

Том 93, Номер 3

ISSN 0044-460X

Март 2023



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 3, 2023

Коллоидные и наноразмерные катализаторы в органическом синтезе: XXV. Восстановительное алкилирование нитроаренов спиртами в присутствии нанесенного медного нанокатализатора <i>Д. Н. Небыков, А. В. Разваляева, А. О. Панов, С. Е. Латышова, В. М. Мохов</i>	331
Каталитический синтез 1,2-азольных и пиридиновых производных 1,8-диоксооктагидроксантенов с использованием волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1 <i>Е. А. Акишина, Е. А. Дикусар, А. П. Поликарпов, К. А. Алексеева, Д. И. Меньшикова, П. В. Курман, В. И. Поткин</i>	338
Синтез и цитотоксическая активность новых аналогов халконов с фрагментом пиридин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-диона <i>Т. С. Хлебникова, Д. Б. Рубинов, А. В. Барановский, Ф. А. Лахвич, Ф. С. Паиковский, Т. В. Чукарина, С. Э. Огурцова</i>	352
Синтез, некоторые превращения и антибактериальная активность 5 <i>H</i> -спиро[бензо[<i>h</i>][1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i>]-хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11 <i>H</i>)-онов <i>А. И. Маркосян, А. С. Айвазян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян, А. А. Айвазян, А. Г. Аракелян</i>	363
Синтез новых замещенных тетрагидропиримидинонов взаимодействием [1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо]метансульфонатов натрия с С-нуклеофилами <i>А. В. Смолобочкин, Л. Ж. Яхшиликова, Т. С. Ризбаева, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик</i>	374
5-(1,2-Дикарбадодекаборан-1-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазины в реакциях с диенофилами <i>М. И. Валиева, А. Раммохан, Е. С. Старновская, Е. А. Кудряшова, А. П. Кривоножкин, Д. С. Копчук, Г. В. Зырянов, О. Н. Чупахин</i>	379
Синтез новых производных 2-имино-2,5-дигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновое кольцо <i>Л. В. Карапетян, Г. Г. Токмаджян</i>	385
Фосфонметилированные ацетоксиметильные производные ацетилфуранов и эфиров фуранкарбоновых кислот с удаленным расположением заместителей: синтез и дальнейшие превращения <i>Л. М. Певзнер, А. И. Поняев</i>	393
Синтез, спектрально-люминесцентные и иохромные свойства родамина В, содержащего терминальный (4-гидроксibenзил)трифенилфосфонийхлоридный заместитель <i>Л. Д. Попов, Е. Н. Шепеленко, В. А. Подшибякин, Т. М. Валова, О. В. Венидиктова, А. О. Айт, А. Д. Дубоносов</i>	417
Механизм хлортрифламидирования винилсиланов N,N-дихлортрифламидом <i>Н. Н. Чипанина, Л. П. Ознобихина, И. В. Ушакова, Б. А. Шаинян</i>	425
Взаимодействие (1-гидроксиэтилиден)дифосфонатов цинка(II) и марганца(II) с водным раствором 3-аминопропилтриэтоксисилана <i>Т. И. Куликова, Н. В. Золотарёва, Т. И. Лопатина, Е. Н. Разов, В. В. Семенов</i>	432
Синтез и экстракционная способность по отношению к катионам металлов амидных производных каликс[4]резорцинарена и 1,1'-динафтилметана <i>В. В. Глушко, О. С. Серкова, А. В. Камкина, С. А. Исаева, И. Ю. Торопыгин, В. И. Масленникова</i>	439
Металлонаноконкомпозиты серебра на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой <i>А. С. Саркисян, С. А. Саргисян, К. М. Хизанцян, И. Г. Агаджанян, Т. С. Саргсян, К. С. Маргарян</i>	456

Сравнительная характеристика структурных параметров ближнего окружения ионов металлов в воде и ацетонитриле (обзор) <i>П. Р. Смирнов</i>	463
Синтез, структура, тепловое расширение $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ и твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ <i>В. И. Петьков, Д. А. Лавренов, Е. А. Асабина</i>	475
Биосовместимые микроэмульсии на основе олеиновой кислоты, модифицированные добавками пиперидиниевых ПАВ <i>А. Б. Миргородская, Р. А. Кушназарова, О. А. Ленина, К. А. Петров, Л. Я. Захарова</i>	483

КОЛЛОИДНЫЕ И НАНОРАЗМЕРНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ: XXV¹. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ НИТРОАРЕНОВ СПИРТАМИ В ПРИСУТСТВИИ НАНЕСЕННОГО МЕДНОГО НАНОКАТАЛИЗАТОРА

© 2023 г. Д. Н. Небыков^{1,*}, А. В. Разваляева¹, А. О. Панов¹, 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 24 декабря 2022 г.

После доработки 27 января 2023 г.

Принято к печати 2 февраля 2023 г.

Модифицированным методом нанесения-осаждения с последующим восстановлением нанесенного на $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ предшественника боргидридом натрия получены медьсодержащие катализаторы, которые позволяют осуществлять непрерывный процесс восстановительного алкилирования нитроаренов алканами при 200–220°C и атмосферном давлении водорода с селективностью по моно-N-алкилированным продуктам до 100% при полной конверсии нитроаренов.

Ключевые слова: гетерогенный катализ, наночастицы, медь, восстановительное алкилирование, нитробензол, N-алкиланилин

DOI: 10.31857/S0044460X23030010, **EDN:** NVYFAI

Процесс восстановительного N-алкилирования нитроаренов спиртами занимает важное место в химической промышленности, позволяя проводить одnoreакторный синтез N-алкиланилинов, которые применяются для получения биологически активных веществ (пестицидов, лекарственных средств), красителей, а также электропроводящих полимеров [2–4]. Несмотря на простоту восстановления нитроаренов до соответствующих анилинов, разработка катализаторов восстановительного сочетания нитроаренов со спиртами, обеспечивающих высокую хемо- и региоселективность в мягких условиях, остается сложной задачей. Описаны многие эффективные катализаторы на основе переходных металлов для осуществления таких превращений в условиях периодиче-

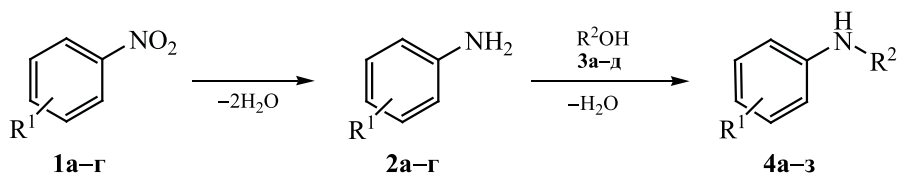
ского проведения процесса, но особое внимание привлекает разработка гетерогенных катализаторов, позволяющих проводить N-алкилирование нитроаренов спиртами в непрерывных проточных системах без образования отходов.

Например, авторами [5, 6] описан синтез N-алкиланилинов восстановительным алкилированием нитроаренов спиртами в присутствии рутениевых комплексов. При проведении процесса при 110–130°C в течение 24 ч выходы целевых продуктов составляли 73–100%. Также описан [7] способ восстановительного алкилирования нитроаренов бензиловым спиртом в присутствии нанесенного наночастиц золота, нанесенных на Fe_2O_3 . Реакция проводилась в течение 8 ч при 160°C. Выход целевого продукта достигал 99%.

Авторами [8] описан процесс фотокаталитического N-алкилирования нитроаренов в присутствии наночастиц Au, нанесенных на TiO_2 . Про-

¹ Сообщение XXIV см. [1].

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**1a**, **2a**, **4a–д**), *o*- CH_3 (**1б**, **2б**, **4е**), *m*- CH_3 (**1в**, **2в**, **4ж**), *p*- CH_3 (**1г**, **2г**, **4з**); $\text{R}^2 = i\text{-Bu}$ (**3a**, **4a**, **4е–з**), *Bu* (**3б**, **4б**), *Sy* (**3в**, **4в**), *Pr* (**3г**, **4г**), *i-Pr* (**3д**, **4д**).

цесс проводился в атмосфере аргона при 50°C в течение 24 ч. Выход N-алкиланилинов достигал 70%. Аналогичный процесс исследован авторами [9] в присутствии катализатора Pd/TiO₂. Процесс проводили при 25°C в среде азота в течение 4 ч. Выход целевых продуктов достигал 99%.

Одним из наиболее актуальных направлений исследований в данной области является разработка катализаторов на основе меди. Для медных катализаторов характерна высокая активность в восстановлении нитрогруппы водородом [10–12], низкая активность в побочных реакциях гидрирования ароматических колец и дезаминирования анилинов, что способствуют повышению селективности по целевому продукту. Так, например, авторами [13] разработан метод восстановительного N-алкилирования нитроаренов алканоллами в присутствии катализатора Cu₃₀Cr₅/γ-Al₂O₃. Процесс осуществлялся в непрерывном режиме при 200°C, давлении водорода 3 МПа и мольном соотношении спирт:нитроарен = 10:1. Выходы моноалкиланиланов достигали 95%, побочными продуктами являлись соответствующие имины.

Авторами [14] было исследовано восстановительное аминирование нитроаренов альдегидами в присутствии катализатора Cu/Al₂O₃. Процесс осуществлялся при 110–125°C и давлении водорода 5 МПа в среде растворителя – толуола. Выходы моноалкилированных анилинов составляли до 97%.

Ранее было установлено, что нанесенные металлические катализаторы, полученные восстановлением предшественника боргидридом натрия или гидразингидратом, проявляют высокую активность в процессах гидрирования нитроаренов

[Мохов В.М. и др. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 8. С. 1151] и восстановительного аминирования карбонильных соединений [Мохов В.М. и др. // ЖОХ. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1807] и нитрилов [Попов Ю.В. и др. // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 11. С. 1804]. Поэтому целью данного исследования являлось изучение активности и селективности нанесенных на γ-Al₂O₃ металлических катализаторов на основе меди, полученных восстановлением предшественника боргидридом натрия, в непрерывном процессе восстановительного N-алкилирования нитроаренов спиртами при атмосферном давлении водорода. Процесс осуществляли в соответствии со схемой 1.

