N.V. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. P. 351. doi 10.1007/s11172-007-0057-5
42. Paul J., Spey S., Adams H., Thomas J. // Inorg. Chim. Acta. 2004. Vol. 357. P. 2827. doi 10.1016/j.ica.2003.12.023
43. Beloglazkina E., Manzheliy E., Moiseeva A., Maloshitskaya O., Zyk N., Skvortsov D., Osterman I., Sergiev P., Dontsova O., Ivanenkov Y., Veselov M., Majouga A. // Polyhedron. 2016. Vol. 107. P. 27. doi 10.1016/j.poly.2015.12.059
44. Majouga A.G., Beloglazkina E.K., Moiseeva A.A., Shilova O., Manzheliy E., Lebedeva M., Davies E., Khlobystov A., Zyk N.V. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. P. 6290. doi 10.1039/C3DT50422K
45. Cuartero M., Acres R., Bradley J., Jarolimova Z., Wang L., Bakker E., Crespo G., De Marco R. // Electrochim. Acta. 2017. Vol. 238. P. 357. doi 10.1016/j.electacta.2017.04.047
46. Li X., Wang X., Wu Y., Zhao X., Li H., Li Y. // J. Solid State. 2019. Vol. 269. P. 118 doi 10.1016/j.jssc.2018.09.019
47. Mosmann T. // J. Immunol. Methods. 1983. Vol. 65. P. 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4
48. Ferrari M., Fornasiero M., Isetta A. // J. Immunol. Methods. 1990. Vol. 131. P. 165. doi 10.1016/0022-1759(90)90187-Z
49. Krasnovskaya O., Guk D., Naumov A., Nikitina V., Semkina A., Vlasova K., Pokrovsky V., Ryabaya O., Karshieva S., Skvortsov D., Zhirkina I., Shafikov R., Gorelkin P., Vaneev A., Erofeev A., Mazur D., Tafenko V., Pergushov V., Melnikov M., Soldatov M., Shapovalov V., Soldatov A., Akasov R., Gerasimov V., Sakharov D., Moiseeva A., Zyk N., Beloglazkina E., Majouga A. // J. Med. Chem. 2020. Vol. 63. P. 13031. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c01196
50. Manikandamathavan V., Rajapandiana V., Freddy V., Weyhermüller T., Subramaniana V., Nai B. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 57. P. 449. doi 10.1016/j.ejmech.2012.06.039

Terpyridine-Containing 5-(2-Pyridylmethylene)-2-thioimidazolones and Their Coordination Compounds with Copper(II) Chloride: Synthesis and Cytotoxicity

I. O. Salimova^{a,*}, A. V. Berezina^b, A. A. Moiseeva^b, D. A. Skvortsov^b, M. A. Sukonnikov^b,
N. V. Zyk^b, and E. K. Beloglazkina^b

^a V.V. Zakusov Research Institute, Moscow, 125315 Russia

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: ira.salimova.92@mail.ru

Received May 15, 2023; revised July 21, 2023; accepted July 22, 2023

Methods for the synthesis of new ditopic organic ligands containing coordinating fragments of two types, terpyridine and thiohydantoin, have been developed. The synthesized ligands were studied in complex formation reactions with copper(II) chloride. As a result, two types of coordination compounds were isolated and characterized by electron spectroscopy, elemental analysis, and cyclic voltammetry: bis-ligand tetranuclear mixed-valent complexes of copper(I, II) and a monoligand binuclear complex containing two copper(II) ions. The cytotoxic activity of the obtained coordination compounds with respect to the MCF7, A549, and HEK293 cell lines was studied.

Keywords: ditopic ligands, 2,2':6',2''-terpyridine, 2-thiohydantoin, Cu(II) complexes, cytotoxicity

ЭКСТРАКЦИЯ РЗЭ(III) ИЗ АЗОТНОКИСЛЫХ СРЕД РАСТВОРАМИ ТЕТРАОКТИЛДИГЛИКОЛЬАМИДА В БИС[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ИМИДЕ ТРИОКТИЛАММОНИЯ

© 2023 г. А. Н. Туранов¹, В. К. Карандашев², В. А. Хвостиков², В. Е. Баулин³, Д. В. Баулин^{4,*}

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

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

³ Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии, Черноголовка, 142432 Россия

⁴ Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина Российской академии наук, Ленинский пр. 31/4, Москва, 119991 Россия

*e-mail: badmitriy@gmail.com

Поступило в редакцию 30 мая 2023 г.

После доработки 6 июля 2023 г.

Принято к печати 10 июля 2023 г.

Исследовано влияние ионной жидкости бис[(трифторметил)сульфонил]имида триоктиламмония на экстракцию РЗЭ(III) тетраоктилдигликольамидом из азотнокислых сред. Установлено, что в присутствии ионной жидкости в органической фазе эффективность и селективность экстракции ионов металлов из азотнокислых растворов значительно возрастает. Рассмотрено влияние кислотности водной фазы на изменение коэффициентов распределения РЗЭ(III) и определена стехиометрия экстрагируемых комплексов.

Ключевые слова: экстракция, РЗЭ(III), тетраоктилдигликольамид, ионные жидкости

DOI: 10.31857/S0044460X23080127, **EDN:** IYRQMW

Индивидуальные редкоземельные элементы (РЗЭ) и их соединения широко используются во многих отраслях науки и высокотехнологичных отраслях техники, например, при производстве современных магнитных материалов, люминофоров, рабочих элементов лазерной техники, радиофармацевтических препаратов [1]. Растущее потребление РЗЭ и их соединений вызывает необходимость переработки минерального сырья с низким содержанием РЗЭ, а также промышленных отходов [2, 3]. Для извлечения, концентрирования и разделения ионов РЗЭ(III) широко используются экстракционные методы. Высокой экстракционной способностью по отношению к ионам РЗЭ(III) обладают нейтральные моно- и полидентатные

фосфорорганические соединения [4–6], а также диамины дигликолевой кислоты. Влияние строения диаминов дигликолевой кислоты на их экстракционную способность и селективность достаточно подробно изучено [7–12]. Установлено, что увеличение длины алкильных заместителей при атомах азота приводит к существенному повышению растворимости экстрагента в органических растворителях [7]. В связи с этим тетраоктилдигликольамид нашел широкое использование в экстракционной практике [10]. Несомненным достоинством этого соединения является его хорошая совместимость с алифатическими органическими растворителями, высокая гидролитическая и радиолитическая устойчивость, а также простота син-

Схема 1.

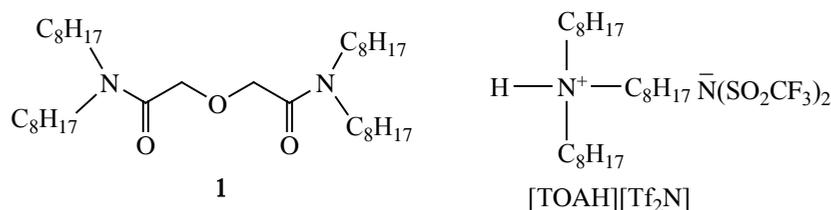
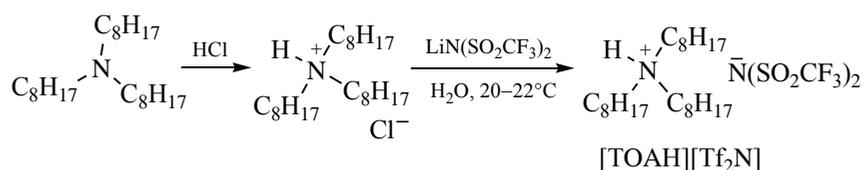


Схема 2.



теза [10]. Установлено, что при комплексообразовании с ионами РЗЭ(III) тетраоктилдигликольамид действует как тридентатный лиганд [11].

Существенное влияние на экстракцию актинидов и РЗЭ(III) растворами диамидов дигликолевой кислоты оказывает природа органического разбавителя [10]. В последнее время возрос интерес к использованию ионных жидкостей в качестве разбавителей нейтральных донорно-активных экстрагентов при экстракции ионов металлов [13–26]. Помимо того, что ионные жидкости негорючи, нелетучи и обладают высокой диэлектрической проницаемостью, замена ими традиционных молекулярных растворителей в экстракционных системах часто приводит к повышению степени извлечения ионов металлов [13–17]. Установлено, что добавка даже небольших количеств ионных жидкостей в органическую фазу значительно повышает эффективность экстракции ионов металлов [27–29]. В большинстве опубликованных работ по экстракции ионов металлов использовали ионные жидкости на основе катионов 1-алкил-3-метилимидазолия ([C_nmim]⁺). Использование бис[(трифторметил)сульфонил]имида (Tf₂N⁻) в качестве анионного компонента ионных жидкостей определяется его высокой гидрофобностью, гидролитической и радиолитической устойчивостью в азотнокислых средах по сравнению с анионом гек-

сафторфосфата [13]. Существенным недостатком ионных жидкостей является значительный переход их в водную фазу при осуществлении процесса экстракции. Это приводит к потерям ионных жидкостей и загрязнению рафинатов экстракционных систем. Одним из путей преодоления этого недостатка является использование ионных жидкостей на основе катионов алкиламмония. Такие ионные жидкости обладают значительно большей гидрофобностью, меньшей токсичностью и простотой синтеза по сравнению с ионными жидкостями на основе катионов 1-алкил-3-метилимидазолия [30].

Цель данной работы – исследование влияния ионной жидкости бис[(трифторметил)сульфонил]имида триоктиламмония [TOAH][Tf₂N] на экстракцию РЗЭ(III) тетраоктилдигликольамидом **1** (схема 1) из азотнокислых растворов.

Синтез бис(трифторсульфонил)имида триоктиламмония [TOAH][Tf₂N] осуществлен по методу, описанному в работе [31], модифицированному согласно схеме 2.

Для оценки гидрофобности исследованной ионной жидкости [TOAH][Tf₂N] определена концентрация ионов Tf₂N⁻ в водной фазе после контакта с растворами азотной кислоты. Для сравнения приведены данные для имидазолиевой ионных жидкостей [C₄mim][Tf₂N]. Как видно из данных,

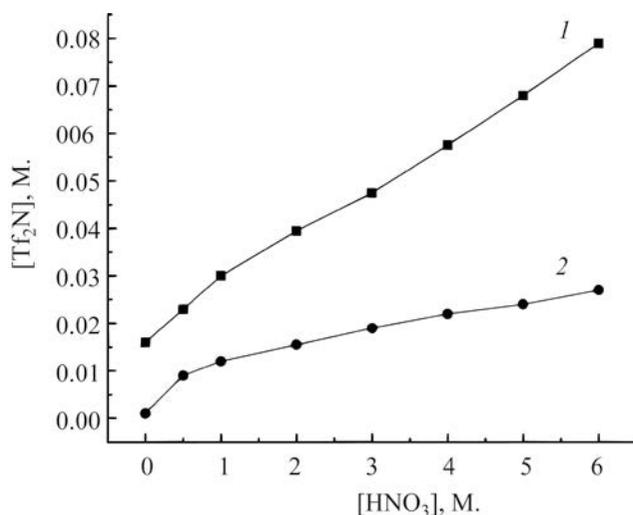
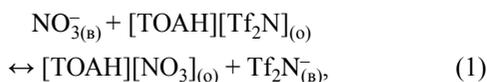


Рис. 1. Влияние концентрации HNO_3 в водной фазе на концентрацию ионов Tf_2N^- в водной фазе при контакте ионных жидкостей $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Tf}_2\text{N}]$ (1) и $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$ (2) с водными растворами HNO_3 .

представленных на рис. 1, увеличение равновесной концентрации HNO_3 в водной фазе приводит к увеличению концентрации ионов Tf_2N^- в водной фазе. Это связано с образованием нитрата триоктиламмония в органической фазе в результате протекания обменной реакции (1).



где символами (в) и (о) обозначены компоненты водной и органической фаз соответственно.

Полученные данные указывают на более высокую гидрофобность $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$ по сравнению с $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Tf}_2\text{N}]$, что определяет значительно меньшие потери алкиламмониевой ионных жидкостей в процессе экстракции.

Рассмотрено влияние концентрации HNO_3 в водной фазе на изменение коэффициентов распределения РЗЭ(III) (D_{Ln}) при экстракции раствором тетраоктилдигликольамида в $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$. Увеличение $[\text{HNO}_3]$ от 0.1 до 1 моль/л сопровождается ростом D_{Ln} , а дальнейшее увеличение $[\text{HNO}_3]$ приводит к уменьшению D_{Ln} (рис. 2). Это связано с высаливающим действием ионов NO_3^- и со снижением концентрации свободного экстрагента в

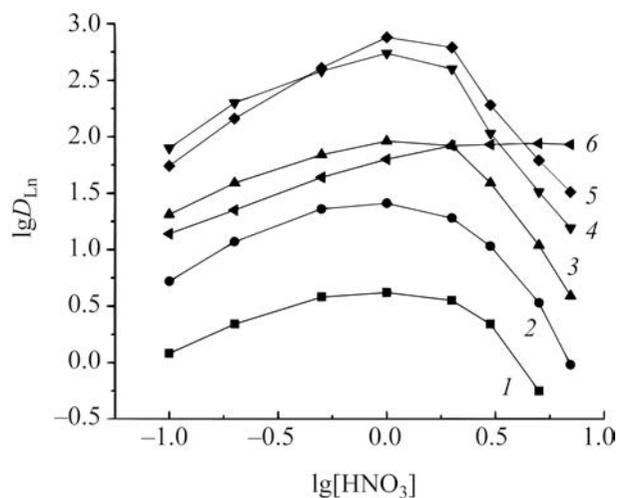


Рис. 2. Зависимость коэффициентов распределения La(III) (1), Ce(III) (2), Nd(III) (3), Eu(III) (4), Tb(III) (5) и Lu(III) (6) от концентрации HNO_3 в водной фазе при экстракции 0.01 M/ растворами тетраоктилдигликольамида в $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$.

равновесной органической фазе вследствие взаимодействия его как с HNO_3 , так и HTf_2N , присутствующего в экстракционной системе вследствие заметного перехода ионов Tf_2N^- в водную фазу.

Проведено сопоставление эффективности и селективности экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых сред растворами тетраоктилдигликольамида в $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$, $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Tf}_2\text{N}]$ и дихлорэтано. При экстракции РЗЭ(III) растворами тетраоктилдигликольамида в дихлорэтано наблюдается увеличение величины D_{Ln} с увеличением атомного номера РЗЭ(III) (Z) [29]. Это связано с увеличением устойчивости комплексов РЗЭ(III) с жестким (по Пирсону) лигандом тетраоктилдигликольамидом по мере увеличения плотности заряда ионов Ln^{3+} вследствие уменьшения их ионных радиусов с возрастанием Z [32]. В системе тетраоктилдигликольамид– $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$ величины D_{Ln} возрастают в ряду РЗЭ(III) от La(III) до Dy(III), а затем снижаются (рис. 3). Это приводит к уменьшению коэффициента разделения Lu(III) и La(III) ($\beta_{Lu/La} = D_{Lu}/D_{La}$) от 275 до 39 при использовании дихлорэтано и $[\text{TOAH}][\text{Tf}_2\text{N}]$ в качестве растворителя. Еще большее снижение селективности экстракции РЗЭ(III) наблюдается в системе тетраоктилдигликольамид/ $[\text{C}_4\text{mim}][\text{Tf}_2\text{N}]$, где $\beta_{Lu/La} = 0.76$. Аналогичное сни-

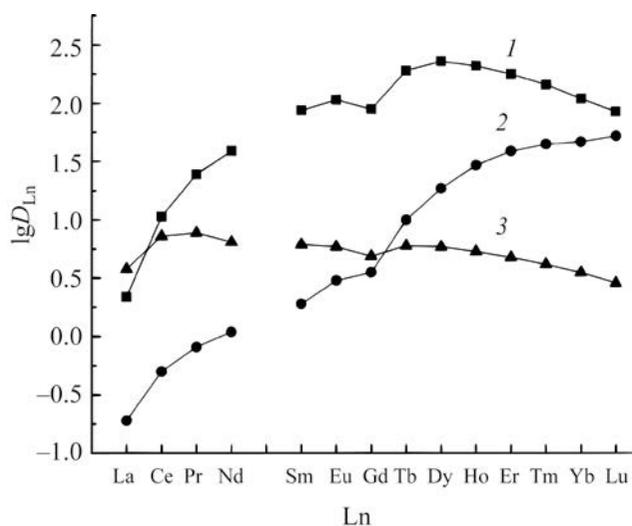


Рис. 3. Коэффициенты распределения РЗЭ(III) при экстракции растворами 0.01 моль/л тетраоктилдигликольамида в [TOAH][Tf₂N] (1), [C₄mim][Tf₂N] (3) и дихлорэтано (2) из растворов 1 моль/л HNO₃.

жение селективности экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых растворов в присутствии ионных жидкостей отмечалось при экстракции растворами тетрабутилдигликольамида в [C₄mim][Tf₂N] [21]. При экстракции из раствора 3 моль/л HNO₃ наиболее высокие значения D_{Ln} наблюдаются в системе тетраоктилдигликольамид–[TOAH][Tf₂N] (рис. 3). Это указывает на то, что использование алкиламмониевой ионных жидкостей [TOAH][Tf₂N] вместо имидазолиевой ионных жидкостей [C₄mim][Tf₂N] приводит не только к снижению перехода компонентов ионных жидкостей в водную фазу, но и к значительному увеличению эффективности и селективности экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых растворов.

Стехиометрическое соотношение РЗЭ(III)–тетраоктилдигликольамид в экстрагируемых комплексах определено методом сдвига равновесия. Для этого рассмотрены зависимости коэффициентов распределения РЗЭ(III) от концентрации тетраоктилдигликольамида в [TOAH][Tf₂N] при постоянной концентрации HNO₃ в водной фазе. Угловым наклоном зависимостей $\lg D_{Ln} - \lg [L]$ близок к 3 (рис. 4), что указывает на экстракцию ионов РЗЭ(III) из азотнокислых растворов в виде три-сольватов. Ранее было показано, что ионы РЗЭ(III)

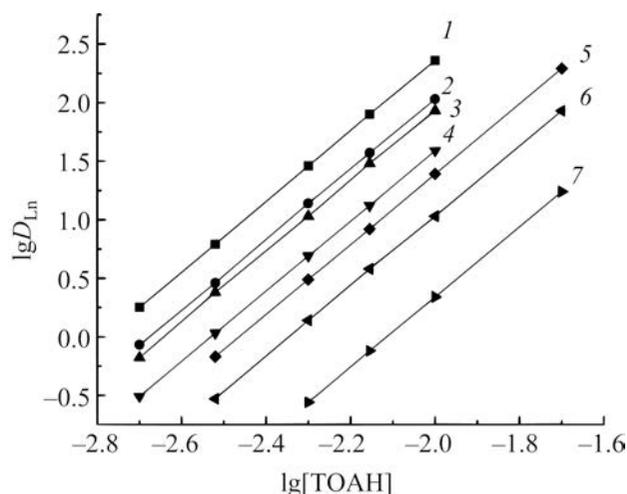


Рис. 4. Зависимость коэффициентов распределения Dy(III) (1), Eu(III) (2), Lu(III) (3), Nd(III) (4), Pr(III) (5), Ce(III) (6) и La(III) (7) от концентрации тетраоктилдигликольамида в [TOAH][Tf₂N] при экстракции из раствора 3 моль/л HNO₃.

экстрагируются растворами тетраоктилдигликольамида в дихлорэтано из азотнокислых растворов в виде комплексов с соотношением РЗЭ(III):–тетраоктилдигликольамид = 1:2 и 1:3 [29], т. е. в системе с ионной жидкостью наблюдается увеличение сольватных чисел в экстрагируемых комплексах по сравнению с экстракцией растворами тетраоктилдигликольамида в дихлорэтано. Это связано со слабой координирующей способностью ионов Tf₂N[–] [33], которые находятся, по-видимому, во внешней координационной сфере экстрагируемого комплекса, тогда как в отсутствие ионных жидкостей ионы РЗЭ(III) экстрагируются растворами тетраоктилдигликольамида в виде координационно-сольватированных нитратов, в которых ионы NO₃[–] участвуют в координации ионов Ln³⁺ [10].

Исследовано также влияние добавки [TOAH][Tf₂N] к растворам тетраоктилдигликольамида в органических растворителях на эффективность и селективность экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых растворов. Предварительно установлено, что растворы [TOAH][Tf₂N] в этих растворителях практически не экстрагируют РЗЭ(III) из азотнокислых растворов (величины D_{Ln} не превышают 10^{–2}). При экстракции РЗЭ(III) смесями тетраок-

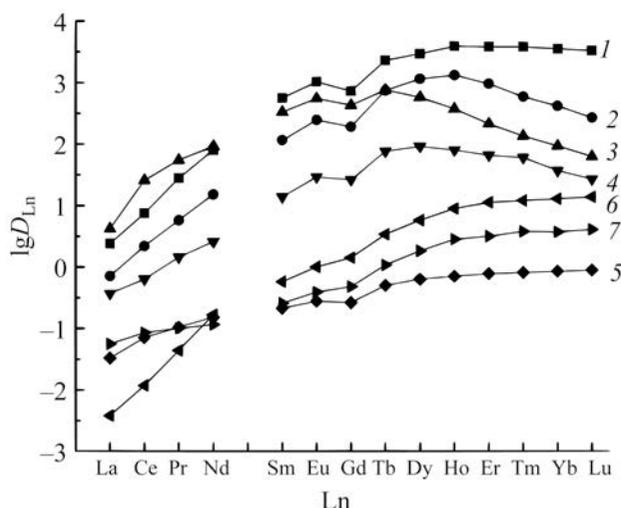


Рис. 5. Коэффициенты распределения РЗЭ(III) при экстракции растворами 0.01 моль/л тетраоктилдигликольамида в смеси додекан–октанол, содержащей 0.03 моль/л [ТОАН][Tf₂N] (1), дихлорэтано, содержащем 0.03 моль/л [ТОАН][Tf₂N] (2), неразбавленной [ТОАН][Tf₂N] (3), октаноле, содержащем 0.03 моль/л [ТОАН][Tf₂N] (4), дихлорэтано (5), смеси додекан–октанол (6) и в октаноле (7) из растворов 1 моль/л HNO₃.

тилдигликольамида и [ТОАН][Tf₂N] в таких растворителях происходит значительное увеличение извлечения ионов РЗЭ(III) в органическую фазу (рис. 5). Наблюдаемый синергетический эффект может быть связан с вхождением гидрофобных анионов Tf₂N⁻ в состав экстрагируемых комплексов, приводящим к увеличению их гидрофобности по сравнению с сольватированными нитратами РЗЭ(III), экстрагируемыми растворами тетраоктилдигликольамида из азотнокислых растворов. Природа органического разбавителя оказывает значительное влияние на эффективность и селективность экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых растворов. В присутствии [ТОАН][Tf₂N] величины D_{Ln} возрастают ряду октанол < дихлорэтан < смесь додекана и октанола с объемным соотношением 9:1 (рис. 5). В такой же последовательности увеличиваются и селективность экстракции: величина $\beta_{Lu/La}$ возрастает в ряду октанол (72) < дихлорэтан (380) < смесь додекана и октанола с объемным соотношением 9:1 (1660). Величина синергетического эффекта обычно выражают как:

$$SC = D_{Ln}/D_{Ln(o)}, \quad (2)$$

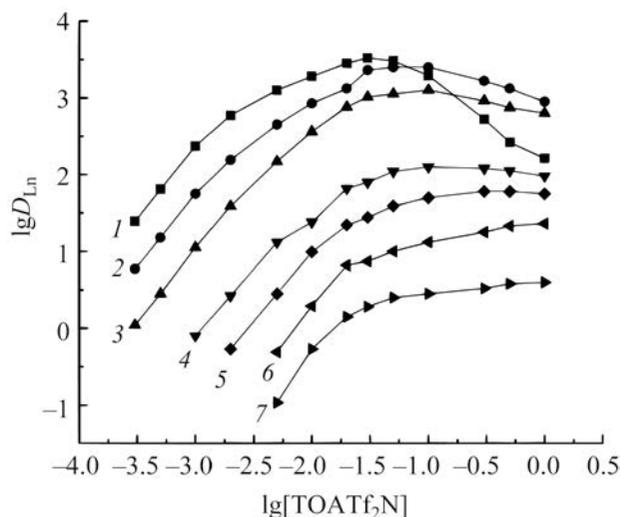


Рис. 6. Зависимость коэффициентов распределения Lu(III) (1), Tb(III) (2), Eu(III) (3), Nd(III) (4), Pr(III) (5), Ce(III) (6) и La(III) (7) от концентрации [ТОАН][Tf₂N] в смеси додекан–октанол (9:1), содержащей 0.01 моль/л тетраоктилдигликольамида, при экстракции из раствора 1 моль/л HNO₃.

где D_{Ln} и $D_{Ln(o)}$ – коэффициенты распределения РЗЭ(III) в присутствии и в отсутствие ионных жидкостей в органической фазе.

При использовании в качестве разбавителя смеси нонан–октанол величина SC возрастает в ряду РЗЭ(III) от 150 (La) до 1000 (Eu), а затем снижается до 230 (Lu). Из данных рис. 5 видно, что при использовании смеси додекан–октанол в качестве разбавителя величины D_{Ln} и SC значительно выше, чем в системе с неразбавленной ионных жидкостей.

Рассмотрено влияние концентрации [ТОАН][Tf₂N] в органической фазе на изменение D_{Ln} при экстракции РЗЭ(III) из азотнокислых растворов. При постоянной концентрации тетраоктилдигликольамида в органической фазе увеличение концентрации [ТОАН][Tf₂N] до 0.03 моль/л приводит к росту D_{Ln} . При этом угловой наклон линейного участка зависимости $\lg D_{Ln} - \lg[\text{ТОАН}][\text{Tf}_2\text{N}]$ близок 2 (рис. 6), что указывает на участие двух ионов Tf₂N⁻ в образовании экстрагируемых комплексов. Дальнейшее увеличение концентрации [ТОАН][Tf₂N] мало влияет на

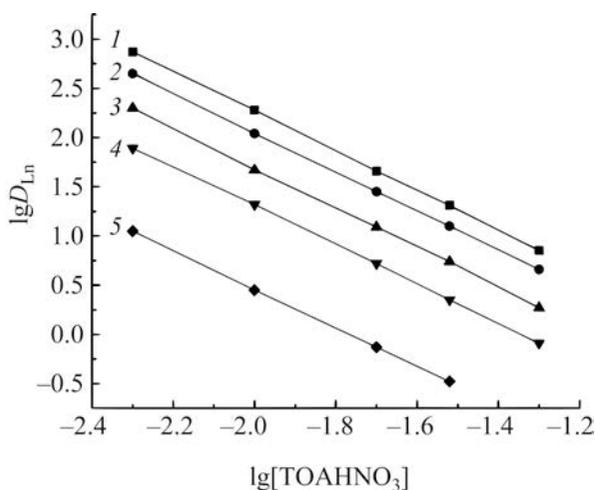
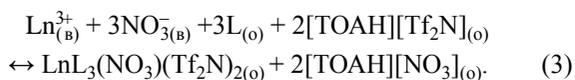


Рис. 7. Зависимость коэффициентов распределения Lu(III) (1), Tb(III) (2), Eu(III) (3), Nd(III) (4), Pr(III) (5), Ce(III) (6) и La(III) (7) от концентрации [ТОАН][NO₃] в растворах додекан-октанол (9:1), содержащих 0.01 моль/л тетраоктилдигликольамида и 0.01 моль/л [ТОАН][Tf₂N], при экстракции из раствора 0.5 моль/л HNO₃.

изменение D_{Ln} , а при экстракции тяжелых РЗЭ(III) наблюдается снижение D_{Ln} при концентрации ионных жидкостей выше 0.03 моль/л (рис. 6). Это приводит к снижению селективности экстракции РЗЭ(III) с увеличением концентрации [ТОАН][Tf₂N] в органической фазе. При экстракции РЗЭ(III) из 1 М. раствора азотной кислоты 0.01 М. раствором тетраоктилдигликольамида увеличение концентрации ионных жидкостей от 0.01 до 1 моль/л сопровождается снижением величина $\beta_{Lu/La}$ от 3630 до 40.7, а при экстракции 0.01 М. раствором тетраоктилдигликольамида в неразбавленной [ТОАН][Tf₂N] $\beta_{Lu/La} = 15$.

Процесс экстракции РЗЭ(III) растворами тетраоктилдигликольамида (L) в присутствии [ТОАН][Tf₂N] в органической фазе может быть описан уравнением (3).



Из уравнения (3) следует, что увеличение концентрации [ТОАН][NO₃] в органической фазе приводит к снижению перехода ионов РЗЭ(III) в органическую фазу. При постоянных концентрациях тетраоктилдигликольамида и [ТОАН][Tf₂N] в ор-

ганической фазе и при постоянной концентрации HNO₃ в водной фазе угловой наклон зависимостей $lgD_{Ln} - lg[TOAN][NO_3]$ близок к 2 (рис. 7), что соответствует протеканию процесса экстракции по уравнению (3).

Представленные данные показали, что в присутствии ионной жидкости [ТОАН][Tf₂N] в органической фазе эффективность и селективность экстракции ионов РЗЭ(III) из азотнокислых растворов значительно возрастает.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тetraоктилдигликольамид [34] и бис(трифторметил)сульфонил)имид 1-бутил-3-метил-имидазолия ([C₄mim][Tf₂N]) [35] синтезированы и очищены по известным методикам. Исходные соединения для синтеза ионной жидкости [ТОАН][Tf₂N] – триоктиламин и бис(трифторсульфонил)имид лития – являются коммерческими продуктами (ООО «Реакор», Москва). В качестве органических растворителей при проведении экстракции использовали додекан, октанол, хлороформ и 1,2-дихлорэтан (Вектон) квалификации ХЧ без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре BrukerCXP-200 относительно ТМС в качестве внутреннего стандарта. Анализ содержания С, Н и N проводили на С, Н, N-анализаторе (Carlo Erba Strumentazione, Италия).

Бис(трифторсульфонил)имид триоктил-аммония [ТОАН][Tf₂N]. К раствору 5.0 г (14.1 ммоль) триоктиламина в 15 мл 96%-ного этилового спирта добавляли по каплям при перемешивании при комнатной температуре 2.39 мл (28.2 ммоль) мл 36%-ной HCl. Смесь перемешивали 1 ч, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 15 мл воды, к полученному раствору добавляли 8.1 г (28.2 ммоль) бис(трифторсульфонил)имида лития. Полученную эмульсию перемешивали 1 ч, затем экстрагировали CHCl₃ (3×10 мл). Полученный экстракт промывали водой (3×10 мл) до отрицательной пробы на анион хлора с AgNO₃ и упаривали основное количество растворителя. Остаток растворителя удаляли в вакууме с капилляром (3 ч, 1 мм рт. ст., 80°C). Выход 7.9 г (88%), вязкое маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.:

0.84 т (9Н, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃, ³J_{НН} 7.18 Гц), 1.28 м [30Н, NCH₂H₂(CH₂)₅CH₃], 1.62 м [6Н, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃], 3.11 м [6Н, NCH₂CH₂(CH₂)₅CH₃], 7.42. уш. с (1Н, NH). Найдено, % : С 48.94, 48.99; Н 8.01, 7.95; N 4.65, 4.86. C₂₆H₅₂F₆N₂O₄S₂. Вычислено, % : С 49.19; Н 8.26; N 4.88.

Исходные водные растворы готовили растворением соответствующих нитратов РЗЭ(III) в воде с последующим добавлением HNO₃ до требуемой концентрации. Все ионы РЗЭ(III) (кроме Pm) присутствовали в растворе, исходная концентрация каждого из них составляла 1×10⁻⁵ моль/л. Контакт фаз осуществляли при температуре 22±2°C на аппарате для перемешивания со скоростью 60 об/мин в течение 1 ч, что достаточно для установления постоянных значений коэффициентов распределения (D_{Ln}).

Концентрацию РЗЭ(III) в исходных и равновесных водных растворах определяли методом масс-спектрометрии с ионизацией пробы в индуктивно связанной плазме с использованием масс-спектрометра XSeries II (Thermo Scientific, США). Содержание ионов металлов в органической фазе определяли как разницу между их концентрациями до и после экстракции. Значения D_{Ln} рассчитывали, как отношение их концентраций в равновесных органической и водной фазах. Погрешность определения величины коэффициентов распределения не превышала 10%. Концентрацию HNO₃ в равновесной водной фазе определяли потенциометрическим титрованием стандартным раствором NaOH. Концентрацию ионов Tf₂N⁻ в водных растворах определяли атомно-эмиссионным методом с ионизацией пробы в индуктивно связанной плазме с использованием спектрометра ICAР-61 (Thermo Jarrel Ash, США).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Хвостиков Владимир Анагольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2543-6842>

Баулин Владимир Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5956-2601>

Баулин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5414-3494>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственных заданий на 2023 г. Института физики твердого тела им. Ю.А. Осипьяна РАН, Института проблем технологии микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Института физиологически активных веществ РАН и Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Balaram V.* // Geosci. Front. 2019. Vol. 10. P. 1285. doi 10.1016/gsf.2018.12.005
2. *Rho B.-J., Sun P.-P., Cho S.-Y.* // Sep. Purif. Technol. 2020. Vol. 238. 116429. doi 10.1016/j.seppur.2019.116429
3. *Liu H., Li S., Wang B., Wang K., Wu R., Ekberg C., Volinsky A.A.* // J. Clean Prod. 2019. Vol. 238. 117998. doi 10.1016/j.clepro.2019.117998
4. *Аляпишев М.Ю., Бабаин В.А., Устынюк Ю.А.* // Усп. хим. 2016. Т. 85. № 9. С. 943; *Alyapyshev M.Yu., Babain V.A., Ustynyuk Yu.A.* // Russ. Chem. Rev. 2016. Vol. 85. N 9. P. 943. doi 10.1070/RCR4588
5. *Liu T., Chen J.* // Sep. Purif. Technol. 2021. Vol. 276. 119263. doi 10.1016/j.seppur.2021.119263
6. *Wei H., Li Y., Zhang Z., Liao W.* // Hydrometallurgy 2020. Vol. 191. 105242. doi 10.1016/j.hydromet.2019.105242
7. *Sasaki Y., Sugo Y., Suzuki S., Tachimori S.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2001. Vol. 19. P. 91. doi 10.1081/SEI-100001376
8. *Sasaki Y., Sugo Y., Morita K., Nash K.L.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2015. Vol. 33. P. 625. doi 10.1080/07366299.2015.1087209
9. *Campbell E., Holfeltz V.E., Hall G.B., Nash K.L., Lumetta G.J., Levitskaia T.G.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2018. Vol. 36. P. 331. doi 10.1080/07366299.2018.1447261
10. *Ansari S.A., Pathak P.N., Mohapatra P.K., Manchanda V.K.* // Chem. Rev. 2012. Vol. 112, P. 1751. doi 10.1021/cr200002f
11. *Chen Z., Yang X., Song L., Wang X., Xiao Q., Feng Q., Ding S.* // Inorg. Chim. Acta. 2020. Vol. 513. 119928.
12. *Mowafy E.A., Alshammari A., Mohamed D.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2022. Vol. 40. P. 387. doi 10.1080/07366299.2021.1925002
13. *Kolarik Z.* // Solvent Extr. Ion Exch. 2013. Vol. 31. P. 24. doi 10.1080/07366299.2012.700589

14. Sun X., Luo H., Dai S. // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. P. 2100. doi 10.1021/cr200193x
15. Shkrob I.A., Marin T.W., Jensen M.P. // Ind. Eng. Chem. Res. 2014, Vol. 53. P. 3641. doi 10.1021/ie4036719
16. Riano S., Foltova S.S., Binnemans K. // RSC Adv. 2020. Vol. 10. P. 307. doi 10.1039/c9ra08996
17. Raut D.R., Sharma S., Ghosh S.K., Mohapatra P.K. // Sep. Sci. Technol. 2017. Vol. 52. P. 1430. doi 10.1080/01496395.2017.1290112
18. Khodakarami M., Alagha L. // Sep. Purif. Technol. 2020. Vol. 232. Article no. 115952. doi 10.1016/j.seppur.2019.11595
19. Iqbal M., Waheed K., Rahat S.B., Mehmood T., Lee M.S. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2020. Vol. 325. P. 1. doi 10.1007/s10967-020-07199-1
20. Shimojo K., Kurahashi K., Naganawa H. // Dalton Trans. 2008. P. 5083. doi 10.1039/B810277P
21. Mincher M.E., Quach D.L., Liao Y.J., Mincher B.J., Wai C.M. // Solvent Extr. Ion Exch. 2012. Vol. 30. P. 735. doi 10.1080/07366299.2012.700583
22. Panja S., Mohapatra P.K., Tripathi S.C., Gandhi P.M., Janardan P. // Sep. Purif. Technol. 2012. Vol. 96. P. 289. doi 10.1016/j.seppur.2012.06.015
23. Mohapatra P.K. // Chem. Prod. Proc. Model. 2015. Vol. 10. P. 135. doi 10.1515/cppm-2014-0030
24. Atanassova M. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 343. Article no. 117530. doi 10.1016/j.molliq.2021.117530
25. Wang K., Adidharma H., Radosz M., Wang P., Xu X., Russell C.K., Tian H., Fan M., Yu J. // Green Chem. 2017. Vol. 19. P. 4469. doi 10.1039/C7GC02141K
26. Arrachart G., Couturier J., Dourdain S., Levard C., Pellet-Rostaing S. // Processes. 2021. Vol. 9. 1202. doi 10.3390/pr9071202
27. Turanov A.N., Karandashev V.K., Baulin V.E. // Solvent Extr. Ion Exch. 2008. Vol. 26. P. 77. doi 10.1080/07366290801904871
28. Turanov A.N., Karandashev V.K., Baulin V.E. // Solvent Extr. Ion Exch. 2010. Vol. 28. P. 367. doi 10.1080/07366291003684238
29. Turanov A.N., Karandashev V.K., Khvostikov V.A. // Solvent Extr. Ion Exch. 2017. Vol. 35. P. 461. doi 10.80/07366299.2017.1355170
30. Venkateswara Rao Ch., Rout A., Venkatesan K.A. // Sep. Purif. Technol. 2019. Vol. 213. P. 545. doi 10.1016/j.seppur.2018.12.076
31. Katsuta S., Yoshimoto Y., Okai M., Takeda Y., Bessho K. // Ind. Eng. Chem. Res. 2011. Vol. 50. P. 12735. doi 10.1021/ie201310v
32. Nash K.L., Jensen M.P. // Sep. Sci. Technol. 2001. Vol. 36. N 5–6. P. 1257. doi 10.1081/SS-100103649
33. Binnemans K. // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. P. 2592. doi 10.1021/cr050979c
34. Sasaki Y., Choppin G.R. // Anal. Sci. 1996. Vol. 12. P. 225. doi 10.2116/analsci.12.225
35. Bonhote P., Dias A.P., Papageorgiou N., Kalyanasundaram K., Grätzel M. // Inorg. Chem. 1996. Vol. 35. P. 1168. doi 10.1021/ic951325x

Extraction of REE(III) from Nitric Acid Media with Tetraoctyldiglycolamide into Trioctylammonium Bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]imide

A. N. Turanov^a, V. K. Karandashev^b, V. A. Khvostikov^b, V. E. Baulin^c, and D. V. Baulin^{d*}

^a Osipyan Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

^b Institute of Microelectronics Technology and High Purity Materials, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia

^c Institute of Physiologically Active Substances of the Federal Research Center for Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry, Chernogolovka, 142432 Russia

^d Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

* e-mail: badmitriy@gmail.com

Received May 30, 2023; revised July 6, 2023; accepted July 6, 2023

The effect of trioctylammonium bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]imide ionic liquid on the extraction of REE(III) with tetraoctyldiglycolamide from nitric acid solutions was studied. It was found that in the presence of an ionic liquid in the organic phase, the efficiency and selectivity of the extraction of metal ions from nitric acid solutions increases significantly. The influence of the acidity of the aqueous phase on the change in the distribution ratios of REE(III) was considered, and the stoichiometry of the extractable complexes was determined.

Keywords: extraction, REE(III), tetraoctyldiglycolamide, ionic liquids

СИНТЕЗ КСЕРОГЕЛЕЙ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И ИХ СОРБЦИОННО-ДЕСОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К НИКОТИНУ И ГЛИКОЛЯМ

© 2023 г. С. Г. Григорян^{1,*}, Э. А. Акопян¹, Р. М. Акобян¹, З. М. Фармазян¹,
М. Л. Атабекян¹, В. О. Топузян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, Институт тонкой органической химии имени А. Л. Мнджояна,
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: grigstepan@yahoo.com

Поступило в редакцию 31 мая 2023 г.
После доработки 25 июля 2023 г.
Принято к печати 26 июля 2023 г.

Гидролизом тетраэтоксисилана методами одностадийного синтеза и двухступенчатой сорбции приготовлены композиты на основе ксерогелей диоксида кремния, содержащие глицерин и никотин. При одностадийном синтезе достигнута сорбция глицерина по отношению к сорбенту 3:1 по массе. Исследована кинетика высвобождения (десорбции) никотина из аэрозольной смеси с гликолями. Синтезированный сорбент является перспективным для использования в аэрозоль генерирующих системах, а также в качестве носителей и средств доставки биологически активных соединений и лекарственных средств.

Ключевые слова: тетраэтоксисилан, гидролиз, ксерогель, глицерин, никотин, сорбция-десорбция

DOI: 10.31857/S0044460X23080139, **EDN:** IYYBAQ

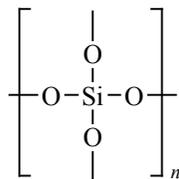
В последние два десятилетия значительно активизировались исследования по синтезу и биомедицинскому применению частиц на основе диоксида кремния (нано-, мезочастиц, мезопористых наночастиц), что можно объяснить их фундаментальными характеристиками, такими как размер, большая удельная поверхность, низкая плотность, адсорбционная способность, биосовместимость и низкая токсичность.

В частности, их использование для доставки биологически активных и лекарственных средств позволяет преодолеть недостатки уже известных систем доставки лекарственных средств, поскольку частицы могут быть использованы в качестве носителей различных лекарственных средств (противовоспалительных, противоопухолевых, антибиотиков) при пероральном и трансдермальном применении. Кроме того, они способны про-

лонгировать терапевтическое действие лекарств, повышать растворимость малорастворимых гидрофобных соединений, аморфизировать кристаллические препараты и тем самым регулировать профиль их высвобождения [1–8].

В классическом золь-гель методе получения сферических и монодисперсных частиц диоксида кремния широко используется метод Штёбера [9], в котором ксерогели диоксида кремния получают из тетраэтоксисилана или его гомологического ряда путем щелочного гидролиза в водно-спиртовой среде в присутствии водно-аммиачного катализатора. Этот метод был положен в основу получения частиц различного размера и формы, в частности, был разработан синтез упорядоченных мезопористых частиц на основе тетраэтоксисилана в присутствии поверхностно-активного вещества (цетилтриметиламмония бромида) в щелочной среде

Схема 1.



[10]. Эти мезопористые материалы образуют уникальную однородную морфологию пор с гексагональными и кубическими порами и представляют собой одномерную систему пор. Использование другого ПАВ (триблок-сополимера поли(алкиленоксида)) привело к синтезу наночастиц диоксида кремния с гексагональными порами [11].

С момента открытия этих частиц интенсивно изучались и развивались методы получения частиц, позволяющие варьировать размер, пористость, форму частиц и пор, модифицировать их различными функциональными группами, уточнялись и расширялись области их применения.

Реакция тетраэтоксисилана с глицерином подробно изучена в работах Т.Г. Хониной и О.Н. Чупахина [12–14]. В них предлагается синтез водорастворимых кремнийорганических производных полиолов (глицерина, 1,2-пропандиола, полиэтиленгликоля), а также гидрогелей на их основе, которые обладают физиологической активностью и проявляют транскутанное и ранозаживляющее действие. Состав кремнийорганических производных полиолов в реакциях с избытком полиола отвечает формуле $(\text{CH}_3)_{4-n}\text{Si}(\text{OROH})_n \cdot x\text{HOROH}$, где $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $0.5 \leq x \leq 2.9$, $n = 2-4$, $m = 7.7$ или 12.0 . Они были получены взаимодействием (метил)этоксисиланов ($n = 2, 3$) или тетраэтоксисилана ($n = 4$) с избытком полиола при нагревании $120-130^\circ\text{C}$ в течение 4 ч при интенсивном перемешивании с последующим удалением образующегося спирта. Синтез может протекать в присутствии или в отсутствие катализатора – тетраэтоксититана или тетрабутоксититана. Гидрогели были получены гидролизом кремнийорганических производных полиолов под действием водного раствора гелеобразующей добавки (NaCl , NaF или HCl).