Исследование проводили на лабораторной проточной микрокаталитической установке Part 5400 Tubular Reactor System. Для сравнительного анализа изучаемых катализаторов все эксперименты проводили в идентичных условиях: температура 200–220°C, атмосферное давление, 5-кратный мольный избыток спирта, загрузка катализатора – 5 г, расход жидкой смеси реагентов 1.8 мл/ч, расход водорода 2 л/ч. Состав реакционной массы анализировали методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Строение продуктов реакции подтверждали методом хромато-масс-спектрометрии, содержание меди в образцах катализатора – методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА).

Катализаторы получали путем пропитки носителя γ-Al₂O₃ водным раствором хлорида меди (образец Cu/Al₂O₃) или модифицированным методом нанесения-осаждения [образец Cu(м)/Al₂O₃] с применением в качестве осадителя карбамида, а в качестве модификаторов – борной кислоты и тетранатриевой соли этилендиаминтетрауксусной

кислоты (4Na-ЭДТА). Полученные предшественники катализаторов восстанавливали тетрагидроборатом натрия в воде при 90°C. По данным РФА, катализатор Cu/Al₂O₃ содержит 2.53% меди, Cu(м)/Al₂O₃ – 3.13%. Таким образом, модифицированный метод нанесения-осаждения позволяет более эффективно осаждать металл на поверхности γ -Al₂O₃ по сравнению с пропиточным методом.

На начальном этапе было проведено сравнение эффективности катализаторов, приготовленных методом пропитки и модифицированным методом нанесения-осаждения в реакции восстановительного алкилирования нитробензола **1a** изобутанолом **3a**. Было установлено, что процесс протекает селективно с получением моноалкиланилинов, несмотря на значительный мольный избыток алканол. Показано, что применение катализатора Cu/Al₂O₃ при 200°C, мольном соотношении **1a**:**3a** = 1:5 и расходе смеси 1.8 мл/ч и водорода 2 л/ч обеспечивает полную конверсию нитробензола **1a**, однако селективность по целевому продукту **4a** при этом составила 52%, а селективность по промежуточному продукту – анилину **2a** – достигала 48%. В присутствии катализатора Cu(м)/Al₂O₃ в аналогичных условиях была достигнута селективность по целевому продукту **4a** 100% при полной конверсии нитробензола **1a**. При снижении температуры до 180°C в составе катализата наблюдается присутствие значительного количества промежуточного анилина. При повышении температуры до 220°C оба образца катализатора показали количественный выход целевого продукта.

Высокая каталитическая активность и стабильность катализатора Cu(м)/Al₂O₃ может быть связана с влиянием модификаторов. Модификация борной кислотой может замедлять поверхностную миграцию наночастиц меди, что описано в работе [18], а добавление солей ЭДТА способствует равномерному распределению нанесенной активной фазы [19, 20].

С целью изучения влияния строения спирта на выход продукта и конверсию нитробензола в присутствии Cu(м)/Al₂O₃ был проведен ряд синтезов с применением в качестве алкилирующих агентов *n*-бутанола, циклогексанола, *n*-пропанола и *изо*-пропанола. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Установлено, что при восстановительном алкилировании нитробензола *n*-пропанолом и *изо*-пропанолом при 200°C в катализате присутствует значительное количество анилина до 50%. При повышении температуры процесса до 220°C достигалась 100% селективность по алкилированным продуктам для всех исследуемых спиртов.

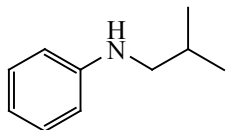
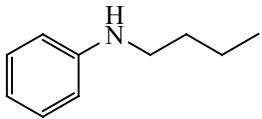
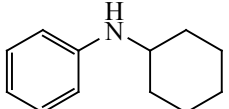
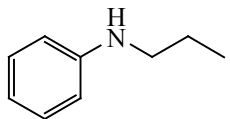
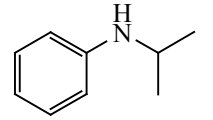
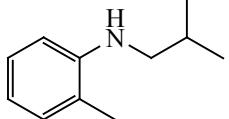
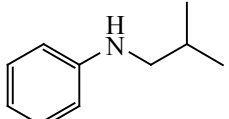
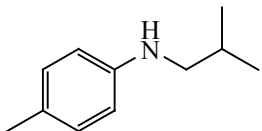
С целью изучения влияния строения нитроарена на выход и конверсию было проведено восстановительное алкилирование изомерных нитротолуолов изобутиловым спиртом. Установлено, что положение метильной группы в кольце не оказывает влияния на выход продукта и конверсию сырья в изучаемых условиях. Выходы соединений **4e–z** также достигали 100% (табл. 1). Разработанный катализатор продемонстрировал высокую активность, селективность и стабильность для восстановительного алкилирования как нитробензола, так и его алкилзамещенных производных как первичными, так и вторичными алканами с количественным выходом. Катализатор Cu(м)/Al₂O₃ не проявлял снижения активности в течение 30 ч непрерывной работы.

Таким образом, применение нанесенного медного катализатора, полученного модифицированным методом нанесения-осаждения с последующим восстановлением предшественника боргидридом натрия, позволяет осуществлять непрерывный процесс восстановительного алкилирования нитроаренов спиртами с получением моноалкилированных продуктов с селективностью 100% при полной конверсии нитроаренов при 200–220°C и атмосферном давлении водорода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ катализата осуществляли хромато-масс-спектрометрическим методом на приборе Saturn 2100 T/GC3900 (ЭУ, 70 эВ). Количественный ГЖХ-анализ реакционной массы проводили на хроматографе Кристаллюкс-4000М (*t*_н 100–210°C, *t*_{исп} 250°C, полярная колонка НР-5, *l*_{кол} 50 м, *d*_{кол} 0.52 мкм, газ-носитель – азот, детектор – ПИД, *t*_{ПИД} 250°C, растворитель – этанол). Определение содержания меди в образцах катализатора выполняли методом рентгенофлуоресцентного анализа (XRF) на приборе Shimadzu EDX-8000 [рентгеновская трубка с родиевым анодом (Rh-K α)]. Количе-

Таблица 1. Выходы продуктов и селективность реакции восстановительного алкилирования нитробензолов **1а–г** в присутствии $\text{Cu(м)/Al}_2\text{O}_3^{\text{а}}$

№	Продукт	$x_1, \%^{\text{б}}$	$\Phi_4, \%^{\text{в}}$	$\Phi_2, \%^{\text{г}}$
4а		100	100	0
4б		100	100	0
4в		100	100	0
4г		100	81	19
4д		100	50	50
4е		100	100	0
4ж		100	100	0
4з		100	100	0

^а Отношение **1а:3б–е** = 1:5 (мол.), **1е–з:3а** = 1:5 (мол.), расход водорода 2 л/ч, расход смеси нитроарен–алканол 1.8 мл/ч, 200°C.^б Степень превращения нитробензола **1а–г**.^в Селективность по продукту реакции **4а–з**.^г Селективность по спирту **2а–г**.

ственный анализ проводили в вакууме, материал дна кюветы – полипропилен.

Методика получения катализаторов. Катализатор $\text{Cu/Al}_2\text{O}_3$. Катализатор готовили путем пропитки носителя ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ГОСТ 8136-85, фракция 1.0–1.5 мм, 5 г) водным раствором, содержа-

щий 0.3 г дигидрата хлорида меди(II) в течение 24 ч.

Катализатор $\text{Cu(м)/Al}_2\text{O}_3$. К навеске носителя ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, фракция 1.0–1.5 мм, 5 г) добавляли 40 мл водного раствора, содержащего 3 г карбамида и 0.1 г борной кислоты. Полученный раствор

выдерживали при 90°C в течение 30 мин. Отдельно подготавливали 10 мл водный раствор, содержащий 0.3 г дигидрата хлорида меди(II) и 0.1 г 4Na-ЭДТА. Полученный раствор добавляли к носителю и выдерживали при 90°C до исчезновения окраски раствора.

Восстановление полученных катализаторов проводили водным раствором NaBH_4 (3 порции по 0.3 г в 10 мл воды) при 90°C в течение 1 ч.

Методика проведения экспериментов. Для проведения процесса восстановительного алкилирования нитроаренов использовали лабораторную установку Part 5400 Tubular Reactor System: реактор – стальная трубка (объем 20 см³, длина 0.5 м, внутренний диаметр 7 мм), помещенная в электрическую печь (высота зоны нагрева 300 мм). Источником водорода являлся генератор водорода ГВ-7 с регулируемой подачей газа.

Катализаторы (5 г) 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. После подготовки катализатора в реактор при заданной температуре дозировали смесь нитроарена и спирта (с расходом 1.8 мл/ч при мольном соотношении 1:5 соответственно) и водород с расходом 2 л/ч прямотоком сверху вниз. Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Восстановительное алкилирование нитробензола 1а изобутанолом 3а. а. Катализатор $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 220°C. Выход N-изобутиланилина 4а 100%. Масс спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 151 (10) $[M+2]^+$, 150 (100) $[M+1]^+$, 149 (51) $[M]^+$, 107 (6), 106 (75).

б. Катализатор $\text{Cu}/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изобутиланилина 4а 52%, выход анилина 2а 48%. Масс спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 94 (13) $[M+1]^+$, 93 (100) $[M]^+$, 92 (9), 66 (35), 65 (20), 63 (5).

в. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 220°C. Выход N-изобутиланилина 4а 100%.

г. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изобутиланилина 4а 100%.

Восстановительное алкилирование нитробензола 1а n-бутанолом 3б. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-бутилани-

лина 4б 100%. Масс спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 150 (7) $[M+1]^+$, 149 (25) $[M]^+$, 107 (8), 106 (100), 77 (21), 51 (9).

Восстановительное алкилирование нитробензола 1а циклогексаноном 3в. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-циклогексиланилина 4в 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 176 (27) $[M+1]^+$, 175 (70) $[M]^+$, 132 (100), 118 (23), 77 (4), 39 (4).

Восстановительное алкилирование нитробензола 1а n-пропанолом 3г. а. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 220°C. Выход N-пропиланилина 4г 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 137 (3.5) $[M+2]^+$, 136 (39.7) $[M+1]^+$, 135 (41.4) $[M]^+$, 107 (7.5), 106 (100), 104 (4.1), 79 (14.1), 77 (19.1), 65 (3.6), 51(9.4), 50 (6.1), 44 (1.4).

б. Катализатор – $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-пропиланилина 4г 81%, выход анилина 2а 19%.

Восстановительное алкилирование нитробензола 1а изопропанолом 3д. а. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 220°C. Выход N-изопропиланилина 4д 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 136 (7) $[M+1]^+$, 135 (22) $[M]^+$, 120 (100), 118 (10), 93 (10), 77.1 (16), 65 (10), 51 (11).

б. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изопропиланилина 4д 50%, выход анилина 2а 50%.

Восстановительное алкилирование o-нитротолуола 1б изобутанолом 3а. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изобутил-o-толуидина 4е 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 165 (3) $[M+2]^+$, 164 (13) $[M+1]^+$, 163 (32) $[M]^+$, 120 (100), 91 (10), 37(5).

Восстановительное алкилирование m-нитротолуола 1в изобутанолом 3а. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изобутил-m-толуидина 4ж 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 165 (11) $[M+2]^+$, 164 (100) $[M+1]^+$, 163 (47) $[M]^+$, 121 (3), 120 (38), 118 (2), 93 (1).

Восстановительное алкилирование n-нитротолуола 1г изобутанолом 3а. Катализатор $\text{Cu}(\text{м})/\text{Al}_2\text{O}_3$, температура – 200°C. Выход N-изобутил-n-толуидина 4з 100%. Масс-спектр, m/e ($I_{\text{отн}}$, %): 165 (3) $[M+2]^+$, 164 (27) $[M+1]^+$, 163 (31) $[M]^+$, 121 (9), 120 (100), 118 (4), 106 (2).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Хромато-масс-спектрометрический анализ реакционной массы и элементный анализ катализаторов методом РФА выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования» Волгоградского государственного технического 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. Попов Ю.В., Мохов В.М., Небыков Д.Н., Ширханян П.М., Гендлер Т.А., Шемет В.В. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 6. С. 823; Popov Yu.V., Mokhov V.M., Nebykov D.N., Shirkhanyan P.M., Gendler T.A., Shemet V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 6. P. 931. doi 10.31857/S0044460X20060013
2. Dell'Anna M.M., Mastrorilli P., Rizzuti A., Leonelli C. // *Appl. Catal. (A)*. 2011. Vol. 401. N 1–2. P. 134. doi 10.1016/j.apcata.2011.05.010
3. Artiukha E.A., Nuzhdin A.L., Bukhtiyarova G.A., Zaytsev S.Y., Plyusnin P.E., Shubin Y.V., Bukhtiyarov V.I. // *Catal. Sci. Technol.* 2015. Vol. 5. N 10. P. 4741. doi 10.1039/c5cy00964b
4. Chabukswar V.V., Bhavsar S.V., Horne A.S., Handore K., Gaikwad V.B., Mohite K.C. // *Macromol. Symp.* 2013. Vol. 327. N 1. P. 39. doi 10.1002/masy.201350504
5. Cui X., Zhang Y., Shi F., Deng Y. // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17. N 9. P. 2587. doi 10.1002/chem.201003095
6. Lee C.-C., Liu S.-T. // *ChemComm*. 2011. Vol. 47. N 24. P. 6981. doi 10.1039/C1CC11609F
7. Peng Q., Zhang Y., Shi F., Deng Y. // *ChemComm*. 2011. Vol. 47. N 22. P. 6476. doi 10.1039/c1cc11057h
8. Stibal D., Sá, J., van Bokhoven J.A. // *Catal. Sci. Technol.* 2013. Vol. 3. N 1. P. 94. doi 10.1039/c2cy20511d
9. Selvam K., Sakamoto H., Shiraishi Y., Hirai T. // *New J. Chem.* 2015. Vol. 39 N 4. P. 2467. doi 10.1039/c4nj01851f
10. Shuvalova E.V., Kirichenko O.A. // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 31. N 6. P. 875. doi 10.1016/j.mencom.2021.11.036
11. Kour G., Gupta M., Thirunavukkarasu B.V.K. // *New J. Chem.* 2016. Vol. 40 N 10. P. 8535. doi 10.1039/c6nj01464j
12. Ye T.-N., Lu Y., Li J., Nakao T., Yang H., Tada T., Kitano M., Hosono H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. Vol. 139. N 47 P. 17089. doi 10.1021/jacs.7b08252
13. Song G., Tian J., Chen L., Li Y. // *Res. Chem. Intermed.* 2014. Vol. 41. N 8. P. 5399. doi 10.1007/s11164-014-1641-6
14. Nuzhdin A.L., Artiukha E.A., Bukhtiyarova G.A., Derevyannikova E.A., Bukhtiyarov V.I. // *Catal. Commun.* 2017. Vol. 102. P. 108. doi 10.1016/j.catcom.2017.09.001.
15. Мохов В.М., Попов Ю.В., Небыков Д.Н., Нищик Е.В., Щербакова К.В., Зотов Ю.Л. // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. Вып. 8. С. 1151; Mokhov V.M., Popov Yu.V., Nebykov D.N., Nishchik Ye.V., Shcherbakova K.V., Zotov Yu.L. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 8. P. 1549. doi 10.1134/S1070363219080012
16. Мохов В.М., Попов Ю.В., Папутина А.Н., Небыков Д.Н., Шишкин Е.В. // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. Вып. 12. С. 1807; Mokhov V.M., Popov Yu.V., Paputina A.N., Nebykov D.N., Shishkin Ye.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 12. P. 2333. doi 10.1134/S1070363219120016
17. Попов Ю.В., Мохов В.М., Латышова С.Е., Панов А.О., Ширханян П.М. // *ЖОХ*. 2017. Т. 87. Вып. 11. С. 1804; Popov Yu.V., Mokhov V.M., Latyshova S.E., Panov A.O., Shirkhanyan P.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 11. P. 2546. doi 10.1134/S1070363217110068
18. He Z., Lin H., He P., Yuan Y. // *J. Catal.* 2011. Vol. 277. P. 54. doi 10.1016/j.jcat.2010.10.010
19. Villagran-Olivares A.C., Gomez M.F., Lopez C., Barroso M.N., Abello M.C. // *Appl. Catal. (B)*. 2019. Vol. 264. N 5. P. 118510. doi 10.1016/j.apcatb.2019.118510
20. Badoga S., Mouli K.C., Soni K.K., Dalai A.K., Adjaye J. // *Appl. Catal. (B)*. 2012. Vol. 125 P. 67. doi 10.1016/j.apcatb.2012.05.015

Colloidal and Nanosized Catalysts in Organic Synthesis: XXV. Reductive Alkylation of Nitroarenes with Alcohols in the Presence of A Supported Copper Nanocatalyst

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 December 24, 2022; revised January 27, 2023; accepted February 2, 2023

Using a modified deposition-precipitation method followed by sodium borohydride reduction of the precursor deposited on γ -Al₂O₃, copper-containing catalysts were obtained, which allow the continuous process of reductive alkylation of nitroarenes with alkanols at 200–220°C and atmospheric pressure of hydrogen with mono-*N*-alkylated products selectivity up to 100% and complete conversion of nitroarenes.

Keywords: heterogeneous catalysis, nanoparticles, copper, reductive alkylation, nitrobenzene, *N*-alkylaniline

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ 1,2-АЗОЛЬНЫХ И ПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,8-ДИОКСООКТАГИДРОКСАНТЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОЛОКНИСТОГО СУЛЬФОКАТИОНИТА ФИБАН К-1

© 2023 г. Е. А. Акишина^{1,*}, Е. А. Дикусар¹, А. П. Поликарпов¹, К. А. Алексеева², Д. И. Меньшикова², П. В. Курман³, В. И. Поткин¹

¹ Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь

² Российский университет дружбы народов, Москва, 117198 Россия

³ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 2220141 Беларусь
*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Поступило в редакцию 23 января 2023 г.

После доработки 21 февраля 2023 г.

Принято к печати 26 февраля 2023 г.

Конденсацией 1,2-азол- и -пиридинзамещенных ароматических альдегидов ванилинового ряда с 1,3-циклогександионом в метаноле в присутствии триэтиламина получены соответствующие арилметиленис(3-гидрокси-2-циклогексен-1-оны), каталитической циклизацией которых с использованием волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1 синтезированы замещенные 1,8-диоксооктагидроксантены.

Ключевые слова: ксантены, катализ, сульфокатионит, изоксазол, изотиазол, пиридин, сложные эфиры

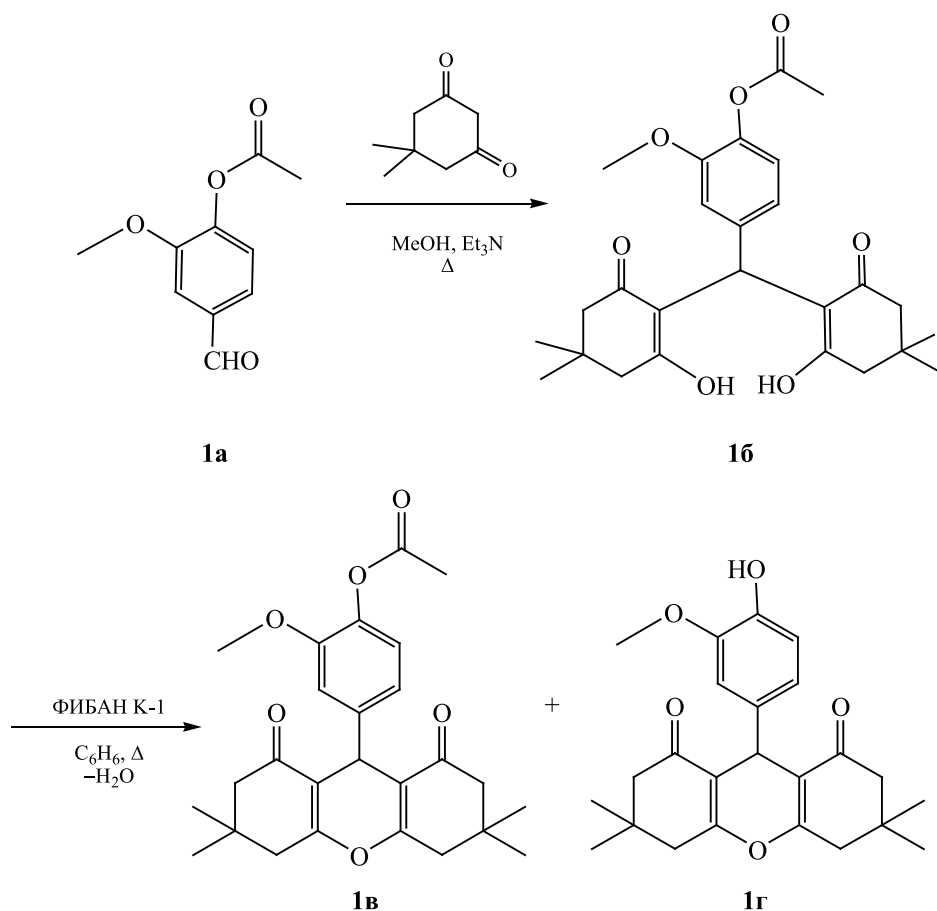
DOI: 10.31857/S0044460X23030022, **EDN:** OCNKNC