Ксерогели диоксида кремния получают как кислотным, так и основным катализируемым гидролизом тетраэтоксисилана. Гидролиз тетраэтоксисилана проводят в среде этанола при 80°C в течение 2 сут [15]. В настоящей работе мы использовали два метода синтеза ксерогеля диоксида кремния: с помощью ультразвукового воздействия, которое также описано для гидролиза тетраэтоксисилана, катализируемого основанием [16] и метод синтеза с применением межфазного катализа.

Известно, что реакция гидролиза тетраалкоксисиланов приводит к замещению алкоксидных групп (OR) гидроксильными (OH). Последующие реакции поликонденсации с участием силанольных групп (SiOH) дают силоксановые связи (Si–O–Si), а также побочные продукты: воду и спирт. Поскольку вода и алкоксиды не смешиваются, часто используется общий растворитель, такой как спирт, гомогенизирующий реакцию смесь, тем самым способствуя гидролизу. Конечный продукт поликонденсации – ксерогель диоксида кремния (схема 1).

В обоих исследованных нами методах золь-гель синтеза ксерогеля этанол в качестве гомогенизатора не использовался, так как обработка ультразвуком и межфазный катализ ускоряют реакцию, сопровождающуюся образованием этанола и последующей постепенной гомогенизацией реакционной смеси.

Синтезированные высокопористые и нетоксичные ксерогели диоксида кремния и их композиты могут представить интерес в качестве носителей в системах доставки различных биологически активных соединений и лекарственных средств пролонгированного действия.

В статье представлены данные по синтезу и изучению сорбционно-десорбционных свойств ксерогелей диоксида кремния с сорбированными глицерином и никотином с целью использования их в высокотемпературных аэрозолях генерирующих системах.

Ксерогель диоксида кремния, полученный кислотным гидролизом, содержит твердые трудно измельчаемые частицы. При использовании в основной среде бензалкония хлорида (катамина АБ, алкилдиметилбензиламмоний хлорида) в качестве межфазного катализатора образуется рыхлый белый порошок, который легко крошится.

Таблица 1. Условия синтеза и сорбционные свойства ксерогелей диоксида кремния

№ образца ^a	Сорбент (ксерогель), г	Никотин, мг	Глицерин, г	Этанол, мл	Количество адсорбированного никотина, мг/г (%)	Количество высвобожденного никотина при 200°C, мг/г (%) [десорбция гликоля, %] ^b			
						5 мин	10 мин	15 мин	20 мин
1	1.0	150	1.5	3.0	142.06 (94.7)	75.56 (53.2) [44.8]	128.01 (90.11) [77.5]	128.38 [80.0]	129.94 (91.47) [81.9]
2	1.0	150	–	3.0	137.4 (91.6)	124.1 (90.3)	129.67 (94.4)	132.9 (96.7)	133.01 (96.8)
3	1.0	150	1.5	3.0	122.64 (81.8)	82.6 (67.35) [52.0]	103.73 (84.6)	105.71 (86.2)	107.13 (87.36)
4	1.0	150	3.0	–	134.7 (89.9)	61.4 (45.8) [38.0]	106.7 (79.7)	117.97 (87.9)	118.3 (88.15)
5	1.0	150	2.0	–	135.49 (90.33)	43.99 (32.46) [28.6]	99.95 (73.77)	111.69 (82.43)	112.53 (83.03)
6	1.0	150	3.0	–	134.5 (89.7)	76.2 (56.65) [41.0]	112.4 (83.57)	117.9 (87.66)	119.1 (88.55)
7	1.0	150	^b	3.0	141.37 (94.25)	55.42 (39.2) [36.5]	124.47 (88.0)	129.8 (91.8)	130.19 (92.0)
8	1.0	150	^г	–	136.4 (91.09)	55.2 (40.5) [40.5]	103.6 (75.95)	119.9 (87.9)	120.4 (88.3)
						55.2	103.6	119.9	120.4

^a Образец № 1: гидролизованый тетраэтоксисилан, водный аммиак, бензалкония хлорид (0.034 г). Образец № 2: гидролизованый тетраэтоксисилан, водный аммиак, бензалкония хлорид (0.034 г). Остаточная масса после сушки 1.374 г. Количество адсорбированной воды 0.224 г, что связано с использованием для сорбции никотина технического этанола в качестве растворителя. Образец № 3: гидролизованый тетраэтоксисилан, водный аммиак, ультразвуковая обработка (90 мин). Образец № 4: гидролиз 3.46 г тетраэтоксисилана, аммиак, глицерин, никотин обработка ультразвуком (120 мин), вакуумная сушка 4.0 ч (25°C). Масса после сушки 4.538 г, расчетное количество 4.150 г, количество оставшейся воды 0.38 г. Образец № 5: гидролиз 3.46 г тетраэтоксисилана, аммиак, глицерин, никотин, обработка ультразвуком (120 мин), вакуумная сушка 3.5 ч (25°C). Масса после сушки 3.56 г, расчетное количество 3.150 г, количество оставшейся воды 0.38 г. Образец № 6: гидролиз 3.46 г тетраэтоксисилана, аммиак, глицерин, никотин обработка ультразвуком (120 мин), вакуумная сушка 3.5 ч (25°C). Масса после сушки 4.580 г, расчетное количество 4.150 г, количество оставшейся воды 0.43 г. Образец № 7: гидролизованый тетраэтоксисилан, водный аммиак, бензалкония хлорид (0.034 г). Образец № 8: гидролиз 3.46 г тетраэтоксисилана, аммиак, никотин, глицерин, 1,2-пропиленгликоль, обработка ультразвуком (120 мин), вакуумная сушка 3.5 ч (25°C). Масса после сушки 4.384 г, расчетное количество 4.150 г, количество оставшейся воды 0.234 г.

^b Количество термически десорбированного гликоля определяли гравиметрическим методом по потере веса образца взвешиванием на аналитических весах после его удаления из печи.

^в 1,2-Пропиленгликоль (0.75 г), глицерин (0.75 г).

^г 1,2-Пропиленгликоль (0.9 г), глицерин (2.1 г).

Физический сорбционный анализ показал, что пористость синтезированных ксерогелей диоксида кремния существенно зависит от способа их получения. В случае кислотно-катализируемого гидро-

лиза тетраэтоксисилана в присутствии лимонной кислоты удельная поверхность, измеренная методом тепловой десорбции азота методом Брунауэра–Эммета–Теллера, имеет наибольшее значение:

749 м²/г (образец полученный ультразвуковым воздействием, рис. S1, см. Дополнительные материалы) и 684 м²/г (образец полученный с применением межфазного катализа, рис. S2). В случае катализируемого основанием (аммиак) гидролиза значения площади поверхности, измеренные методом Брунауэра–Эммета–Теллера, значительно меньше: 242 м²/г (при обработке ультразвуком, рис. S3) и 137 м²/г (для межфазного катализа, рис. S4). В случае обработанного и очищенного коммерческого силикагеля измеренная методом Брунауэра–Эммета–Теллера площадь поверхности составляет 277 м²/г. Эти данные свидетельствуют о различных морфологических особенностях образцов ксерогелей диоксида кремния и различном соотношении содержания в них силанольных и силоксановых групп, что также может привести к различным сорбционным свойствам образцов синтезированных ксерогелей диоксида кремния, в частности, их сорбции по отношению к глицерину и никотину.

Композиты на основе диоксида кремния, содержащие глицерин и никотин, были получены одностадийным синтезом и двухстадийным сорбционным методом. При двухстадийном способе приготовления порошок ксерогеля смешивали в течение 2–3 ч со спиртовым раствором, содержащим определенное количество растворенных никотина и глицерина (табл. 1, образцы № 1–3 и 7), и после выдерживания в течение ночи сушили от этанола при комнатной температуре, помещая образцы в вакуумную печь.

Новый образец ксерогеля диоксида кремния был приготовлен одностадийным синтезом путем обработки ультразвуком реакционной смеси, содержащей тетраэтоксисилана, 10%-ный водный аммиак (мольное соотношение тетраэтоксисилан:Н₂О = 1:6, эквимольное соотношение 1:4), глицерин и никотин, с одновременно протекающими процессами катализируемого основанием гидролиза тетраэтоксисилана и сорбции глицерина и никотина (табл. 1, образцы № 4–6 и 8).

Важно, что сорбция глицерина в этом случае составляет 2:1 (образец № 5) и может достигать 3:1 (образцы № 4 и 6) относительно массы сорбента, что заметно выше, чем в других случаях. Однако приготовленные образцы также содержат не-

которое количество воды (связанной с ксерогелем диоксида кремния, а также в виде поверхностных силанольных групп), поскольку сушку в вакууме нецелесообразно проводить выше комнатной температуры из-за возможности испарения никотина и глицерина при повышенных температурах. Эти образцы очень перспективны с практической точки зрения, так как могут содержать до 70%(!) сорбированного глицерина, и благодаря своей гидрофильности могут использоваться в качестве носителей и систем доставки никотина и различных биологически активных соединений.

В табл. 1 также представлены сорбционные характеристики образцов ксерогеля, данные по термической десорбции глицерина и высвобождению никотина в стендовых испытаниях в аэрозольной смеси глицерина в потоке воздуха 1 л/мин при температуре печи 200°C после 5, 10, 15 и 20 мин нагревания образцов. Образцы после нагревания помещали в абсорбер со 100 мл 0.05 М. (0.1 н.) раствора Н₂SO₄ и перемешивали в течение 1 ч для определения количества остаточного никотина. Определением количества остаточного никотина в образцах спектрофотометрически при длине волны λ_{max} 259 нм рассчитывали количество десорбированного никотина.

Образцы ксерогеля диоксида кремния, полученные кислотнo-катализируемым гидролизом, обладают плохой сорбционной способностью по отношению к глицерину (0.5:1 по массе), тогда как образцы ксерогеля диоксида кремния, приготовленные гидролизом с основным катализатором, обладают более высокой сорбционной способностью по отношению к глицерину (табл. 1). В случае переработанного и очищенного технического силикагеля максимальная сорбционная емкость по глицерину составляет 1:1 по массе.

В случае образцов ксерогеля диоксида кремния, полученных с применением алкилдиметилбензиламмоний хлорида, высвобождение никотина при 200°C в течение первых 5 мин происходит несколько медленнее, чем в случае образцов ксерогеля, синтезированных ультразвуковой обработкой тетраэтоксисилана.

Как видно из рис. 1 в отсутствие глицерина (образец № 2), десорбция никотина из образца 2 происходит очень быстро (~100%) в течение пер-

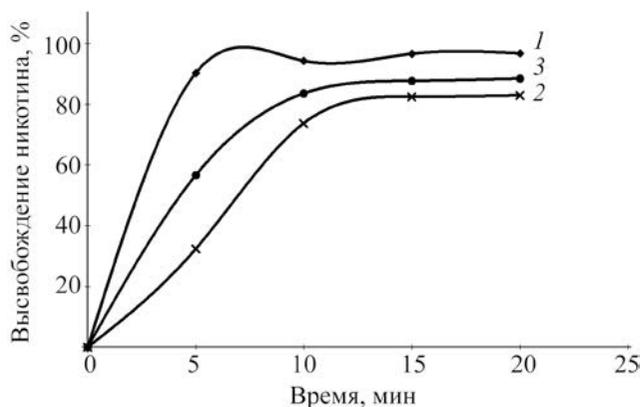


Рис. 1. Кинетика высвобождения никотина из образцов № 2 (1), 5 (2) и 6 (3) в аэрозольной смеси глицерина при 200°C. Образец № 2 не содержит глицерина.

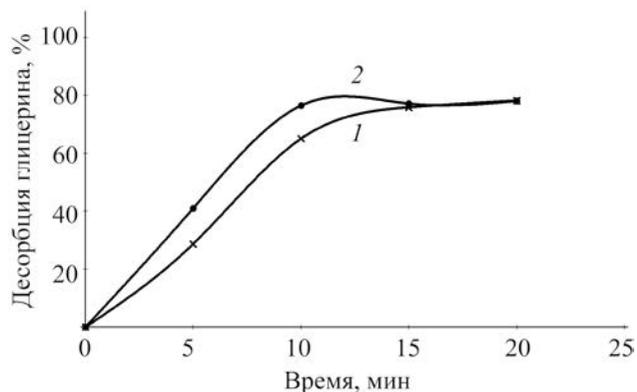


Рис. 2. Кинетика десорбции глицерина из образцов № 5 (1) и 6 (2) при 200°C.

вых 5 мин нагревания. В случае образцов № 5 и 6, полученных одностадийным синтезом, в случае образца № 6 с большим содержанием глицерина скорость десорбции никотина несколько выше, особенно в первые 5 мин нагревания при 200°C. Таким образом, глицерин делает высвобождение никотина более контролируемым. На рис. 2 представлены кривые термической десорбции глицерина из образцов № 5 и 6 с достаточно близкой десорбционной способностью гликоля.

Хотя образцы, приготовленные с использованием аммиачной воды в качестве катализатора, имеют наименьшую площадь поверхности, измеренную методом Брунауэра–Эммета–Теллера (242 и 137 м²/г), они проявляют более высокую способность к сорбции смеси глицерин–никотин. Вероятно, это связано с мезопористой структурой сорбента, на которую указывает более высокая средняя ширина пор, рассчитанная по изотерме многослойной адсорбции Баррета–Джойнера–Халенды, и суммарный объем пор по адсорбции, составляющие 22.7, 20.5 нм и 1.23, 0.85 см³/г соответственно. Ксерогели диоксида кремния, имеющие наибольшую площадь поверхности по методу Брунауэра–Эммета–Теллера 749 и 684 м²/г, обладают наименьшей сорбционной способностью из-за преимущественно микропористой структуры с гораздо меньшей средней шириной пор при адсорбции и суммарным объемом пор при адсорбции Баррета–Джойнера–Халенды, которые составляют 2.7, 3.1 нм и 0.52, 0.41 см³/г соответственно.

В отличие от глицерина, 1,2-пропиленгликоль в чистом виде не сорбируется ксерогелем, причем не удалось получить соответствующие композиты и в процессе одностадийного синтеза. Однако в смесях с глицерином, содержащих не менее 50% глицерина, 1,2-пропиленгликоль удалось вовлечь в состав композитов, как в условиях сорбционно-го, так и одностадийного методов синтеза (табл. 1, образцы № 7 и 8). Вероятно, 1,2-пропиленгликоль из-за того, что он не сорбируется в чистом виде матрицей ксерогеля, в этих образцах находится в многослойном адсорбированном глицерине, последний выступает в качестве абсорбента для 1,2-пропиленгликоля.

ИК спектры гидролизованных образцов тетраэтоксисилана (рис. S5–S8, см. Дополнительные материалы), приготовленных с аммиачной водой и лимонной кислотой в качестве катализаторов, идентичны, оба содержат интенсивную широкую полосу поглощения валентного колебания O–H с максимумом при 3350–3377 см⁻¹. Также они содержат асимметричные колебания Si–O–Si с максимумом при 1089 (1086) см⁻¹, симметричные валентные колебания Si–O–Si с максимумом при 800 (798) см⁻¹ и асимметричные колебания Si–OH с максимумом при 965 (957) см⁻¹. Полосу колебаний при 1628 см⁻¹ можно отнести к поглощенным молекулам воды.

Дифрактограммы (рис. 3, S9, см. Дополнительные материалы) показали аморфную структуру образцов ксерогелей диоксида кремния, в том числе

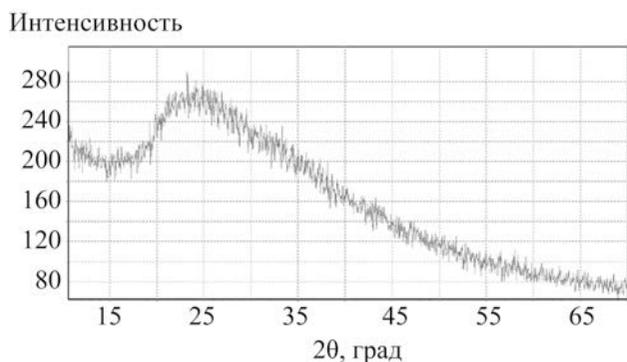


Рис. 3. Дифрактограмма образца № 4, полученного одностадийным синтезом, с сорбированными глицерином и никотином.

с сорбированными глицерином и никотином, независимо от способа получения. Отсутствие кристаллической фазы SiO₂ имеет важное значение для применения этих композитов в аэрозольных ингаляционных устройствах медицинского назначения.

Данные ТГ-МС образцов, с сорбированными глицерином и никотином, представлены на рисунках ниже и в табл. 2. Из данных ТГ-МС анализа образца № 1 (табл. 1, рис. 4) следует, что фрагменты никотина (*m/z* 161, 133, 84) обнаруживаются при 115.5°C через 15.4 мин после начала нагревания, фрагменты глицерина (*m/z* 92, 43, 61, 76) регистрируются при 151.3°C через 33 мин после начала нагревания. Потеря массы в среде гелия при 200°C и скорости нагрева 5 град/мин составляет около 60%, что соответствует полному выделению никотина и глицерина при остаточной массе около 40% и соответствует массе исследуемого сорбента.

Значение эндотермической энергии соответствует 220 мкВтс/мг.

Из данных ТГ-МС образца № 4 (рис. 5), полученного методом одностадийного синтеза, следует, что летучие вещества (никотин, глицерин и вода) полностью десорбируются в интервале температур 120–216°C: в масс-спектре присутствуют пики никотина (*m/z* 162, 133, 84), глицерина (*m/z* 61, 43) и воды (*m/z* 18). Потеря массы в среде гелия при 200°C и скорости нагрева 5 град/мин составляет 76%, что соответствует полному выделению никотина, глицерина и адсорбированной воды при остаточной массе около 24% и соответствует массе исследуемого сорбента. Пик воды (*m/z* 18) также хорошо выявляется при 250°C, что, вероятно, связано с потерей молекул воды (дегидратацией) из вицинальных силанольных групп и, как следствие, образованием силоксановых групп. Величина эндотермической энергии выделения веществ составляет 310.9 мкВтс/мг.

По данным ТГ-МС образца № 2 без глицерина с сорбированным никотином (рис. 6), характерные пики никотина (*m/z* 161, 133 и 84) обнаруживаются в интервале температур 100–150°C с полной термодесорбцией никотина и эндотермическим пиком при 109.7°C. Дальнейший нагрев до 200°C, по данным масс-спектрометрии, связан с десорбцией молекул адсорбированной воды, однако потери массы, связанные с десорбцией воды при скорости нагрева 5 град/мин до 350°C составляют всего около 5% от всего количества адсорбированной воды. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в отличие от образцов, содержащих глицерин, способствующий удалению

Таблица 2. Данные термогравиметрического анализа полученных образцов

№ образца	Потеря массы, %									Остаточная масса, %
	100°C	150°C	200°C	250°C	300°C	350°C	400°C	500°C	600°C	
1	2.64	15.36	59.50	60.04	–	61.06	–	–	–	39.96 (200°C) 38.89 (350°C)
2	5.37	12.06	13.58	14.53	14.94	15.33	–	–	–	86.42 (200°C) 84.68 (350°C)
4	3.16	–	75.99	–	79.38	–	79.94	81.16	83.04	24.01 (200°C) 16.96 (600°C)

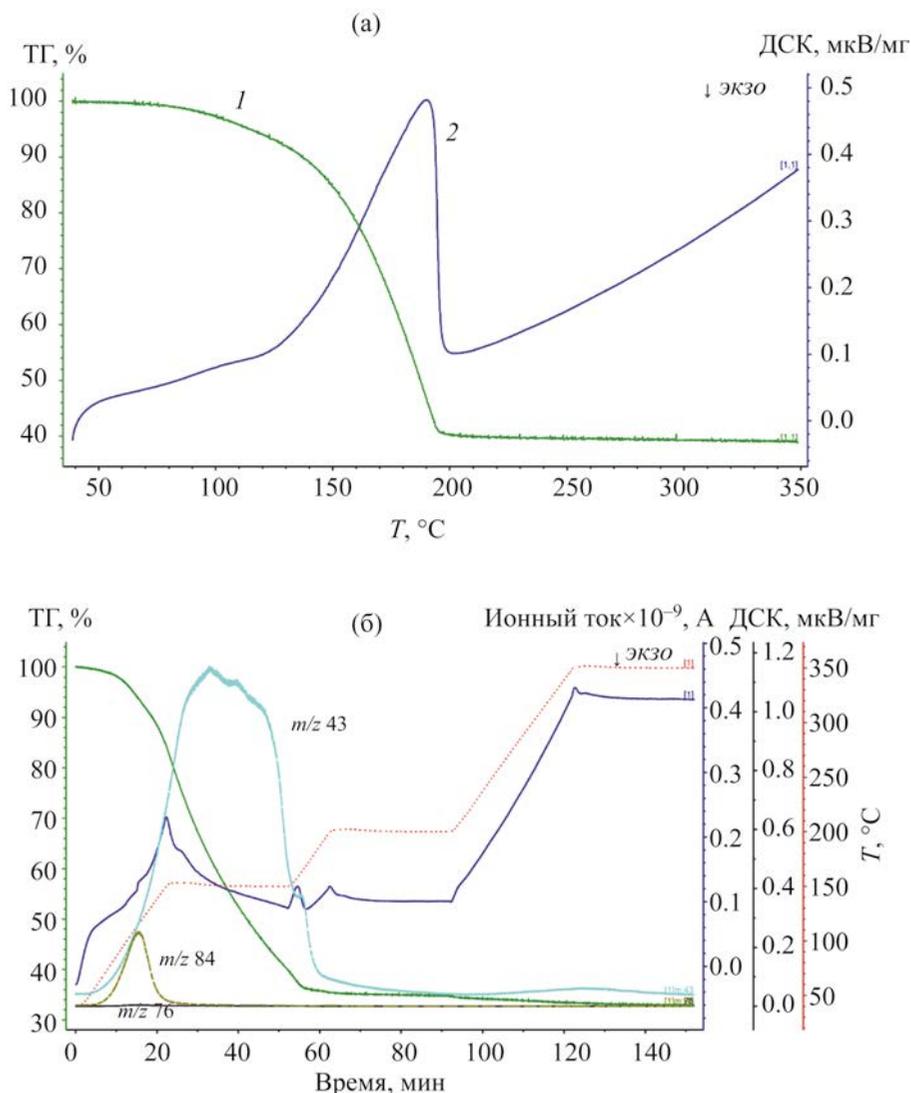


Рис. 4. Данные ТГ (а) и ТГ-МС (б) образца №1, полученного двухстадийным синтезом. 1 – ТГ, 2 – ДСК.