Ксантены и их производные являются важными кислородсодержащими гетероциклическими соединениями в медицинской химии, поскольку обладают широким спектром фармакологической активности. Среди них обнаружены соединения с антибактериальными, противогрибковыми, противоопухолевыми, противовоспалительными свойствами [1, 2]. Кроме того, производные ксантена могут использоваться в качестве красителей в лазерных технологиях [3], фотодинамической терапии [4] и выступать в качестве рН-чувствительных флуоресцентных материалов для визуализации биомолекул [5]. Ввиду их широкого спектра применения, эти соединения привлекают большое внимание в контексте разработки удобных методов синтеза их новых представителей.

Ксантендионы обычно синтезируют путем каскадной реакции Кнёвенагеля–Михаэля ароматических альдегидов с циклическими 1,3-дикетонами с использованием различных катализаторов [6, 7], включая оксиды и соли металлов [8–10], функционализированные синтетические и природные полимеры [11–13], мезопористые силикатные материалы [14, 15], ионные жидкости [16–18], аммонийные соли [19, 20] и другие органокатализаторы [21–23]. Тем не менее, сохраняется значительный интерес к поиску оптимального катализатора с точки зрения простоты применения, возможности повторного использования, низкой стоимости и большей селективности.

Согласно предложенному механизму тандемной реакции Кнёвенагеля–Михаэля [24–26],

Схема 1.



важными интермедиатами в синтезе 1,8-диоксогидроксантенов являются арилметиленис(3-гидрокси-2-циклогексен-1-оны) (часто называемые тетракетонами [27, 28]), которые, подвергаясь внутримолекулярной дегидратации, приводят к образованию целевого продукта. Кроме того, они показывают высокую активность в качестве антиоксидантов, ингибиторов липоксигеназы, ингибиторов тирозиназы при лечении дерматологических заболеваний, включая гиперпигментацию и меланому кожи, а также используются в качестве красителей в лазерных технологиях [29].

Цель настоящей работы состояла в получении новых 1,2-азольных и пиридиновых производных арилметиленис(3-гидрокси-2-циклогексен-1-онов) и 1,8-диоксооктагидроксантенов на основе сложных эфиров 1,2-азолкарбоновых и изоникотиновой кислот с различными гидроксibenзальдегидами с использованием в качестве катализа-

тора доступного сульфокатионита ФИБАН К-1, разработанного и производимого в Институте физико-органической химии НАН Беларуси [30]. Комбинация в одной молекуле различных гетероциклических фрагментов (пиранового, 1,2-азольного и пиридинового) может привести к синергизму их свойств, способствовать появлению новых видов биологической активности и других полезных свойств, а экономические и экологические соображения стимулируют применение гетерогенных катализаторов, поскольку их легко удалять из реакционной смеси и регенерировать, что делает экспериментальную процедуру простой и экологически чистой.

Методика синтеза целевых арилметиленис(3-гидрокси-2-циклогексен-1-онов) и 1,8-диоксооктагидроксантенов была отработана на модельной реакции с использованием доступных ацетата ванилина и димедона (схема 1). Согласно

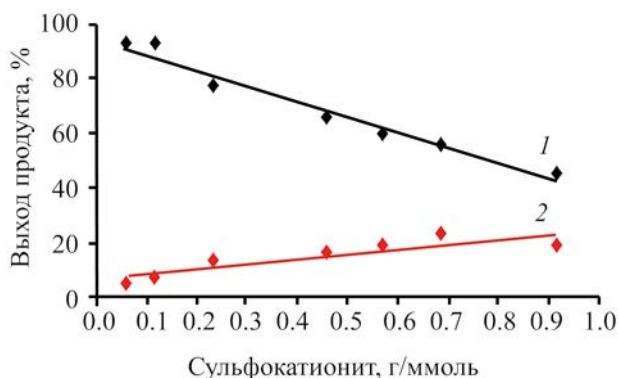


Рис. 1. Зависимость выхода целевого продукта **1в** и **1г** от количества используемого катализатора. *1* – продукт с сохранением сложноэфирной группировки **1в**; *2* – продукт гидролиза по сложноэфирной связи **1г**.

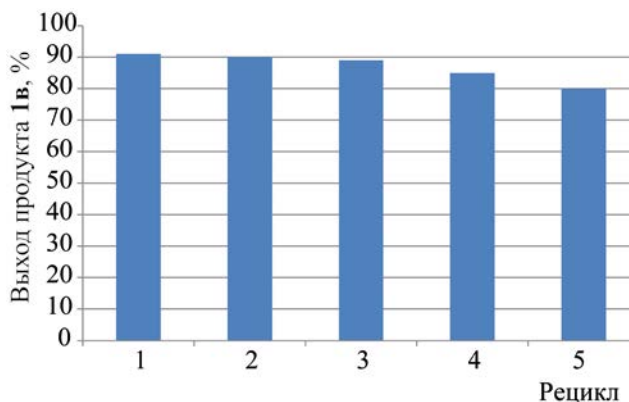


Рис. 2. Активность катализатора при повторном использовании.

предыдущим исследованиям [31], синтез 1,2-азольных производных 1,8-диоксооктагидроксанте-нов может быть осложнен образованием побочных продуктов вследствие гидролиза и алкоголиза лабильных сложноэфирных групп. Поэтому нами разработаны оптимальные условия, позволяющие избежать протекания нежелательных процессов.

Посредством каскадной реакции Кнёвенагеля–Михаэля ацетата ванилина с димедоном в метаноле в присутствии каталитических количеств триэтиламина при кипячении в метаноле с выходом 89% был получен тетракетон **16**. Последующая циклизация **16** в кипящем бензоле с азеотропной отгонкой воды в присутствии катализатора, волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1, приводила к замещенному 1,8-диоксооктагидроксантену **1в**. В отсутствие катализатора реакция не протекает, из реакционной смеси был выделен тетракетон **16**. Было обнаружено, что стадия циклизации осложнена образованием побочного продукта **1г** в результате гидролиза сложноэфирной связи, причем его количество возрастало с увеличением количества сульфокатионита. Наибольший выход продукта **1в** с сохранением сложноэфирной группировки (92%) наблюдался при использовании катализатора в количестве 6×10^{-2} г на 1 ммоль тетракетона (рис. 1).

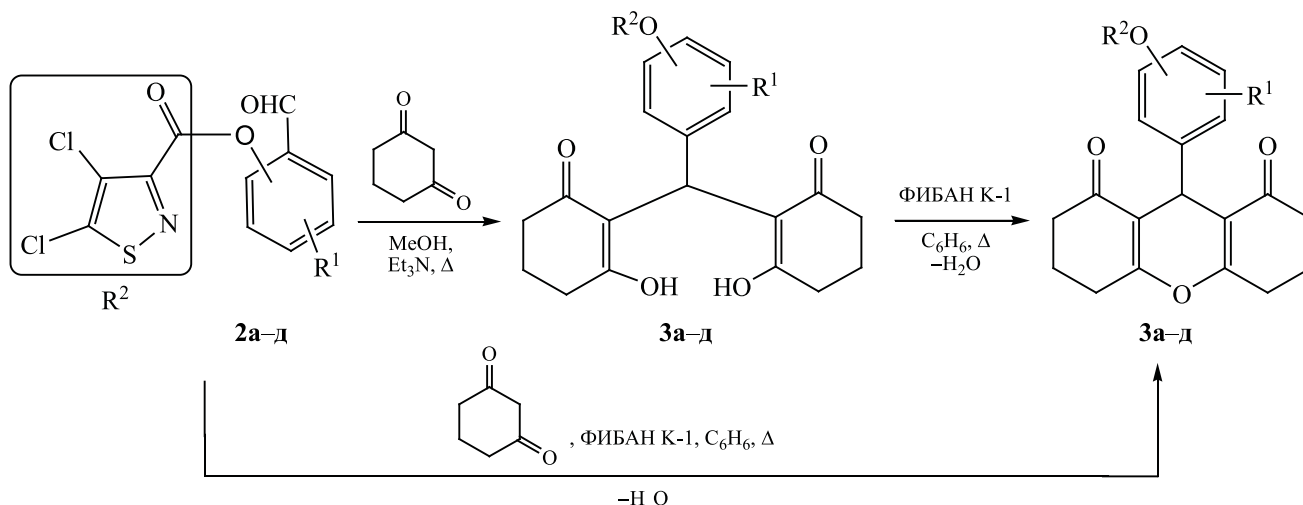
Одной из наиболее важных особенностей гетерогенного катализатора является возможность вторичного применения. После первого использова-

ния отработанный катализатор отфильтровывали, промывали бензолом для удаления непрореагировавших прекурсоров и других примесей и сушили на воздухе, затем восстановленный катализатор загружали для следующего применения. Активность катализатора оценивали в течение 5 циклов. Установлено, что после 5-кратного использования сульфокатионита ФИБАН К-1 его эффективность снизилась лишь на 10% (рис. 2).