воды, в случае его отсутствия, сильно связанные с матрицей ксерогеля молекулы воды, могут быть удалены выше 350°C.

Из полученных данных ТГ-МС анализа следует, что при 200°C никотин и глицерин полностью способны десорбироваться из матрицы, что имеет важное значение в аэрозоль-генерирующих системах для применения в качестве сорбента, в частности, в составе электронных курительных устройств.

Таким образом, синтезированы ксерогели диоксида кремния с сорбированными глицерином и никотином и изучены их сорбционно-десорбционные свойства. Установлено, что пористость

синтезированных ксерогелей диоксида кремния существенно зависит от способа их получения, что свидетельствует о различных морфологических особенностях образцов ксерогелей диоксида кремния, что может приводить к различной сорбционной способности синтезированных образцов ксерогелей в отношении глицерина и никотина. Композиты на основе ксерогеля диоксида кремния, содержащие глицерин и никотин, получены одностадийным синтезом и двухстадийным сорбционным методом. Сорбционная емкость сорбента при одностадийном синтезе выше, чем при двухстадийном (сорбция глицерина достигает 3:1 по массе по отношению к сорбенту). Изучена де-

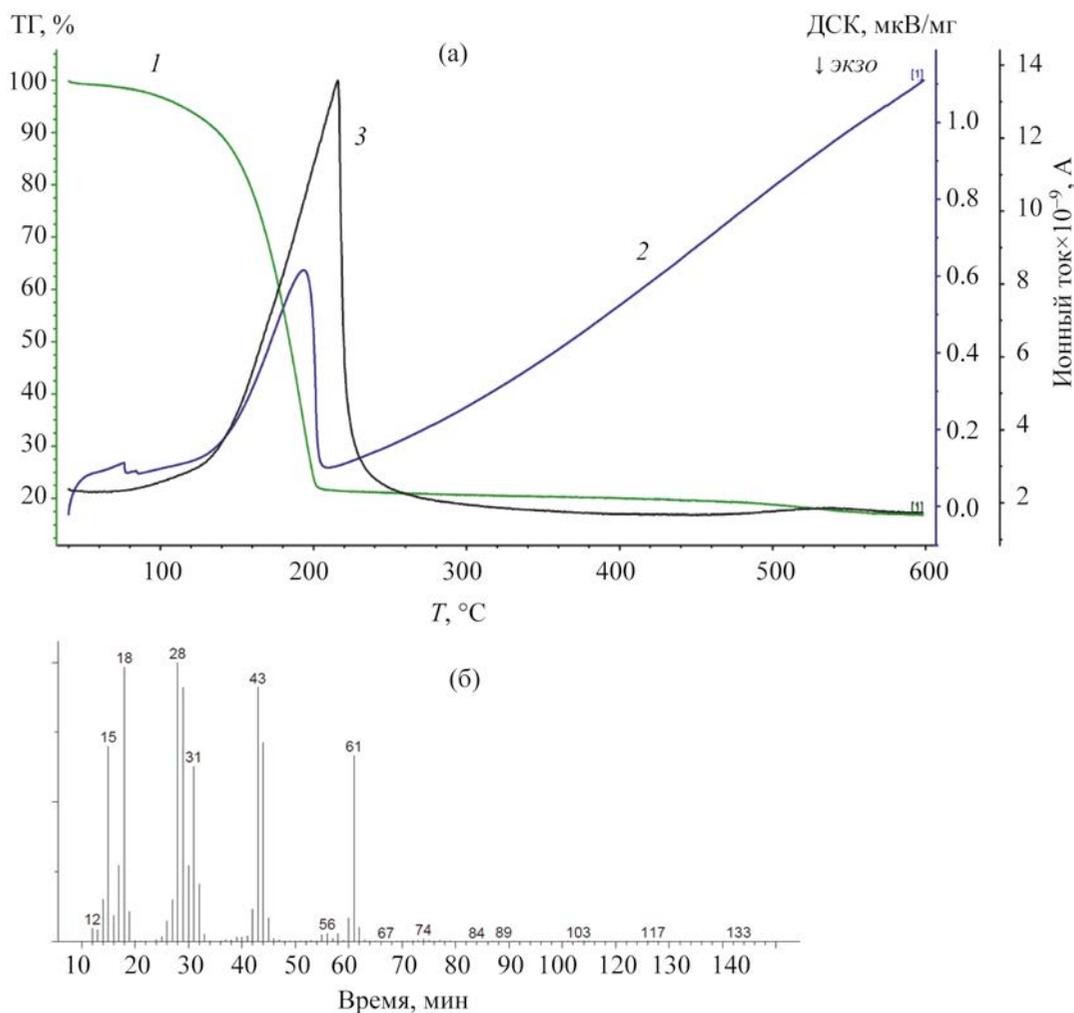


Рис. 5. Данные ТГ (а) и масс-спектрометрии (б) образца № 4, полученного одностадийным синтезом. 1 – ТГ, 2 – ДСК, 3 – ТЭС.

сорбция никотина аэрозольной смесью глицерина в воздушном потоке при 200°C в течение 5–20 мин нагрева в стендовых испытаниях. Без содержания глицерина выделение никотина происходит очень быстро – в течение первых 5 мин нагревания. При одностадийном синтезе с ультразвуковым воздействием выделение никотина в течение первых 5 мин нагревания происходит медленнее при меньшем количестве глицерина. Анализ данных ТГ-МС композитов ксерогеля показал, что при 200°C никотин и глицерин полностью способны десорбироваться из матрицы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тетраэтоксисилан (Aldrich), (–)-никотин (Aldrich), глицерин (Aldrich), 1,2-пропиленгликоль

(Aldrich) использовали в готовом виде. Алкилдиметилбензиламмония хлорид (бензалкония хлорид, 50%-ный водный раствор), лимонная кислота, водный аммиак (28% раствор) приобретены в ООО «Медисар» (Ереван).

Высвобождение никотина определяли с помощью УФ спектрофотометрии (спектрофотометр Agilent Cary 100 UV-Vis) при длине волны λ_{max} 259 нм. ИК спектры записывали на спектрометре FTIR Avatar Nicolet. ТГ-МС анализ проводили на термоанализаторе Netzsch STA 449 F5 Jupiter в сочетании с масс-спектрометром. Площадь поверхности и пористость измеряли методом тепловой десорбции азота с помощью анализатора физической сорбции ASAP 2020 Plus. Дифрактограммы получали на рентгеновском дифрактометре ДРОН-2.0, облучение – $\text{CuK}\alpha$.

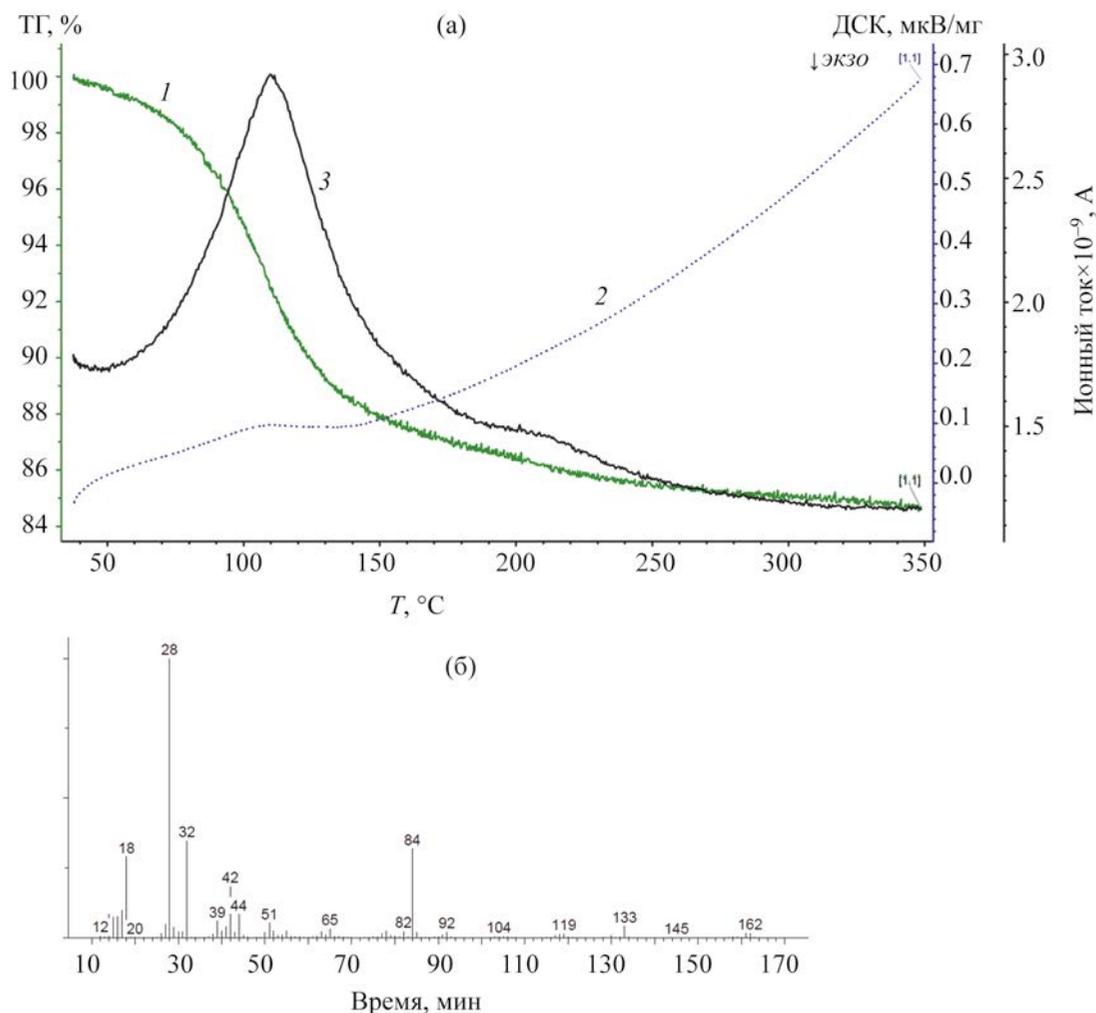


Рис. 6. Данные ТГ (а) и масс-спектрометрии (б) образца № 2 без глицерина. 1 – ТГ, 2 – ДСК, 3 – ТЭС.

Кислотный гидролиз тетраэтоксисилана.

а. 10 мл (0,045 моль) свежеперегнанного тетраэтоксисилана и 9 мл (0.5 моль) дистиллированной воды, содержащей 1 г лимонной кислоты, тщательно перемешивали при ультразвуковом воздействии при частоте 42 кГц в течение 2 ч в ультразвуковой ванне. При ультразвуковой обработке смесь переходит из гелеобразного состояния в стекловидную массу молочного цвета. Продукт помещали в вакуумную печь при температуре 50°C на 3 ч. После вакуумной сушки продукт промывали дистиллированной водой для удаления следов лимонной кислоты до достижения нейтрального рН и сушили в вакуумной печи при 50°C в течение 3 ч. Термическую обработку проводили при 120°C в

течение 2 ч. Масса полученного ксерогеля диоксида кремния составляла 2.8 г.

б. Смесь 10 мл (0.045 моль) свежеперегнанного тетраэтоксисилана, 9 мл (0.5 моль) дистиллированной воды, содержащей 1 г лимонной кислоты, 90 мг катализатора межфазного переноса (алкилдиметилбензиламмония хлорида) тщательно перемешивали до гомогенизации реакционной смеси и выдерживали 2 сут до образования стеклообразной прозрачной массы, которая при перемешивании легко рассыпается в белую рыхлую порошкообразную массу. Полученный ксерогель многократно промывали дистиллированной водой для удаления катализатора и после вакуумной фильтрации помещали в вакуумную печь при температуре 50°C

на 3 ч, затем проводили термообработку при 120°C в течение 2 ч. После термической обработки сухая масса полученного ксерогеля диоксида кремния составляла 2.38 г.

Основной гидролиз тетраэтоксисилана.

а. К 28 г (0.135 моль) свежеперегнанного тетраэтоксисилана добавляли 22.8 мл дистиллированной воды и 7.2 мл 10%-ного водного аммиака (всего 29.28 мл воды, 1.62 моль, мольное соотношение тетраэтоксисилан:H₂O = 1:12). Через 60 мин обработки ультразвуком и 5 мин выдержки через стадию гелеобразования образуется аморфная стеклообразная масса молочного цвета, дополнительная обработка ультразвуком в течение 30 мин привела к некоторому разжижению массы. Полученную массу нагревали в вакуумной печи при 50°C в течение 3 ч, затем проводили термообработку при 120°C в течение 2 ч. Масса ксерогеля диоксида кремния 9.0 г.

б. К 28 г (0.135 моль) свежеперегнанного тетраэтоксисилана добавляли 22.8 мл дистиллированной воды, 7.2 мл 10%-ного водного аммиака (всего 29.28 мл воды, 1.62 моль, мольное соотношение тетраэтоксисилан:H₂O = 1:12), после чего добавляли 270 мг катализатора межфазного переноса (алкилдиметилбензиламмония хлорида). Через 30 мин перемешивания образуется рыхлая аморфная масса (студенистая), при отстаивании образуется мелкодисперсный порошкообразный осадок. Полученный ксерогель промывали 3 раза дистиллированной водой для удаления катализатора и после вакуумной фильтрации выдерживали в вакуумной печи при 50°C на 3 ч, затем проводили термообработку при 120°C в течение 2 ч. Масса сухого продукта (ксерогеля диоксида кремния) 8.86 г.

Одностадийный синтез ксерогеля диоксида кремния с сорбированными глицерином и никотином. Глицерин (3.0 г) смешивали с 10%-ным раствором аммиака (1.8 г) до получения однородного раствора, затем добавляли никотин (150 мг). Полученную смесь перемешивали и добавляли тетраэтоксисилан (3.46 г). Смесь помещали в ультразвуковую ванну и подвергали ультразвуковой обработке при частоте 42 кГц в течение 2 ч, время от времени перемешивая. Через 30–35 мин ультразвуковой обработки после выдержки около 5–7 мин происходит гелеобразование, ко-

торое после смешивания образует желеобразную массу с достаточно большим количеством жидкой фазы. Продолжение ультразвуковой обработки до 120 мин приводит к увеличению количества желеобразной массы и уменьшению жидкой фазы. После тщательного перемешивания образуется густая масса с небольшим количеством жидкости. Образец подвергали вакуумной сушке при 25°C в течение 2–2.5 ч. После сушки образуется белый рассыпчатый порошок. Масса полученного порошка составляет 4.580 г против рассчитанных 4.150 г, что предполагает наличие около 10% воды, связанной с ксерогелем диоксида кремния, также в виде силанольных групп.

Десорбцию никотина в виде аэрозольной смеси с глицерином проводили в стендовых испытаниях в воздушном потоке (скорость потока 1 л/мин) при 200°C с использованием полученных образцов, взятых в количестве ~0.5 г. Для стендовых испытаний использовали установку, состоящая из электропечи СУОЛ-0.25 1.1/12МР, мощностью 600 Вт и напряжением 128 В, в которую была вставлена стеклянная трубка для размещения испытуемого образца; воздух подавали со скоростью 1л/мин с помощью миникомпрессора Kerlie K-МК-202 (рис. S10, см. Дополнительные материалы). После нагревания в течение 5, 10, 15 и 20 мин образцы извлекали из печи, взвешивали на аналитических весах для точного определения потери массы и перемешивали в 100 мл 0.05 М. (0.1 н.) раствора H₂SO₄ в течение 1 ч при комнатной температуре для спектрофотометрического определения количества остаточного никотина в образце при длине волны λ 259 нм (УФ), затем пересчитывали на количество высвобожденного никотина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Акобян Роберт Мамиконович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-3172>

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

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ.

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23080139 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hoffmann F., Cornelius M., Morell J., Froba M.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. Vol. 45. N 20. P. 3216. doi 10.1002/anie.200503075
- Simovic S., Ghouchi-Eskandar N., Moom Sinn A., Losic D., Prestidge D.* // *Curr. Drug Discov. Technol.* 2011. N 8. P. 250. doi 10.2174/157016311796799026
- Mamaeva V., Sahlgren C., Lindén M.* // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. Vol. 65. N 5. P. 689. doi 10.1016/j.addr.2012.07.018
- Şen Karaman D., Kettiger H.* In: *Inorganic Frameworks as Smart Nanomedicines* / Ed. A.M. Grumezescu. Elsevier, 2018. P. 1.
- Li T., Geng T., Md A., Banerjee P., Wang B.* // *Colloids Surfaces (B)*. 2019. Vol. 176. P. 185. doi 10.1016/j.colsurfb.2019.01.004
- Hua Q., Lu W., Zheng S., Zhang Y., Zhang W., Wu D., Shen Y.* // *Thermochim. Acta*. 2017. Vol. 656. P. 53. doi 10.1016/j.tca.2017.08.013
- Qian K.K., Bogner R.H.* // *J. Pharm. Sci.* 2012. Vol. 101. N 2. P. 444. doi 10.1002/jps.22779
- Narayan R., Nayak U., Raichur A., Garg S.* // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10. N 3. P. 118. doi 10.3390/pharmaceutics10030118
- Stöber W., Fink A., Bohn E.* // *J. Colloid Interface Sci.* 1968. Vol. 26. N 1. P. 62. doi 10.1016/0021-9797(68)90272-5
- Beck J.S., Vartuli J.C., Roth W.J., Leonowicz M.E., Kresge C.T., Schmitt K.D., Schlenker J.L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. N 27. P. 10834. doi 10.1021/ja00053a020
- Zhao D.* // *Science*. 1998. Vol. 279. N 5350. P. 548. doi 10.1126/science.279.5350.548
- Пат. РФ 2382046 C1; Б. И. 2010. № 5.
- Пат. РФ 2255939 C2; Б. И. 2005. № 19.
- Khonina T.G., Safronov A.P., Ivanenko M.V., Shadrina E.V., Chupakhin O.N.* // *J. Mat. Chem. (B)*. 2015. N 3. P. 5490. doi 10.1039/c5tb00480b
- Klein L.C., Garvey G.J.* // *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* 1984. Vol. 32. P. 33.
- Donatti D.A., Dimas R.V.* // *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2000. Vol. 17. P. 19.

Synthesis of Silicon Dioxide Xerogels and Their Sorption-Desorption Properties with Respect to Nicotine and Glycols

S. G. Grigoryan^{a,*}, E. H. Hakopyan^a, R. M. Hakobyan^a, Z. M. Farmazyan^a,
M. L. Atabekyan^a, and V. O. Topuzyan^a

^a *Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Yerevan, 0014 Armenia*

*e-mail: grigstepan@yahoo.com

Received May 31, 2023; revised July 25, 2023; accepted July 26, 2023

Composites based on silicon dioxide xerogels containing glycerol and nicotine were prepared by hydrolysis of tetraethoxysilane by a single-stage synthesis and two-stage sorption method with a single-stage glycerol sorption in relation to the sorbent reaches 3: 1 by weight. The kinetics of release (desorption) of nicotine from an aerosol mixture with glycols has been studied. The synthesized sorbent is promising for use in aerosol generating systems, as well as carriers and delivery systems for biologically active substances and medicines.

Keywords: tetraethoxysilane, hydrolysis, xerogel, glycerol, nicotine, sorption-desorption

МОРФОЛОГИЯ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ АНТИСТОКСОВЫХ ЛЮМИНОФОРОВ NaYF_4 , ЛЕГИРОВАННЫХ ИОНАМИ ИТТЕРБИЯ(III) И ГОЛЬМИЯ(III)

© 2023 г. Т. С. Булатова¹, А. А. Бетина¹, В. Г. Носов¹, И. Е. Колесников¹, Н. А. Богачев¹,
М. Ю. Скрипкин¹, Е. М. Хайруллина¹, А. С. Мерещенко^{1,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Поступило в редакцию 6 марта 2023 г.

После доработки 7 июля 2023 г.

Принято к печати 10 июля 2023 г.

Методом гидротермального синтеза впервые синтезированы микрокристаллические люминофоры состава $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ ($x = 0-0.1$). Все соединения кристаллизуются в гексагональной сингонии, структурный тип – $\beta\text{-NaYF}_4$. Установлено, что ионы гольмия(III) изоморфно замещают ионы иттрия. Максимальная интенсивность антистоксовой люминесценции в видимой области спектра при возбуждении длиной волны 973 нм наблюдается для соединения $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$.