Для синтеза производных тетракетонов с изотиазольным и пиридиновым фрагментами **3а–д**, **6а–в** в реакции использовались сложные эфиры 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой и изоникотиновой кислот с различными замещенными гидроксibenзальдегидами (*m*-гидроксibenзальдегид, *n*-гидроксibenзальдегид, ванилин, изованилин, этилванилин) **2а–д**, **5а–в**. Конденсацию проводили в метаноле в присутствии триэтиламина. Выход промежуточных субстратов **3а–д**, **6а–в** составил 70–85%. Последующей циклизацией замещенных тетракетонов были синтезированы соответствующие целевые 1,8-диоксооктагидроксантены **4а–д**, **7а–в** с выходом 80–91% (схемы 2 и 3).

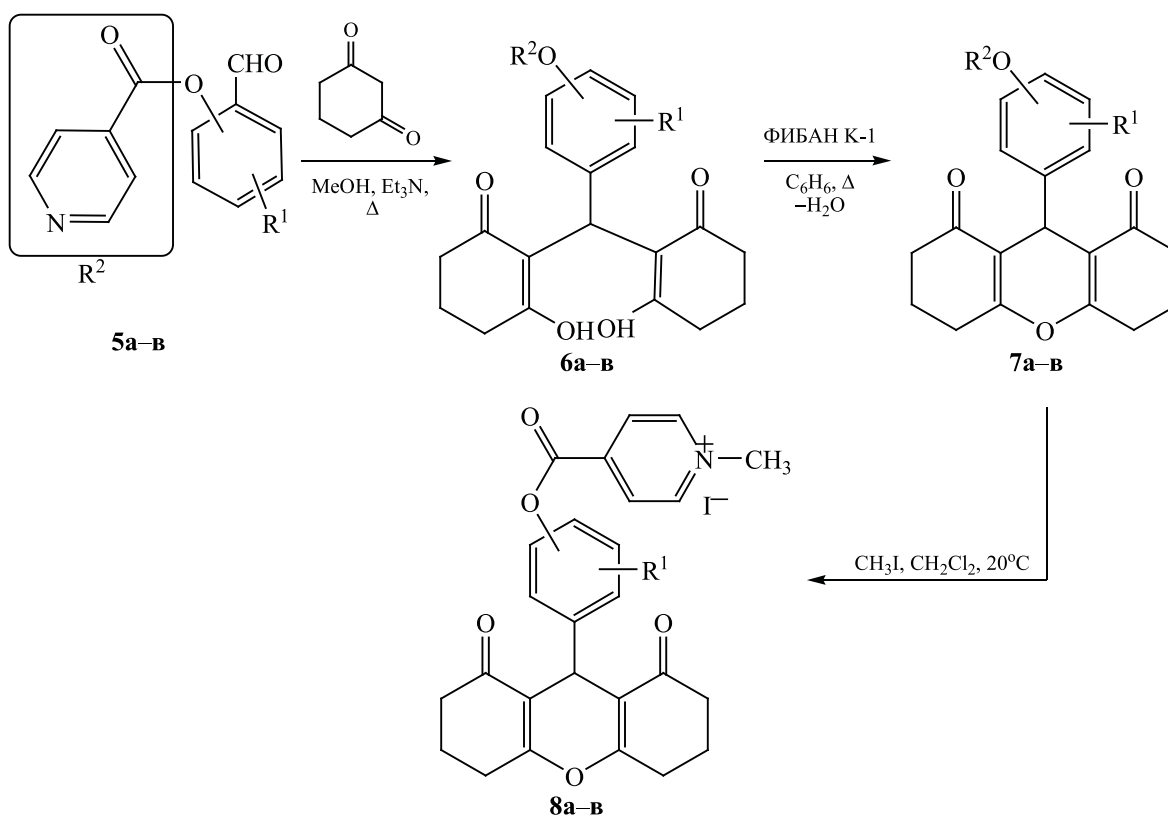
На основе синтезированных пиридиновых производных 1,8-диоксооктагидроксанте-нов **7а–в** были получены четвертичные пиридиновые соли **8а–в** с выходом 91–93% (схема 3). Реакция кватернизации протекает полностью при комнатной температуре при наличии 5-кратного избытка алкилирующего агента (метилиодида), при этом

Схема 2.



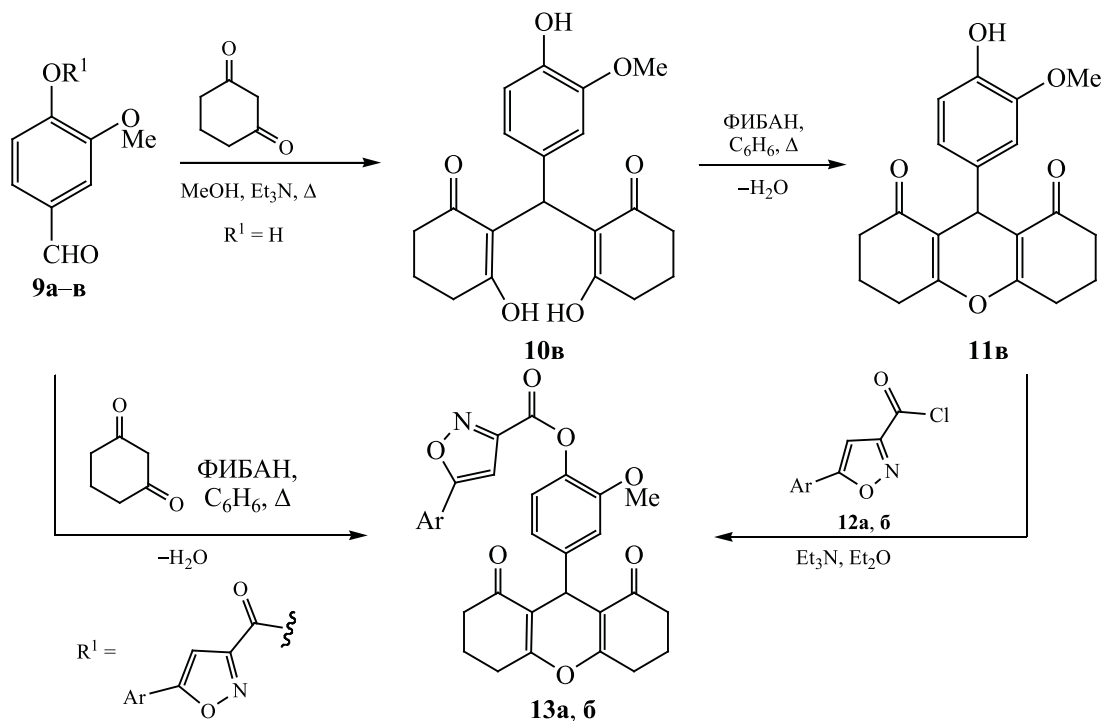
$\text{R}^1 = \text{H}, 3\text{-OR}^2$ (а), 4-OR^2 (б); $\text{R}^1 = 4\text{-OMe}, 3\text{-OR}^2$ (в); $\text{R}^1 = 3\text{-OMe}, 4\text{-OR}^2$ (г); $\text{R}^1 = 3\text{-OEt}, 4\text{-OR}^2$ (д).

Схема 3.



$\text{R}^1 = 4\text{-OMe}, 3\text{-OR}^2$ (а); $\text{R}^1 = 3\text{-OMe}, 4\text{-OR}^2$ (б); $\text{R}^1 = 3\text{-OEt}, 4\text{-OR}^2$ (в).

Схема 4.



Ar = Ph (**а**), 4-Tol (**б**).

образующиеся соли кристаллизуются из раствора хлористого метилена. Кватернизация позволяет решить проблему водорастворимости целевых соединений, что чрезвычайно важно при выборе рациональных путей введения в организм лекарственных препаратов. Известно также, что соли пиридиния ингибируют рост различных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы, грибы [32].

Установлено, что в случае синтеза 5-арил-изоксазольных производных тетракетонов наблюдается частичный алкоголиз лабильных изоксазольных сложноэфирных групп, что приводило к низкому выходу целевого продукта. В этой связи, соединения **13a, б** были получены ацилированием 9-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8(2*H*)-диона **11b** 5-арилизоксазол-3-карбонилхлоридами в эфире при комнатной температуре в присутствии триэтиламина с выходом 81–85% (схема 4). В то же время, в соединениях с изотиазольным и пиридиновым фрагментами сложноэфирная группа оказалась более устойчивой к гидролизу в условиях данной реакции.

Установлено, что синтез целевых 1,8-диоксооктагидроксантенов **4a–д**, **13a, б** может быть осуществлен одностадийно без выделения промежуточных тетракетонов путем конденсации сложных эфиров **2a–д**, **9a, б** и 1,3-циклогександиона в присутствии катализатора в кипящем бензоле в течение 24 ч с выходом 60–65%.

Состав и строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ЯМР, ИК, УФ спектроскопии и и масс-спектрометрии. В ИК спектрах арилметиленис(3-гидрокси-2-циклогексен-1-онов) **1б**, **3a–д**, **6a–в** наблюдались характеристические полосы колебаний C=O (1759–1737 см⁻¹) и HO–C=C–C=O (1601–1609 см⁻¹) и 1618–1620 см⁻¹ для изотиазольных и пиридиновых производных), при этом присутствовала полоса в области 1716–1724 см⁻¹, которая, вероятно, соответствует таутомерной кетонной форме CO–CH₂–CO соединений **3a–д**, **6a–в**. В ИК спектрах 1,8-диоксооктагидроксантенов **1в**, **4a–д**, **7a–в**, **13a, б** наблюдаются характеристические полосы поглощения связей C=O (1765–1737 см⁻¹) и

C=C=O (1672–1618 cm^{-1}), а в спектрах пиридиниевых солей **8а–в** происходит гипсохромный сдвиг полосы поглощения C=O (1754–1755 cm^{-1}).

В спектрах ЯМР ^1H арилметиленбис(3-гидроксиди-2-циклогексен-1-онов) **1б**, **3а–д**, **6а–в** протон группы C=C–OH проявляется в виде синглета при 11.97–12.46 м. д., а в спектрах 1,8-диоксооктагидроксантенов **1в**, **4а–д**, **7а–в**, **13а**, **б** исчезает, при этом происходит смещение сигналов протона СН сильное поле на 0.6–0.7 м. д. В спектрах ЯМР ^1H пиридиниевых солей **8а–в** происходит смещение сигналов протонов гетероцикла в слабое поле на 0.6–0.7 м. д. по сравнению с исходными ксантенами **7а–в**.