Ключевые слова: антистоксовая люминесценция, редкоземельные элементы, иттербий, гольмий, иттрий, твердые растворы

DOI: 10.31857/S0044460X23080140, EDN: IZNUYD

Кристаллические наноматериалы, содержащие ионы редкоземельных элементов (РЗЭ), представляют большой интерес для неорганической химии и материаловедения [1, 2]. Исследование этих соединений показало возможность их практического применения для разработки таких материалов и устройств, как, например, люминесцентные термометры, сенсоры биологически важных веществ, фотокатализаторы и др. [3–5]. Многие неорганические соединения, легированные ионами лантаноидов, проявляют выраженную фотолюминесценцию. Согласно анализу научных статей последних лет, наиболее популярными объектами исследования являются материалы на основе фторидных матриц состава NaReeF_4 (Ree – редкоземельный элемент), и особенно NaYF_4 , легированных одним или несколькими ионами РЗЭ. Выбор таких матриц обусловлен, главным образом, их высокой химической стабильностью и низкой энергией фононов [6], что делает возможным создание на их основе биосовместимых материалов с выдающи-

мися люминесцентными характеристиками. Как правило, зависимость интенсивности люминесценции от концентрации лантаноида немонотонна вследствие концентрационного тушения. Поэтому, поиск концентрации ионов РЗЭ, для которых интенсивность люминесценции будет максимальна для конкретного материала, является актуальной задачей. Несмотря на это, большинство исследований таких соединений не уделяет должного внимания указанному аспекту. В частности, известны работы, в центре внимания которых частицы на основе $\alpha\text{-NaYF}_4$, или $\beta\text{-NaYF}_4$, легированных ионами Yb^{3+} и Ho^{3+} [7–10], а также частицы со структурой типа «ядро-оболочка», содержащие такую же матрицу и ионы Yb^{3+} и Ho^{3+} [11–15]. В этих работах проведены исследования влияния условий синтеза, морфологии и структуры полученных частиц на характеристики люминесценции. Редкими являются работы, касающиеся исследования концентрационных зависимостей. Например, в работе [15], показана зависимость интенсивности

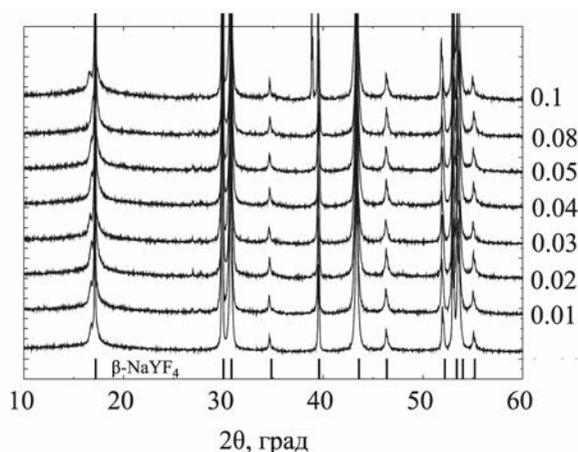


Рис. 1. Дифрактограммы образцов $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$.

люминесценции частиц $\beta\text{-NaYF}_4\text{-Ho}^{3+}$, Yb^{3+} от концентрации иттербия, в то время как содержание гольмия остается постоянным. В связи с этим для систем $\text{NaYF}_4\text{-Ho}^{3+}$, Yb^{3+} остается открытым вопрос об оптимальном соотношении и концентрации легированных ионов в матрице, которое позволяет получить частицы с наибольшей интенсивностью люминесценции.

Ранее нами была изучена зависимость морфологии, структуры и люминесцентных свойств нанокристаллических материалов на основе NaYF_4 , легированных ионами иттербия, эрбия, тулия [16, 17] и европия(III) [18]. В продолжение этого направления исследований в настоящей работе проведено исследование влияния концентрации гольмия на строение, морфологию и антистоксовую люминесценцию микрочастиц $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$.

Для проведения исследования были синтези-

Таблица 1. Уточненные параметры элементарной ячейки соединений $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$

$x(\text{Ho}^{3+})$, ат%	a , Å	c , Å	V , Å ³
0	5.98	3.52	109
0.0025	5.98	3.52	109
0.005	5.98	3.52	109
0.0075	5.98	3.52	109
0.01	5.98	3.52	109
0.02	5.98	3.52	109
0.03	5.98	3.52	109
0.04	5.98	3.52	109
0.05	5.98	3.52	109
0.08	5.98	3.52	109
0.1	5.98	3.52	109

рованы соединения $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ с различным содержанием иттрия и гольмия ($x = 0, 0.0025, 0.005, 0.0075, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.08, 0.1$). Содержание иттербия(III) было выбрано равным 20 ат% относительно общего количества РЗЭ и не варьировалось. Данный выбор обусловлен тем, что ранее было показано, что такая концентрация ионов иттербия является оптимальной для аналогичных антистоксовых люминофоров, содержащих ионы иттербия(III) и тулия(III), либо иттербия(III) и эрбия(III) [19–22]. Соединения NaReeF_4 могут кристаллизоваться в двух полиморфных формах, кубической α -фазе и гексагональной β -фазе. Соединения, характеризующиеся гексагональной фазой, как правило, имеет более высокий квантовый выход люминесценции по сравнению с аналогичными веществами кубической фазы [18]. Методом порошковой рентгеновской дифракции показано, что все синтезированные в данной работе соединения $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ относятся к гексагональной сингонии, структурный тип $\beta\text{-NaYF}_4$ (рис. 1): наблюдается точное совпадение дифракционных максимумов синтезированных люминофоров и образца сравнения ($\beta\text{-NaYF}_4$, JCPDS № 16-0334). Таким образом, ионы Ho^{3+} способны изоморфно замещать ионы Y^{3+} в кристаллической решётке полученных соединений, что соответствует известному правилу Гольдшмидта, так как ионные радиусы гольмия(III) ($r_{\text{ион}} 1.072$ Å) и иттрия ($r_{\text{ион}} 1.075$ Å) для координационного числа 9 [23, 24] практически не отличаются.

Расчетным путем из порошковых дифрактограмм были определены параметры элементарных ячеек соединений (табл. 1). Замещение ионов иттрия на близкие по размеру ионы гольмия(III) не приводит к изменению параметров элементарной ячейки и ее объема.

Анализ морфологии полученных микрокристаллов с помощью сканирующей электронной микроскопии показал, что образцы состоят из частиц, имеющих форму гексагональной призмы, которая не изменяется при легировании NaYF_4 ионами гольмия (рис. 2). Средний диаметр частиц не меняется с увеличением концентрации ионов гольмия в пределах погрешности. Значения размеров частиц для соединений $\text{NaY}_{0.8}\text{Yb}_{0.2}\text{F}_4$ и $\text{NaY}_{0.7}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.1}\text{F}_4$ составляют 680 ± 40 и 690 ± 30 нм соответственно. Ранее нами была показана определяющая роль ионных радиусов легирующих ионов в механизме роста кристаллов, и, как следствие, размер частиц $\text{NaYF}_4\text{-Ree}^{3+}$, синтезированных по аналогичной методике [25]. Таким образом, отсутствие влияния

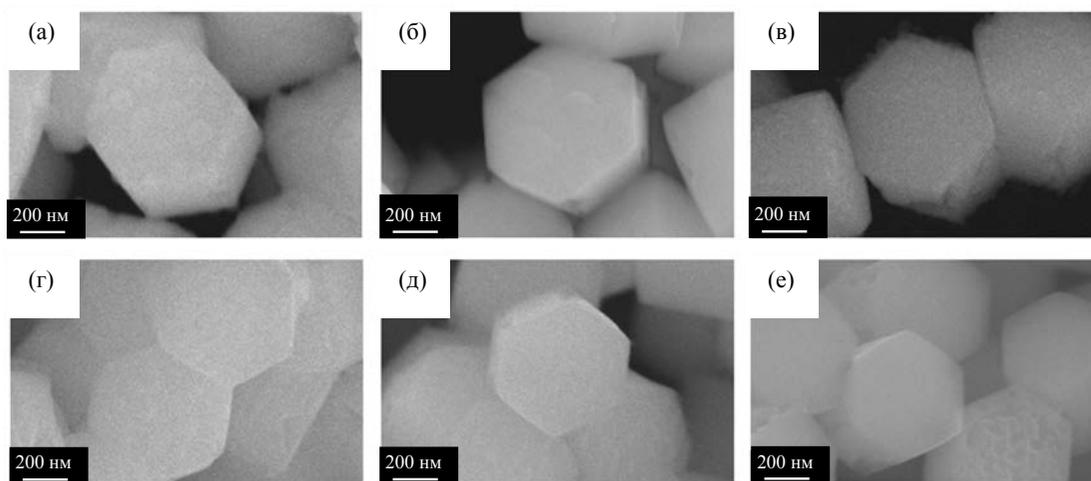


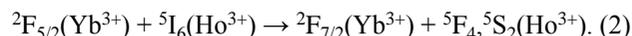
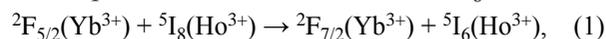
Рис. 2. Фотографии микрокристаллов, полученные методом сканирующей электронной микроскопии: $\text{NaY}_{0.8}\text{Yb}_{0.2}\text{F}_4$ (а), $\text{NaY}_{0.795}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.005}\text{F}_4$ (б), $\text{NaY}_{0.79}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.01}\text{F}_4$ (в), $\text{NaY}_{0.77}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.03}\text{F}_4$ (г), $\text{NaY}_{0.75}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.05}\text{F}_4$ (д), $\text{NaY}_{0.7}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.1}\text{F}_4$ (е).

замещения ионов иттрия на ионы гольмия(III) на размер частиц можно объяснить близкими ионными радиусами гольмия(III) ($r_{\text{ион}} 1.072 \text{ \AA}$) и иттрия ($r_{\text{ион}} 1.075 \text{ \AA}$).

Люминесцентные свойства синтезированных соединений изучались при возбуждении на 973 нм в полосу поглощения иона иттербия(III) ${}^2\text{F}_{7/2} \rightarrow {}^2\text{F}_{5/2}$. Спектр люминесценции (рис. 3а) состоит из узких линий, соответствующих $f-f$ -переходам иона гольмия(III): ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2 \rightarrow {}^5\text{I}_8$ (541 нм), ${}^5\text{F}_5 \rightarrow {}^5\text{I}_8$ (647 нм) и ${}^5\text{F}_4 \rightarrow {}^5\text{I}_7$ (752 нм). Наибольшей интенсивностью характеризуется излучательный переход ${}^5\text{F}_4 \rightarrow {}^5\text{I}_8$. Максимальная интенсивность люминесценции наблюдалась при концентрации гольмия(III), равной 2 ат%, т. е. для соединения состава $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$ (рис. 3б). При более высоком содержании ионов гольмия происходит концентрационное тушение.

Поскольку длина волны люминесценции меньше длины волны возбуждения, данные вещества являются антистоксовыми люминофорами, процесс люминесценции в которых реализуется по механизму кооперативной сенсбилизации, схематично представленной на рис. 4 [26]. Кванты света длиной волны 973 нм поглощаются сенсбилизатором – ионом иттербия(III) (переход ${}^2\text{F}_{7/2} \rightarrow {}^2\text{F}_{5/2}$), затем следует резонансный перенос энергии ближайшим ионам гольмия(III), выполняющим роль активатора, который при этом переходит в высокоэнергетическое возбужденное состояние. Так, ионы Ho^{3+} переходят в состояние ${}^5\text{I}_6$ по линии переноса энергии (ЕТ) (1). Также возможны перехо-

ды на более высокие по энергии уровни (2) [27]. После фононной релаксации происходит излучательный переход с уровней ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2$ и ${}^5\text{F}_5$ в основное электронное состояние иона $\text{Ho}^{3+} {}^5\text{I}_8$.



Измерены кинетические кривые затухания люминесценции на длине волны 541 нм (переход ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2 \rightarrow {}^5\text{I}_8$) некоторых образцов $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ ($x = 0.005, 0.02, 0.05, 0.1$), измеренные при возбуждении на 450 нм в полосу поглощения иона Ho^{3+} (переход ${}^5\text{I}_8 \rightarrow {}^5\text{G}_6, {}^5\text{F}_1$) (рис. 5). Данные кривые были аппроксимированы суммой двух экспоненциальных функций (3).

$$I(t) = A_1 e^{-t/\tau_1} + A_2 e^{-t/\tau_2}. \quad (3)$$

Здесь A_1 и A_2 – предэкспоненциальные множители, τ_1 и τ_2 – временные константы.

Среднее время жизни электронного возбужденного состояния ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2$ τ_{cp} было рассчитано по формуле (4) [28, 29].

$$\tau_{\text{cp}} = \frac{A_1 \tau_1^2 + A_2 \tau_2^2}{A_1 \tau_1 + A_2 \tau_2}. \quad (4)$$

Как видно из табл. 2, с увеличением концентрации ионов гольмия(III), время жизни электронного возбужденного состояния ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2$ уменьшается, что объясняется увеличением скорости переноса

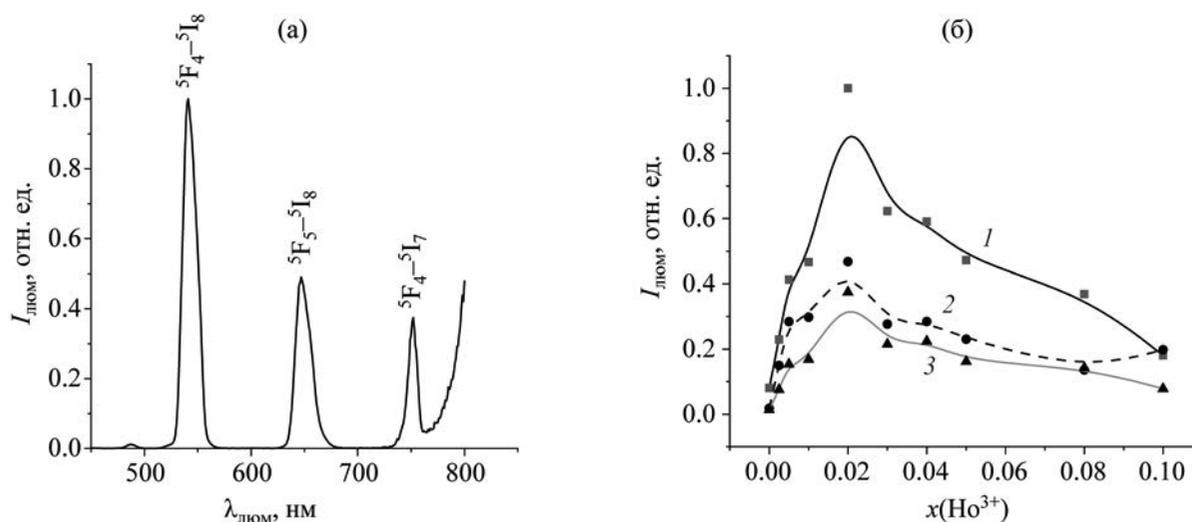


Рис. 3. Спектр люминесценции образца $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$ при длине волны возбуждения 973 нм (а) и зависимость пиковой интенсивности люминесценции от концентрации гольмия(III) серии $\text{NaY}_{0.8}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ (б) $\lambda_{\text{люм}}$ 541 (1), 647 (2) и 752 (3) нм.

энергии между ионами гольмия(III). Таким образом, немонотонный характер зависимости интенсивности люминесценции от концентрации с наличием максимума при концентрации гольмия(III) 2 ат% можно объяснить двумя разнонаправленными эффектами. С одной стороны, при увеличении концентрации ионов гольмия(III) растет вероятность переноса энергии с ионов иттербия на ионы гольмия(III). С другой стороны, при увеличении концентрации ионов гольмия(III) увеличивается скорость безызлучательных переходов вследствие переноса энергии между ионами гольмия(III), приводящих к тушению люминесценции.

Для изучения механизма антистоксовой люминесценции для люминофора $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$

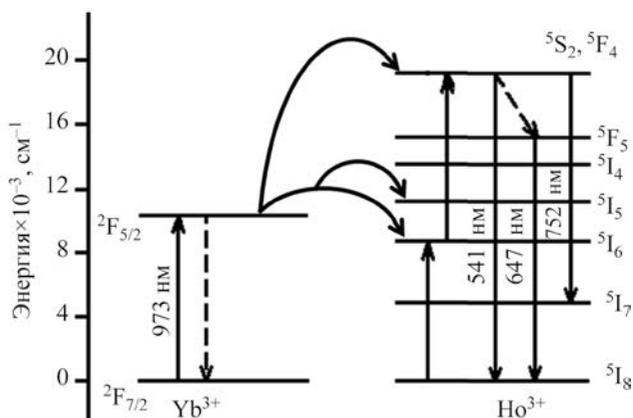


Рис. 4. Схема антистоксовой люминесценции ионов Yb^{3+} , Ho^{3+} в матрице NaYF_4 .

была измерена зависимость интенсивности люминесценции от мощности возбуждающего излучения. Интенсивность излучения ($I_{\text{люм}}$) увеличивалась пропорционально мощности (P) источника возбуждения согласно соотношению $I_{\text{люм}} \propto P^n$, где n – количество фотонов, необходимое для заселения высокоэнергетического состояния. Следовательно, n – число фотонов, участвующих в механизме антистоксовой люминесценции, которое

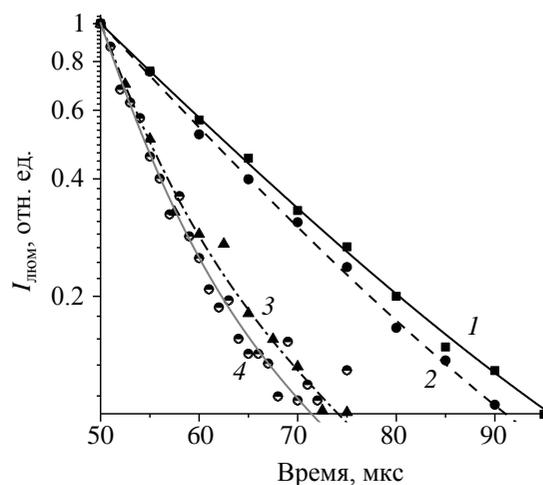


Рис. 5. Кинетические кривые затухания люминесценции соединений $\text{NaY}_{0.795}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.005}\text{F}_4$ (1), $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$ (2), $\text{NaY}_{0.75}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.05}\text{F}_4$ (3) и $\text{NaY}_{0.7}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.1}\text{F}_4$ (4) при длинах волн возбуждения и люминесценции 450 и 541 нм соответственно. Полученные данные аппроксимированы суммой двух экспоненциальных функций по формуле (4).

Таблица 2. Параметры аппроксимированных функций затухания люминесценции и рассчитанные по формуле (4) средние времена жизни образцов $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$

$x(\text{Ho}^{3+})$	A_1	$\tau_1, \text{мкс}$	A_2	$\tau_2, \text{мкс}$	$\tau_{\text{ср}}, \text{мкс}$
0.005	18.0	17.0	0.0867	108	19.6
0.02	2.13	0.484	0.0864	18.2	11.2
0.05	19562	4.85	4.91	18.8	4.86
0.10	30579	4.70	3.41	19.8	4.71

можно получить из логарифмической зависимости интенсивности излучения от мощности лазера. На рис. 6 изображен график данной зависимости для соединения состава $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$. График был линеаризован в координатах $\ln I_{\text{люм}} - \ln P$ с коэффициентами пропорциональности 1.75, 1.81 и 1.83 для переходов ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2 \rightarrow {}^5\text{I}_8$ (541 нм), ${}^5\text{F}_5 \rightarrow {}^5\text{I}_8$ (647 нм) и ${}^5\text{F}_4 \rightarrow {}^5\text{I}_7$ (752 нм) соответственно. Данная величина соответствует количеству поглощенных фотонов, необходимых для испускания одного кванта света при люминесценции. Мы пришли к выводу, что наблюдаемые переходы ${}^5\text{F}_4, {}^5\text{S}_2 \rightarrow {}^5\text{I}_8$, ${}^5\text{F}_5 \rightarrow {}^5\text{I}_8$ и ${}^5\text{F}_4 \rightarrow {}^5\text{I}_7$ в образце $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$ происходили в результате двухфотонного процесса [30].

Таким образом, установлено, что легирование NaYF_4 ионами иттербия(III) и гольмия(III) в условиях гидротермального синтеза приводит к образованию твердых растворов замещения состава $\text{NaY}_{0.8-x}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_x\text{F}_4$ ($x = 0-0.1$). Все соедине-

ния кристаллизуются в гексагональной сингонии, структурный тип – $\beta\text{-NaYF}_4$. Вследствие близких значений ионных радиусов Y^{3+} и Ho^{3+} , замещение ионов иттрия на ионы гольмия(III) практически не приводит к изменению параметров элементарной ячейки. Образцы состоят из частиц размером около 680 нм, имеющих форму гексагональной призмы. Форма и размер частиц не зависят от содержания гольмия(III). При возбуждении на 973 нм в полосе поглощения иона иттербия(III) наблюдается антистоксовая люминесценция, соответствующих $f-f$ -переходам ионам гольмия(III), с максимумами на 541, 647 и 752 нм. Наибольшая интенсивность люминесценции обнаружена при концентрации гольмия(III) равной 2 ат% для соединения состава $\text{NaY}_{0.7}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$. Наблюдаемая антистоксовая люминесценция протекает по двухфотонному механизму кооперативной сенсбилизации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза люминофоров использовали следующие реагенты: хлорид иттрия шестиводный (99.9%, Химкрафт), хлорид иттербия шестиводный (99.9%, Химкрафт), хлорид гольмия(III) шестиводный (99.99%, Химкрафт), лимонная кислота (ХЧ, Невареактив), гидроксид натрия (ХЧ, Невареактив), фторид аммония (ХЧ, Невареактив), этанол (ХЧ, Невареактив), хлорид никеля(II) (ХЧ, Невареактив), водный раствор аммиака (ХЧ, Невареактив), Трилон Б (стандарт 0.1 г-экв, Невареактив), мурексид (ХЧ, Невареактив), бромид калия (ХЧ, Невареактив).

Синтез соединений проводили по модифицированной методике, разработанной ранее [18]. В качестве источника ионов иттрия, иттербия и гольмия(III) использовали водные растворы хлоридов соответствующих редкоземельных элементов с концентрацией 0.25 М., которые предварительно стандартизовали по методу обратного титрования избытка трилона Б хлоридом никеля(II) в присутствии аммиачного буфера (рН 9) и мурексида. Для приготовления реакционных смесей

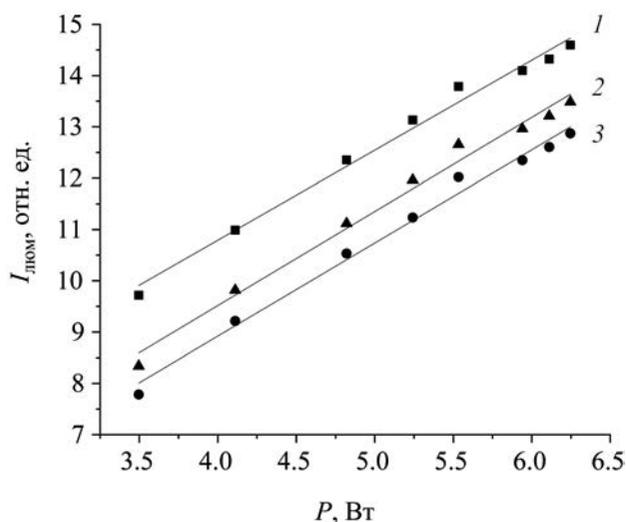


Рис. 6. Зависимость логарифма интенсивности антистоксовой люминесценции от логарифма мощности источника возбуждения с длиной волны 973 нм для соединения $\text{NaY}_{0.78}\text{Yb}_{0.2}\text{Ho}_{0.02}\text{F}_4$ на длинах волн люминесценции 541 (1), 647 (2) и 752 (3) нм.

для гидротермального синтеза растворы солей иттрия, иттербия и гольмия(III) смешивали в необходимом соотношении с учетом соответствующей стехиометрии синтезируемых соединений, после чего к полученным смесям добавляли 1.8 ммоль лимонной кислоты и доводили объем до 5 мл. Суммарное содержание хлоридов редкоземельных элементов в полученных смесях составляло 0.75 ммоль. К полученным растворам при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 5.5 мл 3.6 М. гидроксида натрия (9 ммоль) и оставляли перемешиваться на магнитной мешалке в течение еще 15 мин. Затем к растворам при перемешивании добавляли 4 мл 2.75 М. раствора фторида аммония (11 ммоль) и оставляли перемешиваться еще 15 мин. Далее реакцию смесь помещали в герметичный стальной автоклав с тефлоновым вкладышем и выдерживали 17 ч при 180°C. Полученную суспензию центрифугировали в течение 5 мин при скорости вращения ротора 4000 об/мин. Осадок белого цвета отделяли декантацией, после чего добавляли 3 мл этанола для промывания и с помощью ультразвуковой бани или вручную диспергировали осадок в этаноле, затем вновь центрифугировали. Полученный осадок промывали 3 раза водой и сушили на воздухе в течение 24 ч при 60°C.

Состав полученных микрокристаллических соединений подтверждали с помощью метода энергодисперсионной спектроскопии. Морфологию микрочастиц изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа Zeiss Merlin (Zeiss) с приставкой для энергодисперсионной спектроскопии (Oxford Instruments INCAx-act). Рентгенограммы регистрировали с помощью рентгеновского дифрактометра D2 Phaser (Bruker) с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, λ 1.54056 Å. Спектры люминесценции измеряли с помощью спектрофлуориметра Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon) в одинаковых условиях с применением диодного лазера накачки с длиной волны 973 нм и диаметром луча 2 мм. Мощность накачки составляла 320 мВт, если не указано иное. Для измерения спектров люминесценции образцы были спрессованы в таблетки массой, содержащие 20 мг синтезированных соединений и 300 мг предварительно прокаленного при 120°C бромида калия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богачев Никита Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9495-0669>

Колесников Илья Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5051-4064>

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9841-150X>

Хайруллина Евгения Мусаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4699-5862>

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9390-1446>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Нанотехнологии», «Оптические и лазерные методы исследования вещества» и «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Криогенный отдел», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Инновационные технологии композитных наноматериалов», «Магнитно-резонансные методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (МД-1191.2022.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng B., Fan J., Chen B., Qin X., Wang J., Wang F., Deng R., Liu X. // Chem. Rev. 2022. Vol. 122. N 6. P. 5519. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00644
2. Chen G., Qiu H., Prasad P. N., Chen X. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 10. P. 5161. doi 10.1021/cr400425h
3. Swieten T.P., Yu D., Yu T., Vonk S.J.W., Suta M., Zhang Q., Meijerink A., Rabouw F.T. // Adv. Optical Mater. 2021. Vol. 9. N 1. P. 2001518. doi 10.1002/adom.202001518
4. Tou M., Mei Y., Bai S., Luo Z., Zhanga Y., Li Z. // Nanoscale. 2016. Vol. 8. N 1. P. 553. doi 10.1039/c5nr06806a
5. Hu J., Wang R., Fan R., Huang Z., Liu Y., Guo G., Fu H. // J. Luminesc. 2020. Vol. 217. P. 116812. doi 10.1016/j.jlumin.2019.116812
6. Kavand A., Serra C. A., Blanck C., Lenertz M., Anton N., Vandamme T.F., Chan-Seng D. // ACS Appl. Nano Mater. 2021. Vol. 4. N 5. P. 5319. doi 10.1021/acsnm.1c00664

7. Zhang J.-z., Xia H.-p., Yang S., Jiang Y.-z., Gu X.-m., Zhang J.-l., Jiang H.-c., Chen B.-j. // Chinese J. Chem. Phys. 2015. Vol. 28. P. 351. doi 10.1063/1674-0068/28/cjcp1503042.
8. Yu D.C., Huang X.Y., Ye S., Zhang Q.Y. // J. Alloys Compd. 2011. Vol. 509. P. 9919. doi 10.1016/j.jallcom.2011.07.088
9. Gao W., Sun Z., Han Q., Zhang J., Yan X., Ge H., Dong J. // Mater. Res. Bull. 2018. Vol. 108. P. 10. doi 10.1016/j.materresbull.2018.08.025
10. Chen Y., Hao X., Zhou J., Jiao Y., He W., Wang H., Lu J., Yang S. // Mater. Lett. 2012. Vol. 83. P. 49. doi 10.1016/j.matlet.2012.05.122
11. Yu D.C., Ye S., Huang X.Y., Zhang Q.Y. // AIP Adv. 2012. Vol. 2. P. 022124. doi 10.1063/1.4718412
12. Dong M., Li X., Chi F., Wei X., Yin M., Chen Y. // J. Rare Earths. 2017. Vol. 35. N 7. P. 629. doi 10.1016/s1002-0721(17)60956-6
13. Lingeshwar Reddy K., Srinivas V., Shankar K.R., Kumar S., Sharma V., Kumar A., Bahuguna A., Bhattacharyya K., Krishnan V. // J. Phys. Chem. (C). 2017. Vol. 121 N 21. P. 11783. doi 10.1021/acs.jpcc.7b01334
14. Gao W., Zheng H., Han Q., He E., Wang R. // Cryst. Eng. Commun. 2014. Vol. 16. N 29. P. 6697. doi 10.1039/c4ce00627e
15. Ye S., Chen G., Shao W., Qu J., Prasad P.N. // Nanoscale. 2015. Vol. 7. P. 3976. doi 10.1039/c4nr07678h
16. Vidyakina A.A., Kolesnikov I.E., Bogachev N.A., Skripkin M.Y., Tumkin I.I., Lähderanta E., Mereshchenko A.S. // Materials. 2020. Vol. 13. P. 3397. doi 10.3390/ma13153397.
17. Видякина А.А., Жеглов Д.А., Олейник А.В., Фрейнкман О.В., Колесников И.Е., Богачев Н.А., Скрипкин М.Ю., Мерещенко А.С. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 5. С. 763. doi 10.31857/S0044460X21050140; Vidyakina A.A., Zheglov D.A., Oleinik A.V., Freinkman O.V., Kolesnikov I.E., Bogachev N.A., Skripkin M.Y., Mereshchenko A.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 844. doi 10.1134/S1070363221050145
18. Kolesnikov I.E., Vidyakina A.A., Vasileva M.S., Nosov V.G., Bogachev N.A., Sosnovsky V.B., Skripkin M.Y., Tumkin I.I., Lähderanta E., Mereshchenko A.S. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. P. 10599. doi 10.1039/d1nj02193a
19. Yi G.D., Chow G.M. // Adv. Funct. Mater. 2006. Vol. 16. N 18 P. 2324. doi 10.1002/adfm.200600053
20. Liu X., Zhao J., Sun Y., Song K., Yu Y., Du C., Kong X., Zhang H. // Chem. Commun. 2009. Vol. 43. P. 6628. doi 10.1039/b915517a
21. Zhou S., Deng K., Wei X., Jiang G., Duan C., Chen Y., Yin M. // Opt. Commun. 2013. Vol. 291. P. 138. doi 10.1016/j.optcom.2012.11.005
22. Wang F., Liu X. // Acc. Chem. Res. 2014. Vol. 47. N 4. P. 1378. doi 10.1021/ar5000067
23. Shannon R.D. // Acta Crystallogr. (A). 1976. Vol. 32. P. 751. doi 10.1107/S0567739476001551
24. Szeftczyk B., Roszak R., Roszak S. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 43. P. 22526. doi 10.1039/c4ra00211c
25. Bogachev N.A., Betina A.A., Bulatova T.S., Nosov V.G., Kolesnik S.S., Tumkin I.I., Ryazantsev M.N., Skripkin M.Y., Mereshchenko A.S. // Nanomaterials. 2022. Vol. 12. N 17. P. 2972. doi 10.3390/nano12172972
26. Pandey A., Rai V.K. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 30. P. 11005. doi 10.1039/c3dt50592h.
27. Syamchand S.S., George S. // J. Nanopart. Res. 2016. Vol. 18. N 12. P. 385. doi 10.1007/s11051-016-3699-0
28. Miao J., Su J., Wen Y., Rao W. // J. Alloys Compd. 2015. Vol. 636. P. 8. doi 10.1016/j.jallcom.2015.02.129
29. Singh N.S., Ningthoujam R.S., Luwang M.N., Singh S.D., Vatsa R.K. // Chem. Phys. Lett. 2009. Vol. 480. P. 237. doi 10.1016/j.cplett.2009.09.006
30. Galleani G., Santagneli S.H., Lendemi Y., Messaddeq Y. // J. Phys. Chem. 2018. Vol. 122. N 4. P. 2275. doi 10.1021/acs.jpcc.7b09562

Morphology and Luminescent Properties of NaYF₄ Microcrystalline Upconversion Materials Doped with Ytterbium(III) and Holmium(III) Ions

T. S. Bulatova^a, A. A. Betina^a, V. G. Nosov^a, I. E. Kolesnikov^a, N. A. Bogachev^a,
M. Yu. Skripkin^a, E. M. Khairullina^a, and A. S. Mereshchenko^{a,*}

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Received March 6, 2023; revised July 7, 2023; accepted July 10, 2023

Microcrystalline upconversion materials NaY_{0.8-x}Yb_{0.2}Ho_xF₄ (x = 0–0.1) were synthesized by hydrothermal synthesis for the first time. All the synthesized compounds have hexagonal β-NaYF₄ crystalline phase. Holmium(III) ions isomorphically replace yttrium ions. The maximum upconversion emission intensity is observed for NaY_{0.78}Yb_{0.2}Ho_{0.02}F₄ in the visible region of the spectrum upon excitation at a wavelength of 973 nm.

Keywords: upconversion emission, rare earth elements, ytterbium, holmium, yttrium, solid solutions

МОРФОЛОГИЯ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ЛЮМИНОФОРОВ NaGdF_4 , ЛЕГИРОВАННЫХ ИОНАМИ НЕОДИМА(III)

© 2023 г. А. А. Бетина¹, Т. С. Булатова¹, В. Г. Носов¹, И. Е. Колесников¹, Н. А. Богачев¹,
М. Ю. Скрипкин¹, А. С. Мерещенко^{1,*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Поступило в редакцию 6 марта 2023 г.
После доработки 27 апреля 2023 г.
Принято к печати 5 июля 2023 г.

Методом гидротермального синтеза впервые синтезированы нанокристаллические люминофоры состава $\text{NaGd}_{1-x}\text{Nd}_x\text{F}_4$ ($x = 0-1$). Полученные соединения кристаллизуются в гексагональной сингонии, структурный тип – $\beta\text{-NaYF}_4$. Ионы неодима(III) изоморфно замещают ионы гадолиния. Максимальная интенсивность люминесценции в ближней ИК области при возбуждении на длине волны 808 нм соответствует соединению состава $\text{NaGd}_{0.96}\text{Nd}_{0.04}\text{F}_4$. При увеличении содержания ионов неодима происходит концентрационное тушение.

Ключевые слова: люминофоры, редкоземельные элементы, гадолиний, неодим, микрочастицы, твердые растворы

DOI: 10.31857/S0044460X23080152, **EDN:** IZOTHG

Неорганические наноматериалы на основе редкоземельных элементов (РЗЭ) вызывают большой интерес исследователей ввиду их широкого спектра применения: благодаря исключительным люминесцентным свойствам их можно применять в качестве люминесцентных термометров, фотокатализаторов, биосенсоров и т. д. [1–3]. Перспективным является использование наноматериалов на их основе в медицине: для изготовления препаратов для магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а также для люминесцентной визуализации [4, 5]. В настоящее время происходит разработка multifunctional препаратов на их основе, позволяющих одновременно проводить разные виды медицинских исследований. Большое число исследований посвящено изучению наноматериалов на основе фторидных матриц состава NaReeF_4 (Ree – редкоземельный

элемент), и особенно NaYF_4 , легированных одним или несколькими ионами РЗЭ. Выбор таких матриц обусловлен главным образом двумя факторами, важными для биортогональных люминесцентных материалов: высокая химическая стабильность и низкая энергия фононов [6]. В зависимости от условий синтеза наночастицы кристаллизуются в одной из двух полиморфных форм: кубической $\alpha\text{-NaYF}_4$ или гексагональной $\beta\text{-NaYF}_4$ фазах. Последняя является одной из наиболее эффективных матриц для люминесцентных материалов такого типа. В отличие от NaYF_4 , матрицы на основе других фторидов РЗЭ изучены в меньшей степени, в том числе и матрицы на основе гадолиния NaGdF_4 , хотя присутствие парамагнитных ионов гадолиния и люминесцирующих ионов РЗЭ позволяет создавать бимодальные материалы. Например, материалы, содержащие одновременно ионы нео-

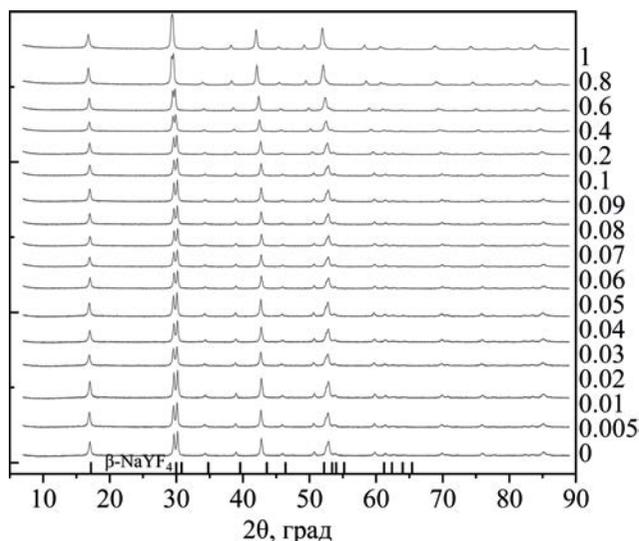


Рис. 1. Дифрактограммы образцов $\text{NaGd}_{1-x}\text{Nd}_x\text{F}_4$.

неодима, обладающие люминесценцией в диапазоне «терапевтического окна», и ионы гадолиния [6], могут использоваться в составе препаратов для магнитно-резонансной томографии и биовизуализации. Ранее проводились исследования структуры и свойств нанокристаллических материалов на основе NaYF_4 и NaGdF_4 легированных ионами

Таблица 1. Уточненные параметры элементарной ячейки соединений $\text{NaGd}_{1-x}\text{Nd}_x\text{F}_4$

$x(\text{Nd}^{3+})$, ат%	a , Å	c , Å	V , Å ³
0	6.04671	3.60694	114.211
0.005	6.0458	3.6059	114.144
0.01	6.0457	3.60574	114.134
0.02	6.0483	3.6080	114.304
0.03	6.0488	3.6090	114.353
0.04	6.0476	3.6088	114.303
0.05	6.050	3.6115	114.46
0.06	6.0493	3.6114	114.450
0.07	6.0491	3.6116	114.447
0.08	6.05017	3.61321	114.541
0.09	6.0504	3.6138	114.566
0.1	6.0527	3.6158	114.718
0.2	6.0555	3.6238	115.08
0.4	6.0745	3.6471	116.547
0.6	6.0873	3.66688	117.674
0.8	6.1040	3.68985	119.060
1	6.1167	3.70952	120.193

неодима [7–13]. Эти исследования выполнены для ограниченного числа составов соединений, либо касаются более сложных объектов со структурой типа ядро–оболочка. Полученные в этих работах результаты оставляют без внимания вопрос об оптимальной концентрации допанта, соответствующей наилучшим оптическим свойствам материалов, что приводит к необходимости расширения исследуемого диапазона составов легированных частиц такого типа. Известно, что зависимость характеристик люминесценции от концентрации иона-люминофора в таких материалах нелинейна ввиду концентрационного тушения. Поэтому поиск оптимальных составов требует обязательного изучения зависимости оптических свойств материалов от концентрации люминесцентных ионов в матрице.

Ранее нами была изучена зависимость морфологии, структуры и люминесцентных свойств нанокристаллических материалов на основе NaYF_4 , легированных ионами иттербия, эрбия, тулия [14, 15] и европия(III) [16] от их состава. В настоящей работе рассмотрена зависимость вышеуказанных свойств для наночастиц $\text{NaGdF}_4\text{–Nd}^{3+}$ от содержания иона неодима(III).

Синтезирован ряд антистоксовых люминофоров состава $\text{NaGd}_{1-x}\text{Nd}_x\text{F}_4$ ($x = 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1$). Рентгенофазовый анализ показал фазовую идентичность полученных соединений и соединения сравнения $\beta\text{-NaYF}_4$ (JCPDS № 16-0334) (рис. 1). Следовательно, все синтезированные соединения имеют гексагональную сингонию, структурный тип $\beta\text{-NaYF}_4$. Предыдущие исследования показали, что соединения NaLnF_4 , легированные лантаноидами, в гексагональной фазе, как правило, обладают более высокими квантовыми выходами люминесценции по сравнению с аналогичными соединениями в кубической фазе [17].

Анализ положений дифракционных максимумов позволил уточнить параметры элементарной ячейки (табл. 1) синтезированных образцов. Показано, что замещение ионов гадолиния(III) ($r_{\text{ион}} 1.107 \text{ Å}$) на более крупные по размеру ионы неодима(III) ($r_{\text{ион}} 1.163 \text{ Å}$) [18] приводит к увеличению параметров элементарной ячейки и ее объема. Объем элементарной ячейки линейно зависит от концентрации неодима (фактор достоверности

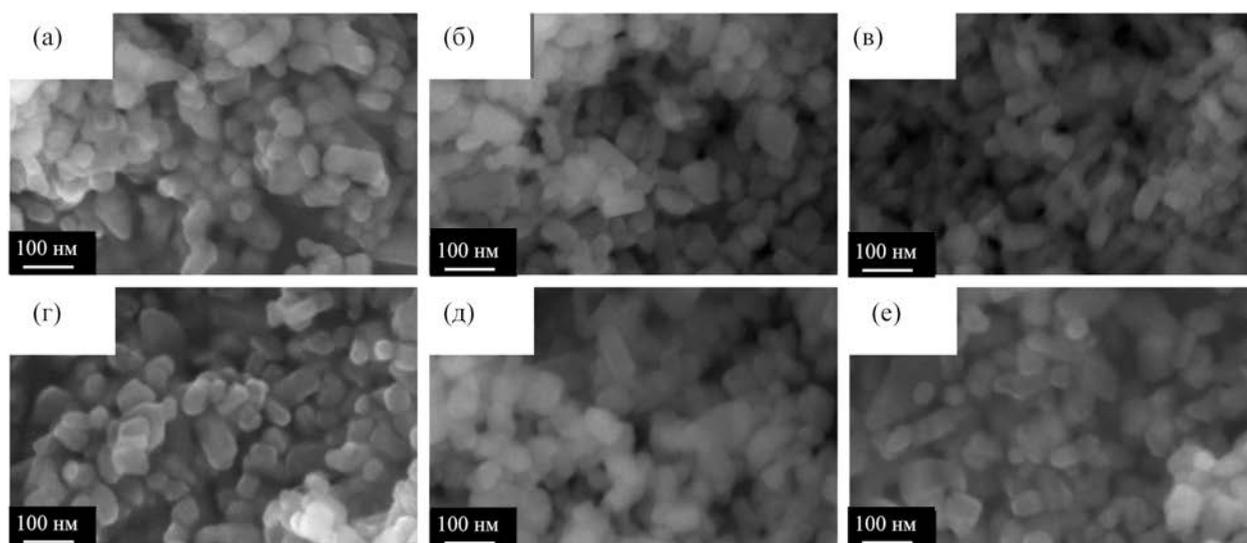


Рис. 2. Фотографии микрокристаллов, полученные методом сканирующей электронной микроскопии: NaGdF_4 (а), $\text{NaGd}_{0.8}\text{Nd}_{0.2}\text{F}_4$ (б), $\text{NaGd}_{0.6}\text{Nd}_{0.4}\text{F}_4$ (в), $\text{NaGd}_{0.4}\text{Nd}_{0.6}\text{F}_4$ (г), $\text{NaGd}_{0.2}\text{Nd}_{0.8}\text{F}_4$ (д), NaNdF_4 (е).

аппроксимации R^2 0.998), что позволяет говорить о применимости закона Вегарда [19] к этой серии твердых растворов. Таким образом, ионы Nd^{3+} способны изоморфно замещать ионы Gd^{3+} в кристаллической решетке $\beta\text{-NaGdF}_4$, а серию соединений можно рассматривать как твердые растворы замещения.

Методом сканирующей электронной микроскопии проведен анализ морфологии частиц. Обнаружено, что синтезированные частицы имеют форму гексагональных призм (рис. 2). При легировании NaGdF_4 ионами неодима(III) размер частиц практически не изменяется. Так частицы соединения NaGdF_4 имеют диаметр в среднем 45 ± 6 нм, а частицы NaNdF_4 – 51 ± 7 нм. Это согласуется с проведенными ранее исследованиями, которые показывают решающую роль ионных радиусов в механизме роста частиц $\text{NaYF}_4\text{-Ln}^{3+}$ [20], имеющих фазу, аналогичную исследуемому наноматериалу. Таким образом, изменение размера не наблюдается вследствие того, что ионный радиус неодима(III) достаточно близок с ионным радиусом девятикоординированного гадолиния(III).