Таким образом, разработан удобный метод синтеза 1,2-азол и пиридинзамещенных 1,8-диоксогидроксантенов с использованием волокнистого сульфокатионита ФИБАН К-1. Обнаружено, что реакция циклизации осложняется образованием побочного продукта в результате гидролиза сложноэфирной связи, а выход целевых продуктов находится в обратнопропорциональной зависимости от количества используемого катализатора. Показана возможность многократного использования сульфокатионита с небольшой потерей эффективности катализатора. Все полученные соединения обладают высоким потенциалом биологической активности и будут исследованы на наличие антибактериальных и фунгицидных свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. УФ спектры сняты на спектрофотометре Varian Cary 300 с использованием кварцевых кювет с l 1 см. В качестве растворителя применяли метанол. Концентрация исследуемых соединений составляла 10^{-5} моль/л. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в CDCl_3 относительно остаточных сигналов растворителя (CDCl_3). ВЭЖХ-МС исследования были выполнены с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме Positive ESI MS2 Scan. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6×50 мм, 1.8 мкм). Мобильная фаза: вода, содержащая 0.05% (по объему) муравьиной кислоты,–ацетонитрил (от 40 до 90%

за 10 мин). Скорость элюирования – 0.5 мл/мин. Элементный анализ C, H, N, S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа.

Катализатор ФИБАН К-1 получали на основе промышленных полипропиленовых волокон методом прямой прививочной сополимеризации стирола и дивинилбензола к ПП волокнам с использованием γ -облучения ^{60}Co . Была достигнута степень прививки 100–120%. Сульфированием волокон ПП с привитым сополимером стирола и дивинилбензола получали сульфокатионит ФИБАН К-1 с обменной емкостью 3.2 мг-экв/г [30].

Сложные эфиры 4,5-дихлоризотиазол-, 5-арил-изоксазол-3-карбоновых и изоникотиновой кислот гидроксибензальдегидами **2а–д**, **5а–в**, **9б**, **в** получали по методикам, описанным в работах [33, 34].

Общая методика синтеза тетракетонов 1б, 3а–д, 6а–в, 10в. Смесь 2 ммоль замещенного бензальдегида **1а**, **2а–д**, **5а–в**, **9в**, 4 ммоль димедона или 1,3-циклогександиона, 2 капли триэтиламина и 50 мл метанола кипятили 1 ч, затем раствор охлаждали до 0–5°C. Продукт отфильтровывали через стеклянный пористый фильтр, промывали холодным метанолом и сушили на воздухе до постоянной массы.

4-[Бис(2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-метоксифенилацетат (1б). Выход 89%, т. пл. 177–178°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3492 (ОН), 2958, 2933, 2894, 2869 (C–H_{Alk}), 1759 (C=O_{ester}), 1601 (CO–C=C–OH), 1509, 1409, 1373, 1306, 1254, 1219, 1187, 1149, 1125, 1031, 905, 848, 831, 776, 602. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.10 с (6H, CH₃), 1.22 с (6H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃CO), 2.30–2.50 м (8H, CH₂), 3.72 с (3H, OCH₃), 5.51 с (1H, CH), 6.64–6.68 м (1H_{Ar}), 6.71–6.74 м (1H_{Ar}), 6.91 д (1H_{Ar}, J 8.2 Гц), 11.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.84 (CH₃CO), 27.19 (2CH₃), 29.99 (2CH₃), 32.83 (CH), 46.50 (2CH₂), 47.20 (2CH₂), 55.80 (OCH₃), 111.54 (CH_{Ar}), 119.16 (1CH_{Ar}), 122.46 (CH_{Ar}), 31.38, 115.62, 137.25, 137.86, 150.83, 169.20, 189.42, 190.57 (8C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (100) [$M - \text{H}_2\text{O}$]⁺. Найдено, %: C 68.81; H 7.18. C₂₆H₃₂O₇. Вычислено, %: C 68.40; H 7.07. M 456.53.

3-[Бис(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3а). Выход 70%, т. пл. 123–125°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3276 (ОН), 2956, 2917, 2861, 2832 (C-H_{Alk}), 1743 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1717 ($\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 1627, 1605 (CO-C=C-OH), 1481, 1445, 1431, 1381, 1353, 1292, 1257, 1224, 1193, 1171, 1108, 1028, 938, 884, 780, 735, 689. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 259 (24000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.91–2.08 м (4H, CH_2), 2.29–2.50 м (4H, CH_2), 2.51–2.68 м (4H, CH_2), 5.47 с (1H, CH), 7.00–7.02 м (1H_{Ar}), 7.02–7.06 м (1H_{Ar}), 7.06–7.10 м (1H_{Ar}), 7.32 т (1H_{Ar}, J 8.0 Гц), 12.40 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.16 (2CH_2), 33.07 (CH), 33.10 (2CH_2), 33.59 (2CH_2), 118.92 (CH_{Ar}), 119.71 (CH_{Ar}), 124.85 (CH_{Ar}), 129.32 (CH_{Ar}), 116.22, 126.36, 140.56, 150.48, 151.11, 153.88, 157.48, 191.09, 192.41 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 508 (30.7) $[M]^+$, 530 (43.6) $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$, 1039 (100) $[2M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 54.58; H 3.81; Cl 13.79; N 2.67; S 6.25. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 54.34; H 3.77; Cl 13.95; N 2.76; S 6.31. M 508.37.

4-[Бис(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3б). Выход 71%, т. пл. 176–177°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3264 (ОН), 2950, 2938, 2924 (C-H_{Alk}), 1746 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1718 ($\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 1638, 1605 (CO-C=C-OH), 1502, 1379, 1348, 1259, 1225, 1205, 1167, 1107, 1028, 950, 885, 867. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 226 (33000), 277 (11000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.95–2.09 м (4H, CH_2), 2.32–2.51 м (4H, CH_2), 2.51–2.70 м (4H, CH_2), 5.46 с (1H, CH), 7.13–7.19 м (4H_{Ar}), 12.38 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.24 (2CH_2), 32.82 (CH), 33.15 (2CH_2), 33.67 (2CH_2), 121.08 (2CH_{Ar}), 127.89 (2CH_{Ar}), 116.42, 127.84, 136.46, 148.35, 151.09, 153.94, 157.51, 191.05, 192.37 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 508 (31.5) $[M]^+$, 530 (45.7) $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$, 1039 (100) $[2M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 54.55; H 3.81; Cl 13.88; N 2.63; S 6.21. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 54.34; H 3.77; Cl 13.95; N 2.76; S 6.31. M 508.37.

5-[Бис(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-метоксифенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3в). Выход 72%, т. пл. 122–123°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3417 (ОН), 2950, 2933, 2837 (C-H_{Alk}), 1753 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1724 ($\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 1652, 1609 (CO-C=C-OH), 1510,

1432, 1378, 1351, 1282, 1211, 1190, 1120, 1102, 1027, 949, 887. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 223 (26000), 277 (11000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.89–2.06 м (4H, CH_2), 2.28–2.48 м (4H, CH_2), 2.49–2.67 м (4H, CH_2), 3.79 с (3H, OCH_3), 5.41 с (1H, CH), 6.88–6.93 м (2H_{Ar}), 6.94–6.99 м (1H_{Ar}), 12.39 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.14 (2CH_2), 32.33 (CH), 33.08 (2CH_2), 33.60 (2CH_2), 56.12 (OCH_3), 112.33 (CH_{Ar}), 121.04 (CH_{Ar}), 125.55 (CH_{Ar}), 116.34, 126.49, 130.92, 139.03, 148.95, 150.95, 153.70, 156.96, 190.99, 192.29 ($10\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 538 (60.5) $[M]^+$, 560 (81.4) $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$, 1099 (100) $[2M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 54.65; H 4.06; Cl 13.01; N 2.35; S 5.87. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 53.54; H 3.93; Cl 13.17; N 2.60; S 5.95. M 538.39.

4-[Бис(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-метоксифенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3г). Выход 85%, т. пл. 184–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3422 (ОН), 2947, 2875 (C-H_{Alk}), 1755 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1721 ($\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 1656, 1625, 1607 (CO-C=C-OH), 1508, 1421, 1374, 1354, 1271, 1191, 1118, 1102, 1030, 950, 883. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 258 (25000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.92–2.10 м (4H, CH_2), 2.32–2.50 м (4H, CH_2), 2.50–2.69 м (4H, CH_2), 3.74 с (3H, OCH_3), 5.46 с (1H, CH), 6.70–6.74 м (1H_{Ar}), 6.76–6.78 м (1H_{Ar}), 7.06 д (1H_{Ar}, J 8.3 Гц), 12.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.34 (2CH_2), 33.09 (CH), 33.17 (2CH_2), 33.67 (2CH_2), 55.91 (OCH_3), 111.48 (CH_{Ar}), 119.12 (CH_{Ar}), 122.13 (CH_{Ar}), 116.42, 126.41, 137.26, 137.94, 150.66, 150.92, 153.84, 156.99, 190.96, 192.29 ($10\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 538 (62.7) $[M]^+$, 560 (88.2) $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$, 1099 (100) $[2M + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 54.68; H 4.05; Cl 13.04; N 2.53; S 5.85. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 53.54; H 3.93; Cl 13.17; N 2.60; S 5.95. M 538.39.

4-[Бис(2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-этоксифенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (3д). Выход 81%, т. пл. 185–187°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3480 (ОН), 2990, 2940, 2889, 2845 (C-H_{Alk}), 1752 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1722 ($\text{CO-CH}_2\text{-CO}$), 1629, 1602 (CO-C=C-OH), 1508, 1434, 1382, 1354, 1284, 1269, 1192, 1112, 1037, 956, 866. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 222 (21000), 260 (22000). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 552 (62.0) $[M]^+$, 574 (93.3) $[M - \text{H} + \text{Na}]^+$, 1127 (100) $[2M + \text{Na}]^+$.

Найдено, %: С 54.49; Н 4.31; Cl 12.76; N 2.45; S 5.68. $C_{25}H_{23}Cl_2NO_7S$. Вычислено, %: С 54.36; Н 4.20; Cl 12.83; N 2.54; S 5.80. M 552.42.

5-[Бис(2-гидрокси-6-оксогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-метоксифенилизоникотинат (6a). Выход 79%, т. пл. 112–113°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3407 (ОН), 2947, 2839 (C–H_{Alk}), 1749 (C=O_{ester}), 1723 (CO–CH₂–CO), 1659, 1620 (CO–C=C–ОН), 1511, 1378, 1269, 1269, 1211, 1125, 1061, 1029, 953, 754. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 218 (28000), 279 (9000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.97–2.12 м (4H, CH₂), 2.32–2.55 м (4H, CH₂), 2.56–2.73 м (4H, CH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 5.49 с (1H, CH), 6.90–6.93 м (1H_{Ar}), 6.96 д (1H_{Ar}, J 8.7 Гц), 7.01–7.05 м (1H_{Ar}), 8.06 д. д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 8.88 д. д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 12.45 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.34 (2CH₂), 30.09 (CH), 33.14 (2CH₂), 33.67 (2CH₂), 55.84 (OCH₃), 111.46 (CH_{Ar}), 119.13 (CH_{Ar}), 122.20 (CH_{Ar}), 123.52 (2CH_{Py}), 150.86 (2CH_{Py}), 116.44, 130.96, 136.99, 139.44, 149.10, 163.47, 191.01, 192.38 (8C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 949 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: С 67.44; Н 5.51; N 2.96. $C_{26}H_{25}NO_7$. Вычислено, %: С 67.38; Н 5.44; N 3.02. M 463.48.

4-[Бис(2-гидрокси-6-оксогекс-1-ен-1-ил)метил]-2-метоксифенилизоникотинат (6б). Выход 71%, т. пл. 195–196°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3454, (ОН), 2942, 2876, 2836 (C–H_{Alk}), 1741 (C=O_{ester}), 1722 (CO–CH₂–CO), 1644, 1618 (CO–C=C–ОН), 1417, 1377, 1283, 1194, 1164, 1107, 1033, 955, 938, 756. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 259 (17000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.91–2.09 м (4H, CH₂), 2.34–2.51 м (4H, CH₂), 2.51–2.69 м (4H, CH₂), 3.73 с (3H, OCH₃), 5.47 с (1H, CH), 6.71–6.75 м (1H_{Ar}), 6.76–6.79 м (1H_{Ar}), 7.02 д (1H_{Ar}, J 8.2 Гц), 7.98 д. д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 8.83 д. д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 12.44 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.22 (2CH₂), 32.38 (CH), 33.14 (2CH₂), 33.66 (2CH₂), 56.10 (OCH₃), 112.39 (CH_{Ar}), 121.06 (CH_{Ar}), 123.61 (2CH_{Py}), 125.42 (CH_{Ar}), 150.85 (2CH_{Py}), 116.44, 136.97, 137.66, 137.71, 150.77, 163.39, 191.00, 192.29 (8C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 949 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: С 67.45; Н 5.58; N 2.91. $C_{26}H_{25}NO_7$. Вычислено, %: С 67.38; Н 5.44; N 3.02. M 463.48.

4-[Бис(2-гидрокси-6-оксогексен-1-ен-1-ил)-метил]-2-этоксифенилизоникотинат (6в). Выход 78%, т. пл. 162–163°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3454,

(ОН), 2941, 2873, 2835 (C–H_{Alk}), 1742 (C=O_{ester}), 1721 (CO–CH₂–CO), 1641, 1618 (CO–C=C–ОН), 1417, 1378, 1280, 1193, 1164, 1105, 1031, 945, 924, 755. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 259 (20000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.26 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 1.91–2.10 м (4H, 2CH₂), 2.33–2.50 м (4H, CH₂), 2.51–2.68 м (4H, CH₂), 3.96 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0 Гц), 5.46 с (1H, CH), 6.70–6.77 м (1H_{Ar}), 6.75–6.77 м (1H_{Ar}), 7.02 д (1H_{Ar}, J 8.3 Гц), 7.98 д. д (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 8.77–8.90 м (2H_{Py}, J 6.0, 1.5 Гц), 12.43 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.82 (CH₃), 20.34 (2CH₂), 33.06 (CH), 33.14 (2CH₂), 33.68 (2CH₂), 64.43 (OCH₂CH₃), 112.73 (CH_{Ar}), 119.10 (CH_{Ar}), 122.13 (2CH_{Py}), 123.47 (CH_{Ar}), 150.85 (2CH_{Py}), 116.47, 137.13, 137.53, 138.06, 150.02, 163.43, 190.97, 192.25 (8C_{четв}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 977 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: С 68.06; Н 5.84; N 2.81. $C_{27}H_{27}NO_7$. Вычислено, %: С 67.91; Н 5.70; N 2.93. M 477.51

2,2'-[(4-Гидрокси-3-метоксифенил)метиле]-бис(3-гидроксициклогекс-2-енон) (10в). Выход 75%, т. пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3427, (ОН), 3079, 3023 (C–H_{Ar}), 2949, 2880, 2836 (C–H_{Alk}), 1720 (CO–CH₂–CO), 1635, 1610, 1597 (CO–C=C–ОН), 1467, 1392, 1285, 1239, 1216, 1193, 1163, 1107, 1035, 956, 943, 823. Найдено, %: С 67.15; Н 6.26. $C_{20}H_{22}O_6$. Вычислено, %: С 67.03; Н 6.19. M 358.39.

Общая методика синтеза 1,8-диоксооктагидроксантиенов 1в, 4а–д, 7а–в, 11в. а. Смесь 1.5 моль соединения 1б, 3а–д, 6а–в, 10в и 90 мг сульфокатионита ФИБАН К-1 и 45 мл бензола кипятили с насадкой Дина–Старка 16–18 ч, затем отфильтровывали катионит, используя стеклянный пористый фильтр, растворитель упаривали. Продукт 1в, 4а–д, 7а–в, 11в очищали низкотемпературной кристаллизацией из смеси бензола с гексаном.

б. Смесь 1 ммоль соединения 2а–д, 2 ммоль 1,3-циклогександиона, 60 мг сульфокатионита ФИБАН К-1 и 45 мл бензола кипятили с насадкой Дина–Старка 24 ч, затем отфильтровывали катионит, используя стеклянный пористый фильтр, растворитель упаривали. Продукт (соединения 4а–д) очищали низкотемпературной кристаллизацией из смеси бензола с гексаном.

2-Метокси-4-(3,3,6,6-тетраметил-1,8-диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-фенилацетат (1в). Выход 92%, т. пл. 148–149°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2957, 2932, 2873 (C-H_{Alk}), 1759 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1660, 1622 (C=C-C=O), 1604, 1509 (C=C_{Ar}), 1420, 1369, 1359, 1271, 1220, 1199, 1165, 1140, 1124, 1033, 755. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.00 с (6H, CH_3), 1.09 с (6H, CH_3), 2.18–2.21 м (4H, CH_2), 2.24 с (3H, CH_3CO), 2.41–2.48 м (4H, 2CH_2), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.75 с (1H, CH), 6.68 д. д (1H_{Ar}, J 8.1, 1.9 Гц), 6.84 д (1H_{Ar}, J 8.2 Гц), 7.03 д (1H_{Ar}, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.84 (CH_3CO), 27.57 (2CH_3), 29.32 (2CH_3), 31.55 (CH), 41.00 (2CH_2), 50.86 (2CH_2), 56.00 (OCH_3), 113.73 (CH_{Ar}), 119.77 (CH_{Ar}), 122.28 (CH_{Ar}), 32.34, 115.59, 138.27, 142.95, 150.57, 162.60, 169.08, 196.46 ($8\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 (10.2) $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 71.52; H 7.11. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 71.21; H 6.90. M 438.51.

3-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4а). Выход 80%, т. пл. 184–185°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2953, 2875 (C-H_{Alk}), 1750 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1668, 1620 (C=C-C=O), 1607, 1586, 1482, 1397, 1357, 1198, 1175, 1131, 1073, 959, 685. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 227 (20000), 278 (9000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.83–1.98 м (4H, CH_2), 2.16–2.26 м (2H, CH_2), 2.26–2.35 м (2H, CH_2), 2.40–2.51 м (2H, CH_2), 2.51–2.61 м (2H, CH_2), 4.77 с (1H, CH), 6.92–6.97 м (1H_{Ar}), 7.19 т (1H_{Ar}, J 7.9 Гц), 7.24–7.29 м (1H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.36 (2CH_2), 27.28 (2CH_2), 31.63 (CH), 37.01 (2CH_2), 119.50 (CH_{Ar}), 120.73 (CH_{Ar}), 127.28 (CH_{Ar}), 129.10 (CH_{Ar}), 116.52, 126.35, 146.43, 150.26, 151.06, 153.97, 157.30, 164.33, 196.53 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1003 (100) $[\text{M} - \text{H} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 56.55; H 3.56; Cl 14.39; N 2.78; S 6.41. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 56.34; H 3.49; Cl 14.46; N 2.86; S 6.54. M 490.35.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)фенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4б). Выход 82%, т. пл. 247–248°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2964, 2900 (C-H_{Alk}), 1752 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1655, 1618 (C=C-C=O), 1599, 1500, 1400, 1382, 1360, 1351, 1199, 1174, 1133, 1075, 1016, 958,

839, 728. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 228 (24000), 277 (11000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.91–2.09 м (4H, CH_2), 2.25–2.44 м (4H, CH_2), 2.50–2.61 м (2H, CH_2), 2.61–2.71 м (2H, CH_2), 4.85 с (1H, CH), 7.00–7.16 м (2H_{Ar}), 7.31–7.39 м (2H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.39 (CH_2), 27.28 (CH_2), 31.22 (CH), 37.04 (CH_2), 120.95 (2CH_{Ar}), 129.69 (2CH_{Ar}), 116.74, 126.25, 142.76, 148.65, 151.02, 153.94, 157.54, 164.29, 196.58 ($9\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1003 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 56.58; H 3.52; Cl 14.39; N 2.75; S 6.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 56.34; H 3.49; Cl 14.46; N 2.86; S 6.54. M 490.35.