Были изучены люминесцентные свойства наночастиц. Максимумы в спектрах возбуждения люминесценции, измеренных при длине волны люминесценции 1057 нм (${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{11/2}$) соответ-

ствуют следующим $f-f$ -переходам иона неодима(III): ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{L}_{15/2} + {}^4\text{D}_{1/2} + {}^2\text{I}_{11/2} + {}^4\text{D}_{5/2} + {}^4\text{D}_{3/2}$ (352 нм), ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{K}_{15/2}$ (429, 468 нм), ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{K}_{13/2} + {}^4\text{G}_{7/2} + {}^4\text{G}_{9/2}$ (522 нм), ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{G}_{7/2} + {}^2\text{G}_{5/2}$ (575 нм), ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^4\text{F}_{9/2}$ (680 нм), ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^4\text{F}_{7/2} + {}^4\text{S}_{3/2}$ (742 нм) и ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{H}_{9/2} + {}^4\text{F}_{5/2}$ (808 нм). Показано, что при возбуждении на 808 нм в полосу поглощения ${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{H}_{9/2} + {}^4\text{F}_{5/2}$ неодима(III) спектры люминесценции состоят из узких линий, соответствующих $f-f$ -переходам этого иона. Максимумы спектров люминесценции соответствуют следующим переходам: ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{9/2}$ (862, 893, 977 нм), ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{11/2}$ (1057 нм), ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{13/2}$ (1377 нм). Наличие нескольких линий в спектрах люминесценции, соответствующие переходу между одними и теми же уровнями, обусловлено переходами между различными штарковскими подуровнями, возникающими вследствие расщепления электронных уровней иона неодима(III) в кристаллическом поле ионов натрия, гадолиния и фторид-ионов [21, 22]. Показано, что при варьировании концентрации ионов неодима(III) форма спектра люминесценции не изменяется, однако наблюдается значительное изменение интенсивности люминесценции (рис. 3а).

Наибольшая интенсивность люминесценции наблюдалась при 4 ат% Nd^{3+} , при дальнейшем замещении гадолиния неодимом происходило концентрационное тушение (рис. 4).

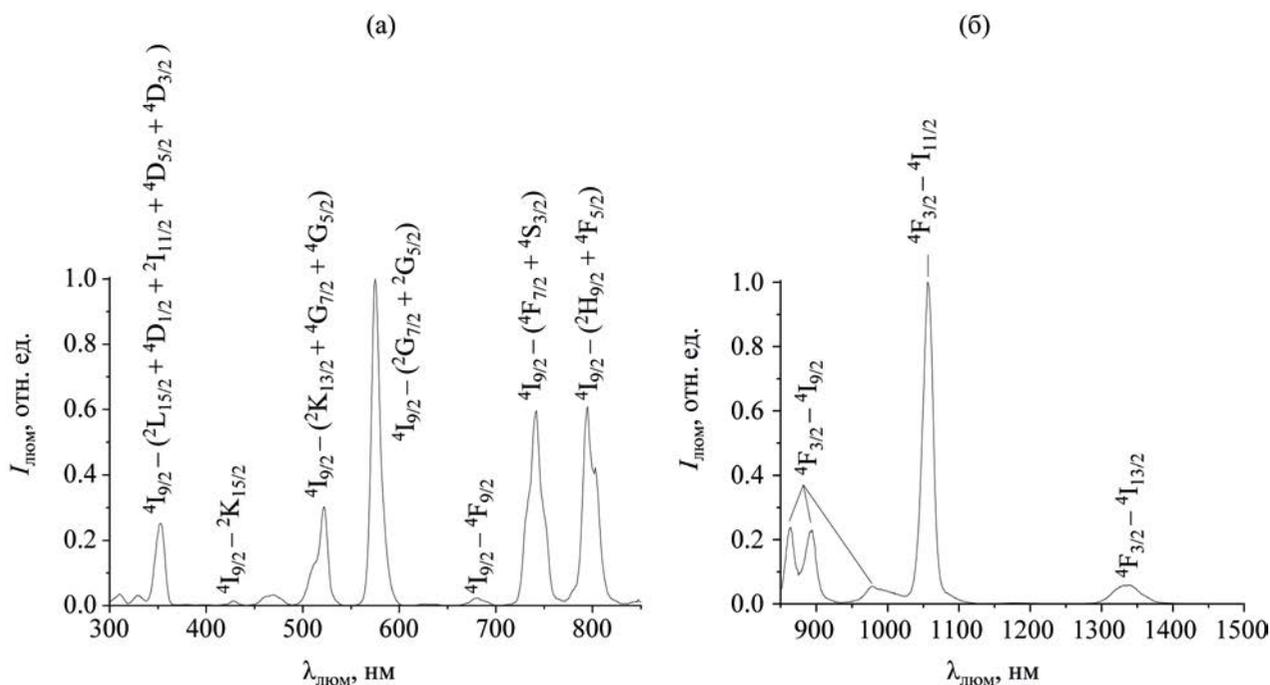


Рис. 3. Спектры возбуждения люминесценции при λ 1056 нм (а) и люминесценции при λ 808 нм (б) образца $\text{NaGd}_{0.96}\text{Nd}_{0.04}\text{F}_4$

Среднее расстояние между ионами неодима(III) можно определить по формуле (1):

$$R = 2 \left(\frac{3V}{4\pi\chi N} \right)^{\frac{1}{3}}. \quad (1)$$

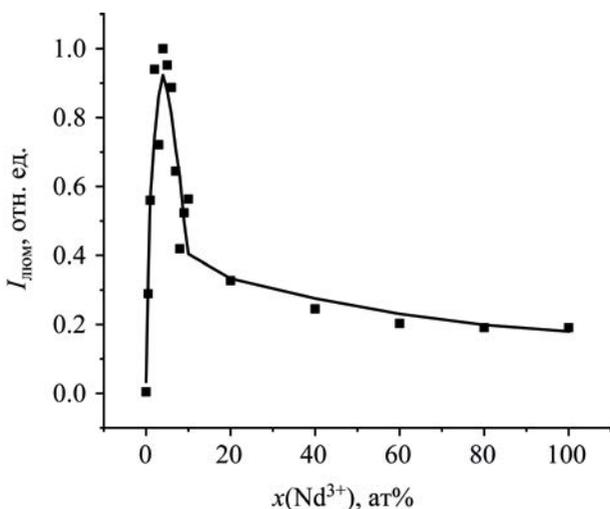


Рис. 4. Зависимость пиковой интенсивности люминесценции от концентрации неодима(III) в соединениях серии $\text{NaGd}_{0.96}\text{Nd}_{0.04}\text{F}_4$ на различных длинах волн люминесценции.

Здесь V – объем элементарной ячейки, χ – доля координационных сайтов, занятых неодимом, N – число координационных сайтов в элементарной ячейке (1.5 для $\beta\text{-NaYF}_4$ или $\text{Na}_{1.5}\text{Y}_{1.5}\text{F}_6$ [23]). При концентрации Nd^{3+} , равной 4 ат%, среднее расстояние между ионами неодима составляет 15.6 Å. При таком содержании люминесцентного иона, согласно теории Бласса [24], основной вклад в тушение вносят мультиполь-мультипольные взаимодействия, однако при увеличении доли центров, занятых люминесцентными ионами, уменьшается среднее расстояние между ними и все больший вклад вносят обменные взаимодействия (см., например, [25]). Основываясь на теории Декстера [26], ван Уитерт предложил формулу (2), связывающую механизм тушения с интенсивностью люминесценции для соединений редкоземельных элементов [27] (формула приведена в модификации Озавы и Яффе [28]):

$$\frac{I}{\chi} = \frac{k}{1 + \beta\chi^3}. \quad (2)$$

Здесь χ – доля координационных сайтов, занятых люминесцентными ионами. Считаем, что содер-

жание Nd^{3+} достаточно велико и $\beta\chi^{0/3} \gg 1$. В таком случае график линеаризуется в координатах $\lg(I/\chi) - \lg\chi$ с коэффициентом пропорциональности $-\theta/3$. Из линейной аппроксимации найдено, что тангенс угла наклона $-\theta/3 = 1.47$. Следовательно, $\theta = 4.41$. Известно, что для обменных, диполь-дипольных, диполь-квадрупольных и квадруполь-квадрупольных взаимодействий величина θ составляет 3, 6, 8 и 10 соответственно (см., например, [25, 29]). Полученное значение находится между характерными значениями для тушения за счет диполь-дипольного и обменного взаимодействий. Вероятнее всего, в данной системе при высоком содержании ионов неодима(III) реализуются одновременно оба типа взаимодействий.

Таким образом, методом гидротермального синтеза были впервые синтезированы гибридные нанокристаллические люминофоры состава $\text{NaGd}_x\text{Nd}_{1-x}\text{F}_4$. Все синтезированные соединения имеют гексагональную сингонию и относятся к структурному типу типа $\beta\text{-NaYF}_4$. Ионы неодима изоморфно замещают ионы гадолиния, что приводит к небольшому увеличению параметров элементарной ячейки вследствие большего ионного радиуса ионов Nd^{3+} , чем Gd^{3+} . Образцы состоят из частиц размером около 50 нм. При увеличении содержания неодима(III) размер частиц практически не изменяется. При возбуждении на длине волны 808 нм в спектре люминесценции наблюдаются узкие полосы с максимумами на длинах волн 862, 893, 977, 1057 и 1377 нм, соответствующие $f-f$ -переходам иона Nd^{3+} . Наибольшей интенсивностью характеризуется излучательный переход с максимумом на 1057 нм (${}^4\text{I}_{9/2} \rightarrow {}^2\text{H}_{9/2} + {}^4\text{F}_{5/2}$). Максимальная интенсивность люминесценции соответствует соединению состава $\text{NaGd}_{0.96}\text{Nd}_{0.04}\text{F}_4$, при дальнейшем легировании Nd^{3+} происходит концентрационное тушение за счет диполь-дипольных и обменных взаимодействий.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве реагентов для синтеза люминесцентных наночастиц использовали следующие реактивы: хлорид иттрия шестиводный (99.9%, Химкрафт), хлорид неодима шестиводный (99.9%, Химкрафт), лимонная кислота (ХЧ, Невареактив), гидроксид натрия (ХЧ, Невареактив), фторид

аммония (ХЧ, Невареактив), этанол (ХЧ, Невареактив), хлорид никеля(II) (ХЧ, Невареактив), водный раствор аммиака (ХЧ, Невареактив), Трилон Б (стандарт 0.1 г-экв, Невареактив), мурексид (ХЧ, Невареактив), бромид калия (ХЧ, Невареактив).

Синтез соединений проводили гидротермальным методом по разработанной и модифицированной нами методике [16]. Для синтеза готовили подкисленные 0.6 М. лимонной кислотой водные растворы хлоридов соответствующих редкоземельных элементов с концентрацией 0.25 М. Их предварительно стандартизовали методом обратного комплексонометрического титрования избытка трилона Б хлоридом никеля(II) в присутствии аммиачного буфера (рН 9) и мурексида в качестве индикатора. Далее приготовленные растворы редкоземельных элементов смешивали в стехиометрическом соотношении, аналогичном соотношению в получаемом соединении, общим объемом в 3 мл. Таким образом, общее количество хлоридов лантаноидов составляло 0.75 ммоль. Затем добавляли к полученным растворам 1.8 ммоль лимонной кислоты и доводили объем до 5 мл. К полученным растворам при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 5.5 мл 3.6 М. гидроксида натрия (9 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 15 мин, затем при перемешивании добавляли 4 мл 2.75 М. раствора фторида аммония (11 ммоль) и оставляли перемешиваться еще 15 мин. Далее реакционную смесь помещали в автоклав и выдерживали 17 ч при 180°C. Полученную суспензию центрифугировали в течение 5 мин при скорости вращения ротора 4000 об/мин. Осадок белого цвета отделяли декантацией, после чего к нему добавляли 3 мл этанола для промывания и с помощью ультразвуковой бани или вручную диспергировали осадок в этаноле, затем вновь центрифугировали. После этого полученный осадок промывали 3 раза водой и сушили на воздухе в течение 24 ч при 60°C.

Состав полученных микрокристаллических соединений подтверждали с помощью метода энергодисперсионной спектроскопии. Морфологию микрочастиц изучали с помощью сканирующей электронной микроскопии с использованием электронного микроскопа Zeiss Merlin (Zeiss) с приставкой для энергодисперсионной спектроскопии

(Oxford Instruments INCAx-act). Рентгенограммы регистрировали с помощью рентгеновского дифрактометра D2 Phaser (Bruker) с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, λ 1.54056 Å. Спектры люминесценции измеряли с помощью спектрофлуориметра Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon) в одинаковых условиях с применением диодного лазера накачки с длиной волны 973 нм и диаметром луча 2 мм. Мощность накачки составляла 320 мВт, если не указано иное. Для измерения спектров люминесценции образцы были спрессованы в таблетки массой, содержащие 20 мг синтезированных соединений и 300 мг предварительно прокаленного при 120°C бромида калия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Богачев Никита Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9495-0669>

Колесников Илья Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5051-4064>

Скрипкин Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9841-150X>

Мерещенко Андрей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9390-1446>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета «Нанотехнологии», «Оптические и лазерные методы исследования вещества» и «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Криогенный отдел», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Инновационные технологии композитных наноматериалов», «Магнитно-резонансные методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (МД-1191.2022.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maciejewska K., Marciniak L. // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. N 1. P. 472. doi 10.1038/s41598-022-27339-9
2. McMillen C., Comer S., Fulle K., Sanjeeva L., Kolis J. // *Cryst. Eng. Mater.* 2015. Vol. 71. N 6. P. 768. doi 10.1107/S2052520615017916
3. Zheng B., Fan J., Chen B., Qin X., Wang J., Wang F., Deng R., Liu X. // *Chem. Rev.* 2022. Vol. 122. N 6. P. 5519. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00644
4. He X., Wu Y., Jiang Y., Liu J., Xiang X., Wen C., Li X., Wang F. // *Chin. J. Lumin.* 2022. Vol. 43. N 3. P. 350. doi 10.37188/CJL.20210391
5. Rosal B., Perez-Delgado A., Misiak M., Bednarkiewicz A., Vanetsev A., Orlovskii Y., Jovanovic D., Dramicanin M., Rocha U., Kumar U., Jacinto C., Navarro E., Rodriguez E., Pedroni M., Speghini A., Hirata G., Martin I., Jaque D. // *J. App. Phys.* 2015. Vol. 118. N 14. P. 143104. doi 10.1063/1.4932669
6. Kavand A., Serra C.A., Blanck C., Lenertz M., Anton N., Vandamme T. F., Chan-Seng D. // *ACS Appl. Nano Mater.* 2021. Vol. 4. P. 5319. doi 10.1021/acsnm.1c00664
7. Zhang X., Zhao Z., Zhang X., Cordes D., Weeks B., Qiu B., Madanan K., Sardar D., Chaudhuri J. // *Nano Res.* 2014. Vol. 8. N 2. P. 636. doi 10.1007/s12274-014-0548-2
8. Joubert M.F., Linarès C., Jacquier B., Cassanho A., Janssen H.P. // *J. Lumin.* 1992. Vol. 51. P. 175. doi 10.1016/0022-2313(92)90052-B
9. Agbo P., Kanady J.S., Abergel R.J. // *Front Chem.* 2020. Vol. 8. doi 10.3389/fchem.2020.579942
10. Dong C., Pichaandi J., Regier T., van Veggel F.C.J.M. // *J. Phys. Chem. (C).* 2011. Vol. 115 N 32. P. 15950. doi 10.1021/jp206441u
11. Xue X., Suzuki T., Tiwari R.N., Yoshimura M., Ohishi Y. // *Japan. J. Appl. Phys.* 2014. Vol. 53. P. 075001. doi 10.7567/JJAP.53.075001
12. Li X., You F., Peng H., Huang S. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016. Vol. 16. P. 3940. doi 10.1166/jnn.2016.11818
13. Zhang W., Zang Y., Lu Y., Han J., Xiong Q., Xiong J. // *Nanomaterials.* 2022. Vol. 12. P. 728. doi 10.3390/nano12050728
14. Vidyakina A.A., Kolesnikov I.E., Bogachev N.A., Skripkin M.Y., Tumkin I.I., Lähderanta E., Mereshchenko A.S. // *Materials.* 2020. Vol. 13. P. 3397. doi 10.3390/ma13153397
15. Видякина А.А., Жеглов Д.А., Олейник А.В., Фрейнкман О.В., Колесников И.Е., Богачев Н.А., Скрипкин М.Ю., Мерещенко А.С. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. N. 5. С. 763. doi 10.31857/S0044460X21050140; Vidyakina A.A., Zheglov D.A., Oleinik A.V., Freink-

- man O.V., Kolesnikov I.E., Bogachev N.A., Skripkin M.Y., Mereshchenko A.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 844. doi 10.1134/S1070363221050145
16. Kolesnikov I.E., Vidyakina A.A., Vasileva M.S., Nosov V.G., Bogachev N.A., Sosnovsky V.B., Skripkin M.Y., Tumkin I.I., Lahderanta E., Mereshchenko A.S. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. P. 10599. doi 10.1039/d1nj02193a
 17. Wang F., Liu X. // Acc. Chem. Res. 2014. Vol. 47. N 4. P. 1378. doi 10.1021/ar5000067
 18. Shannon R.D. // Acta Crystallogr. (A). 1976. A32. P. 751. doi 10.1107/S0567739476001551
 19. Denton A.R., Ashcroft N.W. // Phys. Rev. (A). 1991. Vol. 43. P. 3161. doi 10.1103/PhysRevA.43.3161
 20. Bogachev N.A., Betina A.A., Bulatova T.S., Nosov V.G., Kolesnik S.S., Tumkin I.I., Ryazantsev M.N., Skripkin M.Y., Mereshchenko A.S. // Nanomaterials. 2022. Vol. 12. N 17. P. 2972. doi 10.3390/nano12172972
 21. Qiao S., Zhang Y., Shi X., Jiang B., Zhang L., Cheng X., Li L., Wang J., Gui L. // Chinese Opt. Lett. 2015. Vol. 13. N 5. P. 051602. doi 10.3788/COL201513.051602
 22. Li J., Wu Y., Pan Y., Liu W., Huang L., Guo J. // Opt. Mater. 2008. Vol. 31. N 1. P. 6. doi 10.1016/j.optmat.2007.12.014
 23. Krämer K.W., Biner D., Frei G., Güdel H.U., Hehlen M.P., Lüthi S.R. // Chem. Mater. 2004. Vol. 16. N 7. P. 1244. doi 10.1021/cm031124o
 24. Blasse G. // Philips Res. Rep. 1969. Vol. 24. N 2. P. 131. doi 10.1016/0375-9601(68)90486-6
 25. Li D., Xu B., Huang Z., Jin X., Zhang Z., Zhang T., Wang D., Liu X., Li Q. // Nanomaterials. 2022. Vol. 12. N 20. doi 10.3390/nano12203641
 26. Dexter D.L. // J. Chem. Phys. 1953. Vol. 21. N 5. P. 836. doi 10.1063/1.1699044
 27. van Uitert I.G. // J. Electrochem. Soc. 1967. Vol. 114. N 10. P. 1048. doi 10.1149/1.2424184
 28. Ozawa L., Jaffe P.M. // J. Electrochem. Soc. 1971. Vol. 118. N 10. P. 1978. doi 10.1149/1.2407810
 29. Li H., Zhao R., Jia Y., Sun W., Fu J., Jiang L., Zhang S., Pang R., Li C. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2014. Vol. 6. N 5. P. 3163. doi 10.1021/am4041493

Morphology and Luminescent Properties of Nanocrystalline NaGdF₄ Phosphors Doped with Neodymium(III) Ions

A. A. Betina^a, T. S. Bulatova^a, V. G. Nosov^a, I. E. Kolesnikov^a, N. A. Bogachev^a,
M. Yu. Skripkin^a, and A. S. Mereshchenko^{a,*}

^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: a.mereshchenko@spbu.ru

Received March 6, 2023; revised April 27, 2023; accepted July 5, 2023

Nanocrystalline phosphors NaGd_{1-x}Nd_xF₄ ($x = 0-1$) were synthesized by hydrothermal synthesis for the first time. All the synthesized compounds have hexagonal β -NaYF₄ crystalline phase. Neodymium(III) ions isomorphically replace gadolinium ions. NaGd_{0.96}Nd_{0.04}F₄ compound has the largest photoemission intensity in NIR range upon 808 nm excitation; further doping with Nd³⁺ results in concentration quenching.

Keywords: phosphors, rare earth elements, gadolinium, neodymium, microparticles, solid solutions

СИНТЕЗ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА СФЕРИЧЕСКИХ ЧАСТИЦ $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$

© 2023 г. К. А. Ларионова¹, Ю. Г. Денисенко¹, С. А. Оссени^{1,2},
О. В. Андреев^{1,3}, И. А. Разумкова^{1,*}

¹ Тюменский государственный университет, ул. Володарского 6, Тюмень, 625003 Россия

² Национальный университет наук, технологии, инженерии и математики, Абомей, 2282 Бенин

³ Институт химии твердого тела Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, 620990 Россия

*e-mail: razumkova@list.ru

Поступило в редакцию 30 мая 2023 г.

После доработки 27 июня 2023 г.

Принято к печати 28 июня 2023 г.

Проведены исследования потенциальной возможности применения $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{xEu}^{3+}$ в качестве контрастного вещества в многофункциональной медицинской визуализации. Методом соосаждения с последующим прокаливанием получены порошки твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{xEu}^{3+}$ ($x = 1-7$ мол%) сферической формы около 300 нм. Установлено, что продолжительность синтеза влияет на морфологию частиц. Так, при более длительном времени соосаждения частицы укрупняются и утрачивают сферическую форму за счет образования агрегатов. При возбуждении $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ на длине волны 270 нм видны отчетливые пики в областях 610–620 и 690–710 нм, интенсивность которых зависит от концентрации иона Eu^{3+} в образце.

Ключевые слова: оксисульфат лютеция, лантанид, твердый раствор, медицинская визуализация

DOI: 10.31857/S00444460X23080164, **EDN:** IZXMLN

Технология медицинской визуализации широко применяется как при медицинской диагностике, так и при мониторинге заболеваний, оперативных вмешательствах и исследованиях [1–3]. Разработка контрастных веществ, способных определяться двумя или более методами визуализации, в настоящее время представляет большой интерес. Каждый из методов визуализации, активно используемых в современной медицине (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография), имеет свои сильные и слабые стороны, поэтому ведутся активные работы по интеграции двух и более методов медицинской визуализации. Соединения на основе лютеция считаются многообещающими в перспективе создания рентгеноконтрастных материалов [2, 4]. В частности, было предполо-

жено, что соединение $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Ln}^{3+}$ может быть использовано в качестве многофункциональных контрастных веществ в области медицинской визуализации [5].

Поскольку ионы лютеция имеют большую массу, они могут обеспечить высокую эффективность поглощения рентгеновских лучей, в отличие от соединений с иттербием [6], которые показали большую разрешающую способность в сравнении с коммерчески используемыми препаратами [7]. Увеличение поглощения рентгеновского излучения позволит снизить количество контрастного вещества, вводимого пациенту без потери качества изображения.

В качестве допанта для исследования был выбран ион Eu^{3+} , который показывает очень сильную люминесценцию в красной области (610–620 и 690–710 нм) [8], что попадает в «окно прозрач-

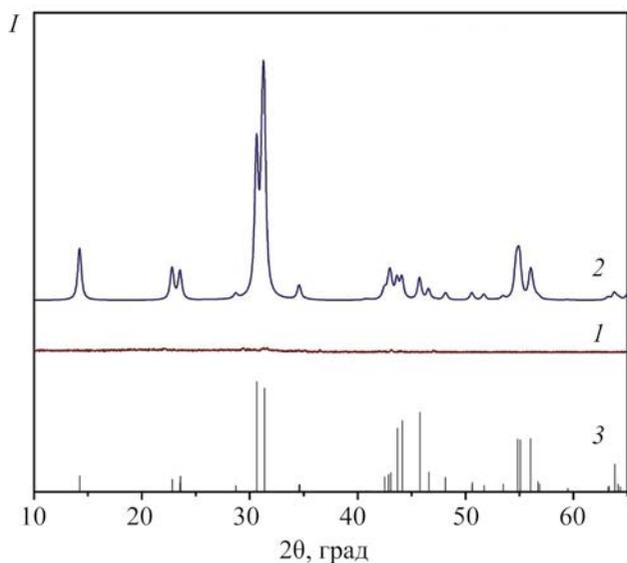


Рис. 1. Дифрактограммы промежуточного соединения $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1), конечного продукта $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ (2) и штрих-грамма (3), построенная по данным работы [14].

ности» человеческого тела (от 600 до 1200 нм) [9]. Основные требования, которые выдвигаются к контрастным агентам – это размеры, материал и форма. Для контрастных агентов сферическая форма частицы считается предпочтительной [10], поскольку остаются в кровотоке пациента дольше и не могут повредить клеточные мембраны [10, 11]. Метод соосаждения [12, 13] позволяет получить микро- и наноразмерные частицы именно сферической формы.

В данной работе методом соосаждения в водно-спиртовом растворе мочевины была получена серия твердых растворов состава $\text{Lu}_{2-x}\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot x\text{Eu}^{3+}$ ($x = 1, 3, 5, 7\%$) и изучено влияние условий синтеза на морфологии частиц порошков и их оптические свойства.

На разных этапах синтеза были отобраны пробы, исследованы фазовый состав и морфология. По результатам РФА установлено, что промежуточным соединением для получения оксисульфата лютеция является рентгеноаморфное соединение (рис. 1), состав которого описан в литературе как $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [5, 13]. Результаты ИК спектроскопии образца промежуточного соединения также подтверждают литературные данные. Уста-

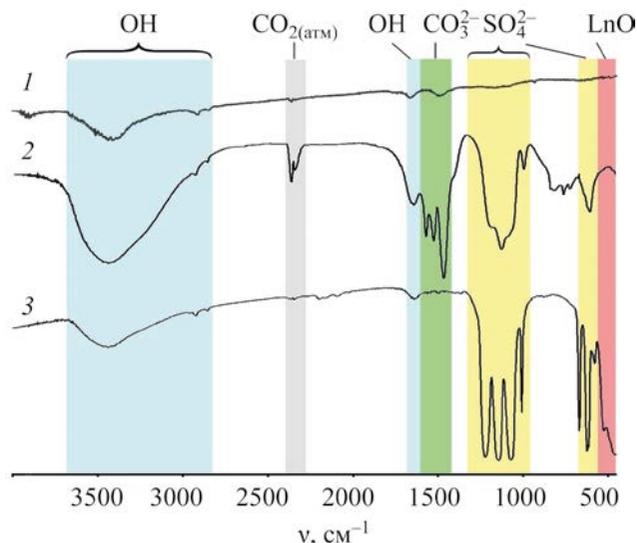


Рис. 2. ИК спектры матричного соединения KBr (1), промежуточного соединения $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2); и конечного продукта $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ (3).

новлено, что после прокаливания промежуточного продукта в атмосфере аргона при 800°C на дифрактограмме появляются четкие пики (рис. 1), соответствующие соединению $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ [8, 14]. Для изучения люминесцентных свойств были получены соединения состава $\text{Lu}_{2-x}\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot x\text{Eu}^{3+}$ ($x = 1, 3, 5$ и 7%). На дифрактограммах образцов твердых растворов присутствуют только рефлексы, относящиеся к соединению состава $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$, рассчитаны кристаллохимические параметры образцов и установлено монотонное увеличение параметров элементарной ячейки в зависимости от доли допирующего иона в соответствии с ионными радиусами Lu^{3+} и Eu^{3+} (табл. 1). Монотонное увеличение кристаллохимических параметров, в зависимости от содержания иона Eu^{3+} , свидетельствует об образовании непрерывного ряда твердых растворов замещения в указанном диапазоне концентраций.

На ИК спектре (рис. 2) промежуточного соединения $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+} \cdot \text{H}_2\text{O}$ присутствуют полосы поглощения адсорбционной и кристаллической воды, гидроксильных групп (~ 3500 и 1610 cm^{-1}), карбонат- ($\sim 1450 \text{ cm}^{-1}$) и сульфат-анионов (~ 1125 и 680 cm^{-1}), что согласуется с химическим составом и литературными данными [5].

Таблица 1. Кристаллохимические параметры соединений $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot x\text{Eu}^{3+}$

Eu ³⁺ , мол%	Сингония	Пространственная группа	СТ	Параметры элементарной ячейки, Å			V, Å ³
				a	b	c	
1	Ромбическая	<i>Pmmm</i>	Y ₂ O ₂ SO ₄	4.105(2)	3.958(2)	12.408(5)	202.57 (8)
3				4.122(9)	3.960(7)	12.559(4)	207.32(6)
5				4.159(2)	3.965(8)	12.627(3)	207.72(6)
7				4.172(2)	3.968(2)	12.953(4)	213.91(9)

После прокаливания в атмосфере аргона при 800°C большая часть полос поглощения адсорбционной и кристаллической воды отсутствует, а присутствуют только ослабленные колебания гидроксильных групп. Полосы кристаллизационной воды, присутствующие на отожженных образцах, соответствуют кристаллизационной воде, присутствующей в матричном соединении – бромиде калия, используемом для проведения анализа (рис. 2а). Это указывает на удаление кристаллической воды из промежуточного продукта. Полосы поглощения SO_4^{2-} (около 1125 и 625 cm^{-1}) расще-

пляются на три узких острых пика, что свидетельствует о повышении симметрии решетки. Около 500 cm^{-1} появляется пик поглощения, соответствующий характерным пикам колебаний Ln–O. ИК спектроскопия допированных образцов не выявила изменений в спектральной картине, что подтверждает непрерывность твердого раствора в данном диапазоне концентраций.

С целью изучения влияния времени синтеза на форму и размер частиц была проведена серия экспериментов. Из водно-спиртовой смеси с момента формирования осадка по истечении 0, 15, 30 и

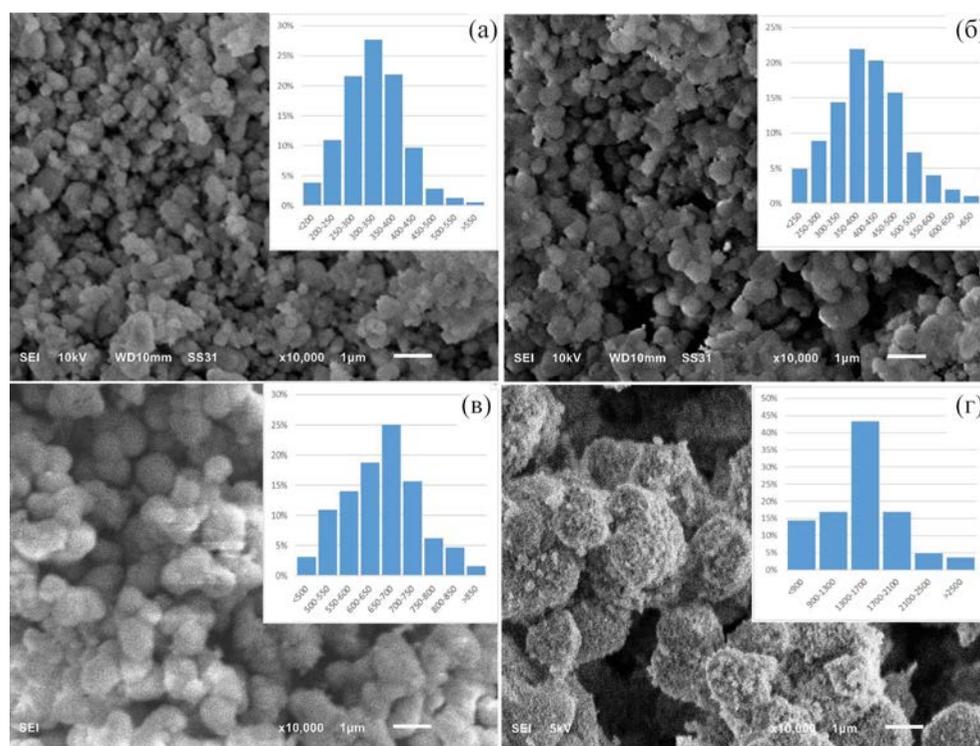


Рис. 3. Микрофотографии образцов соединения $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ при различной продолжительности синтеза и диаграммы распределения частиц по размерам: (а) – 0 мин; (б) – 15 мин; (в) – 30 мин; (г) – 90 мин.

Таблица 2. Поглощающая способность соединений $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot x\text{Eu}^{3+}$

№	Образец	Поглощающая способность, %
0	Контрольный образец	7.0
1	Чистый агаровый гель	32.4
2	1% $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$	33.9
3	3% $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$	44.8
4	5% $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$	47.9
5	10% $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$	63.6

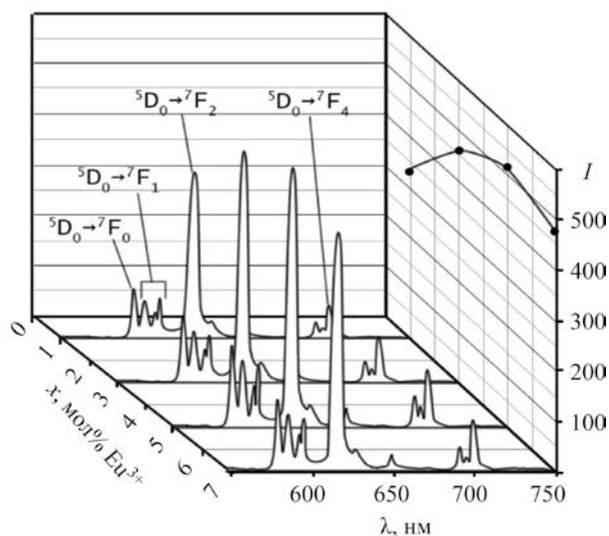
90 мин были отобраны пробы и отожжены при 800°C . В результате были получены четыре образца соединения $(\text{Lu}_{99.9}\text{Eu}_{0.01})_2\text{O}_2\text{SO}_4$, которые исследованы при помощи растровой электронной микроскопии (рис. 3а–г). Также были построены гистограммы распределения частиц по размерам. Расчет размеров частиц проводили в программном комплексе ImageJ, предназначенном для обработки микрофотографических снимков. Для каждого эксперимента серии было проведено от 300 до 500 измерений. Распределение частиц по размерам приближено к нормальному (гауссовому) распределению. С ростом времени синтеза средний размер частицы увеличивается, а также их распределение по размерам становится более

неоднородным. Как видно по результатам РЭМ, увеличение времени синтеза приводит к формированию более крупных частиц за счет формирования конгломератов. При исследовании образцов с различным содержанием Eu^{3+} , отклонений от полученной картины выявлено не было, из чего можно заключить, что содержание легирующего вещества не оказывает значительного влияния на размер частиц, полученных при синтезе методом соосаждения.

Исследование люминесцентных свойств было проведено для ряда образцов, полученных при минимальном времени синтеза, поскольку полученный при этих условиях средний размер частиц (от 300 до 350 нм) наиболее удовлетворяет дальнейшему применению полученного материала. Исследование при возбуждении света 270 нм показало, что на спектрах излучения образцов присутствуют сильные пики в областях 610–620 и 690–710 нм (рис. 4). Самый сильный пик излучения, расположенный на 618 нм, соответствует вынужденному электрическому дипольному $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ -переходу ионов Eu^{3+} . Ряды эмиссионных пиков при 594 нм и 703 нм относятся к переходам $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ и $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$ ионов Eu^{3+} . Это типичные эмиссионные пики ионов Eu^{3+} [4, 15]. Люминесценция трехвалентного европия в различных матрицах была широко исследована [16–19], и полученные в ходе данного исследования данные полностью согласуются с литературными источниками.

С увеличением концентрации ионов Eu^{3+} интенсивность этого пика сначала возрастает, но после достижения концентрации 5 мол% уменьшается. Это явление было изучено на примере оксисульфата [20] и оксида [21] гадолиния. Подобная зависимость наблюдается для широкого ряда неорганических систем и связана с концентрационным гашением, как указано в работах [22–24]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что концентрации ионов Eu^{3+} , близкие к 5 мол%, обеспечивают наибольшую интенсивность свечения в исследуемом диапазоне концентраций.

Для подтверждения рентгеноконтрастных свойств было проведено исследование способности образцов поглощать рентгеновское излучение. Был приготовлен ряд образцов агарового геля (1.5 мас%), содержащих различное количе-

**Рис. 4.** Спектры испускания образцов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Eu}^{3+}$ (1, 3, 5, 7 мол%) при 270 нм.

ство исследуемого вещества (от 1 до 7 мас% $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:5\%\text{Eu}^{3+}$). Для проведения исследования были использованы образцы, показавшие наилучшие результаты при исследовании размеров частиц и интенсивности люминесценции. Результаты исследования представлены в табл. 2. Образец 0 является контрольным и представляет собой стеклянный сосуд, наполненный воздухом. Образец 1 – это сосуд, заполненный агаровым гелем, не содержащим исследуемого вещества. Образцы 2–5, содержат увеличивающееся количество $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4: 5\%\text{Eu}^{3+}$. Из полученных данных очевидно, что исследуемое вещество обладает способностью поглощать рентгеновское излучение. Дальнейшее исследование предполагает сравнение характеристик полученного вещества с коммерчески используемыми контрастными агентами.

Таким образом установлено, что соединение $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ обладает как люминесцентными, так и рентгеноконтрастными свойствами. Предложен метод получения сферических частиц с малым распределением по размеру в диапазоне до 500 нм. В совокупности со сферической формой частиц, сравнительно малыми, для данного метода синтеза, размерами и способностью к люминесценции в области «окна прозрачности» биологических тканей, можно сделать вывод о возможности применения частиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:5\%\text{Eu}^{3+}$, полученных методом соосаждения при минимальном времени синтеза, в качестве контрастных веществ многофункциональной медицинской визуализации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез проводили с использованием коммерческих оксидов РЗЭ (Lu_2O_3 , 99.95%, марка ЛюО-И; Eu_2O_3 , 99.95%, марка ЕвО-Ж), азотной и серной кислот (HNO_3 , ХЧ, ГОСТ 4461-77; H_2SO_4 , ХЧ, ГОСТ 4204-77), карбамида (ЧДА, ГОСТ 6691-77) и этилового спирта (ГОСТ 18300-87). Соединения $(\text{Lu}_{1-x}\text{Eu}_x)_2\text{O}_2\text{SO}_4$ ($x = 1, 3, 5, 7$ мол%) получены по методу соосаждения в водно-спиртовой среде с последующим прокаливанием промежуточного соединения при температуре 800°C в атмосфере аргона. Синтез проводили по методике, описанной в работе [13]. Для изучения влияния времени синтеза на морфологию частиц, проводили отбор образцов спустя различные промежутки времени от начала формирования осадка.

Рентгеноструктурный анализ проведен на дифрактометре ДРОН-7 (CuK_α -излучение, Ni-фильтр). ИК спектры сняты с помощью ИК Фурье-спектрометра ФСМ 1201 (матрица – KBr). Исследование морфологии проведено на растровом электронном микроскопе JEOL JSM-6510LV. Люминесцентная спектроскопия проведена на спектрофлуориметре Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon). Исследование рентгеноконтрастных свойств проведено на промышленном компьютерном томографе YXLON MU2000-D при мощности излучения в 100 кВ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trends on the Role of PET in Drug Development / Ed. P.H. Elsinga. Singapore: World Scientific, 2012. P. 319.
2. Lusic H., Grinstaff M.W. // Chem. Rev. 2012. Vol. 113. N 3. P. 1641. doi 10.1021/cr200358s
3. Cancer Nanotechnology / Eds S.R. Grobmyer, B.M. Moudgil. New York: Humana Press, 2010. P. 67.
4. Zych E., Trojan-Piegeza J., Kepinski L. // Sens. Actuators (B). 2005. Vol. 109. N 1. P. 112. doi 10.1016/j.snb.2005.03.006
5. Osseni S.A., Denisenko Y.G., Fatombi J.K., Sal'nikova E.I., Andreev O.V. // J. Nanostruc. Chem. 2017. Vol. 7. N 4. P. 337. doi 10.1007/s40097-017-0243-4
6. Liu Y., Liu J., Ai K., Yuan Q., Lu L. // Contrast Media Mol. Imaging 2014. Vol. 9. N 1. P. 26. doi 10.1002/cmml.1537
7. Liu Z., Li Z., Liu J., Gu S., Yuan Q., Ren J., Qu X. // Biomaterials 2012. Vol. 33. N 28. P. 6748. doi 10.1016/j.biomaterials.2012.06.033
8. Андреев О.В., Денисенко Ю.Г., Оссени С.А., Бамбуров В.Г., Сальникова Е.И., Хридохин Н.А., Полковников А.А. Сульфаты и окисульфиды редкоземельных элементов. Тюмень: Изд. Тюменск. гос. унив., 2017. С. 55.
9. Красников И.В., Привалов В.Е., Сетейкин А.Ю., Фотиади А.Э. // Вестн. СПбГУ. 2013. Т. 11. № 4. С. 202.
10. Toy R., Peiris P.M., Ghaghada K.B., Karathanasis E. // Nanomedicine. 2014. Vol. 9. N 1. P. 121. doi 10.2217/nmm.13.191
11. Kihara T., Zhang Y., Hu Y., Mao Q., Tang Y., Miyake J. // J. Biosci. Bioeng. 2011. Vol. 111. N 6. P. 725. doi 10.1016/j.jbiosc.2011.01.017

12. Matijević E., Hsu W.P. // J. Colloid Interface Sci. 1987. Vol. 118. N 2. P. 506. doi 10.1016/0021-9797(87)90486-3
13. Osseni S.A., Lechevallier S., Verelst M., Dujardin C., Dexpert-Ghys J., Neumeyer D., Mauricot R. // J. Mater. Chem. 2011. Vol. 21. N 45. P. 18365. doi 10.1039/C1JM13542B
14. Collin G., Loriers J. // Compt. Rend. 1965. Vol. 260. N 19. P. 5043.
15. Porcher P., Svoronos D.R., Leskelä M., Hölsä J. // J. Solid State Chem. 1983. Vol. 46. N 1. P. 101. doi 10.1016/0022-4596(83)90130-5
16. Binnemans K. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 295. P. 1. doi 10.1016/j.ccr.2015.02.015
17. Bünzli J.-C.G. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 293. P. 19. doi 10.1016/j.ccr.2014.10.013
18. Utochnikova V.V. // Coord. Chem. Rev. 2019. Vol. 398. P. 113006. doi 10.1016/j.ccr.2019.07.003
19. Уточникова В.В., Кузьмина Н.П. // Коорд. хим. 2016. Т. 42. № 10. С. 640; Utochnikova V.V., Kuzmina N.P. // Russ. J. Coord. Chem. 2016. Vol. 42. N. 10. P. 679. doi10.1134/s1070328416090074
20. Lian J., Sun X., Li X. // Mater. Chem. Phys. 2011. Vol. 125. N 3 P. 479. doi 10.1016/j.matchemphys.2010.10.029
21. Meza O., Villabona-Leal E.G., Diaz-Torres L.A., Desirena H., Rodríguez-López J.L., Pérez E. // J. Phys. Chem. (A). 2014. Vol. 118 N 8. P. 1390. doi 10.1021/jp4119502
22. Khudoleeva V.Y., Utochnikova V.V., Kalyakina A.S., Deygen I.M., Shiryayev A.A., Marciniak L., Kuzmina N.P. // Dyes Pigm. 2017. Vol. 143. P. 348. doi10.1016/j.dyepig.2017.04.058
23. Yang N., Li J., Zhang Z., Wen D., Liang Q., Zhou J., Shi J. // Chem. Mater. 2020. Vol. 32. N 16. P. 6958. doi 10.1021/acs.chemmater.0c02203
24. Ruan Y., Xiao Q., Luo W., Li R., Chen X. // Nanotechnology. 2011. Vol. 22. N 27. P. 275701. doi 10.1088/0957-4484/22/27/275701

Synthesis and Luminescent Properties of $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ Spherical Particles

K. A. Larionova^a, Yu. G. Denisenko^a, S. A. Osseni^{a,b}, O. V. Andreev^{a,c}, and I. A. Razumkova^{a,*}

^a Tyumen State University, Tyumen, 625003 Russia

^b National University of Science, Technology, Engineering and Mathematic, Abomey, 2282 Benin

^c Institute of Solid State Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620990 Russia

*e-mail: razumkova@list.ru

Received May 30, 2023; revised June 27, 2023; accepted June 28, 2023

A study was conducted into the potential use of $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{xEu}^{3+}$ as a contrast agent in multifunctional medical imaging. Spherical powders of solid solutions $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{xEu}^{3+}$ ($x = 1-7$ mol%) with a diameter of approximately 300 nm were synthesized through co-precipitation followed by calcination. The duration of synthesis was observed to impact particle morphology, with extended coprecipitation times leading to coarse particles that lost their spherical shape due to conglomerate formation. Exciting $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ at a wavelength of 270 nm results in distinct peaks appearing in the 610–620 and 690–710 nm regions, with intensity varying depending on the concentration of Eu^{3+} ions present.

Keywords: lutetium oxysulfate, lanthanide, solid solutions, medical imaging