5-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-метоксифенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4в). Выход 82%, т. пл. 222–223°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2951, 2918, 2864, 2841 (C-H_{Alk}), 1751 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1664, 1619 (C=C-C=O), 1511, 1456, 1393, 1357, 1285, 1265, 1196, 1173, 1130, 1108, 1023, 960, 908, 806. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 222 (36000), 280 (12000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.93–2.07 м (4H, CH_2), 2.26–2.33 м (2H, CH_2), 2.33–2.40 м (2H, CH_2), 2.49–2.57 м (2H, CH_2), 2.58–2.66 м (2H, CH_2), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.79 с (1H, CH), 6.86 д (1H_{Ar}, J 8.5 Гц), 6.93 д (1H_{Ar}, J 2.2 Гц), 7.33 д. д (1H_{Ar}, J 8.4, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.36 (2CH_2), 27.24 (2CH_2), 30.82 (CH), 37.02 (2CH_2), 56.09 (OCH_3), 112.17 (CH_{Ar}), 121.67 (CH_{Ar}), 128.13 (CH_{Ar}), 116.71, 126.41, 137.37, 139.00, 149.41, 150.89, 153.85, 156.57, 164.13, 196.61 ($10\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1063 (100) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. Найдено, %: C 55.61; H 3.75; Cl 13.55; N 2.59; S 6.09. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 55.40; H 3.68; Cl 13.62; N 2.69; S 6.16. M 520.38.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-метоксифенил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (4г). Выход 88%, т. пл. 223–224°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2955, 2895, 2875, 2831 (C-H_{Alk}), 1753 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1672, 1655, 1620 (C=C-C=O), 1605, 1508, 1465, 1421, 1396, 1382, 1359, 1350, 1269, 1201, 1177, 1125, 1073, 1036, 965, 956, 763. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 227 (25000), 282 (11000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.91–2.10 м (4H, CH_2), 2.26–2.36 м (2H, CH_2), 2.36–2.46 м (2H, CH_2), 2.50–2.60 м (2H, CH_2), 2.61–2.70 м (2H, CH_2), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.85 с (1H, CH),

6.70 д. д ($1H_{Ar}$, J 8.2, 1.9 Гц), 6.99 д ($1H_{Ar}$, J 8.2 Гц), 7.17 д ($1H_{Ar}$, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.38 ($2CH_2$), 27.29 ($2CH_2$), 31.38 (CH), 37.05 ($2CH_2$), 56.12 (OCH_3), 114.11 (CH_{Ar}), 119.54 (CH_{Ar}), 122.07 (CH_{Ar}), 116.70, 126.34, 137.57, 143.94, 150.38, 150.84, 153.89, 157.09, 164.36, 196.60 ($10C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 1063 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: C 55.63; H 3.79; Cl 13.51; N 2.54; S 6.11. $C_{24}H_{19}Cl_2NO_6S$. Вычислено, %: C 55.40; H 3.68; Cl 13.62; N 2.69; S 6.16. M 520.38.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-этоксифенил-4,5-дихлор-изотиазол-3-карбоксилат (4д). Выход 83%, т. пл. 215–217°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2971, 2949, 2892 ($C-H_{Alk}$), 1737 ($C=O_{ester}$), 1675, 1653, 1621 ($C=C-C=O$), 1593, 1497, 1474, 1429, 1361, 1346, 1274, 1220, 1203, 1179, 1136, 1120, 1043, 960. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 227 (22000), 278 (10000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.32 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.93–2.09 м (4H, CH_2), 2.26–2.36 м (2H, CH_2), 2.38–2.45 м (2H, CH_2), 2.50–2.60 м (2H, CH_2), 2.60–2.69 м (2H, CH_2), 4.10 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 4.83 с (1H, CH), 6.69 д. д ($1H_{Ar}$, J 8.3, 1.9 Гц), 6.99 д ($1H_{Ar}$, J 8.2 Гц), 7.15 д ($1H_{Ar}$, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.80 (OCH_2CH_3), 20.40 ($2CH_2$), 27.29 ($2CH_2$), 31.37 (CH), 37.06 ($2CH_2$), 64.54 (OCH_2CH_3), 115.15 (CH_{Ar}), 119.46 (CH_{Ar}), 121.99 (CH_{Ar}), 116.73, 126.16, 137.87, 143.80, 149.67, 150.75, 154.16, 157.15, 164.32, 196.60 ($10C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 1091 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: C 56.31; H 4.03; Cl 13.15; N 2.54; S 5.89. $C_{25}H_{21}Cl_2NO_6S$. Вычислено, %: C 56.19; H 3.96; Cl 13.27; N 2.62; S 6.00. M 534.40.

5-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-метоксифенилизоникотинат (7а). Выход 85%, т. пл. 137–138°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2951, 2928, 2894, 2834 ($C-H_{Alk}$), 1747 ($C=O_{ester}$), 1665, 1619 ($C=C-C=O$), 1596, 1508, 1477, 1454, 1428, 1410, 1359, 1263, 1204, 1177, 1129, 1087, 961, 757, 693, 629. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 220 (26000), 281 (8000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.91–2.07 м (4H, CH_2), 2.23–2.44 м (4H, CH_2), 2.49–2.70 м (4H, CH_2), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.79 с (1H, CH), 6.87 д ($1H_{Ar}$, J 8.5 Гц), 7.00 д ($1H_{Ar}$, J 1.9 Гц), 7.23–7.28 м ($1H_{Ar}$), 7.97 д ($2H_{Py}$, J 5.6 Гц), 8.82 д ($2H_{Py}$, J 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц,

$CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.36 ($2CH_2$), 27.23 ($2CH_2$), 30.83 (CH), 37.02 ($2CH_2$), 55.98 (OCH_3), 112.18 (CH_{Ar}), 122.21 (CH_{Ar}), 123.51 ($2CH_{Py}$), 127.44 (CH_{Ar}), 150.75 ($2CH_{Py}$), 116.70, 137.03, 137.38, 139.25, 149.53, 163.02, 164.16, 196.65 ($8C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 913 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: C 70.19; H 5.28; N 3.06. $C_{26}H_{23}NO_6$. Вычислено, %: C 70.10; H 5.20; N 3.14. M 445.46.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-метоксифенилизоникотинат (7б). Выход 91%, т. пл. 244–245°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2950, 2876, 2833 ($C-H_{Alk}$), 1748 ($C=O_{ester}$), 1675, 1657, 1621 ($C=C-C=O$), 1604, 1508, 1465, 1422, 1406, 1361, 1270, 1198, 1178, 1127, 1062, 1031, 957, 763, 752, 701, 674, 636. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 215 (31000), 284 (9000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.92–2.11 м (4H, CH_2), 2.26–2.46 м (4H, CH_2), 2.50–2.71 м (4H, CH_2), 3.82 с (3H, OCH_3), 4.85 с (1H, CH), 6.71 д. д ($1H_{Ar}$, J 8.1, 2.0 Гц), 6.97 д ($1H_{Ar}$, J 8.2 Гц), 7.18 д ($1H_{Ar}$, J 1.8 Гц), 7.96 д. д ($2H_{Py}$, J 6.0, 1.5 Гц), 8.80 д. д ($2H_{Py}$, J 6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 20.40 ($2CH_2$), 27.30 ($2CH_2$), 31.45 (CH), 37.07 ($2CH_2$), 56.06 (OCH_3), 114.14 (CH_{Ar}), 119.59 (CH_{Ar}), 122.14 (CH_{Ar}), 123.50 ($2CH_{Py}$), 150.81 ($2CH_{Py}$), 116.73, 136.99, 137.97, 143.78, 150.48, 163.44, 164.35, 196.65 ($8C_{четв}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 913 (100) $[2M + Na]^+$. Найдено, %: C 70.28; H 5.32; N 3.05. $C_{26}H_{23}NO_6$. Вычислено, %: C 70.10; H 5.20; N 3.14. M 445.46.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1H-ксантен-9-ил)-2-этоксифенилизоникотинат (7в). Выход 88%, т. пл. 170–171°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2954, 2891, 2868 ($C-H_{Alk}$), 1744 ($C=O_{ester}$), 1672, 1620 ($C=C-C=O$), 1604, 1508, 1476, 1412, 1379, 1358, 1275, 1198, 1178, 1116, 1062, 1042, 957, 756, 703, 674, 633. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 218 (27000), 285 (9000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 1.25 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 1.91–2.09 м (4H, CH_2), 2.22–2.44 м (4H, $2CH_2$), 2.49–2.68 м (4H, CH_2), 4.06 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.0 Гц), 4.82 с (1H, CH), 6.70 д. д ($1H_{Ar}$, J 8.2, 2.0 Гц), 6.95 д ($1H_{Ar}$, J 8.2 Гц), 7.13 д ($1H_{Ar}$, J 2.0 Гц), 7.93 д ($2H_{Py}$, J 5.7 Гц), 8.72–8.87 м ($2H_{Py}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.72 (OCH_2CH_3), 20.34 ($2CH_2$), 27.23 ($2CH_2$), 31.37 (CH), 37.01 ($2CH_2$), 64.42 (OCH_2CH_3), 115.12 (CH_{Ar}), 119.50 (CH_{Ar}), 121.98 ($2CH_{Py}$), 123.36 (CH_{Ar}), 150.75

(2CH_{py}), 116.66, 137.07, 138.24, 143.58, 149.70, 163.42, 164.27, 196.57 (8C_{четв}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 941 (100) [2*M* + Na]⁺. Найдено, %: С 70.71; Н 5.55; N 2.94. C₂₇H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 70.58; Н 5.48; N 3.05. *M* 459.49.

9-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-3,4,5,6,7,9-гексагидро-1*H*-ксантен-1,8(2*H*)-дион (11*в*). Выход 84%, т. пл. 238–239°C. ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3314 (ОН), 2952, 2926, 2841 (C–H_{Alk}), 1677, 1664, 1644, 1618 (CO–C=C–ОН), 1600, 1511, 1466, 1453, 1434, 1360, 1274, 1231, 1205, 1173, 1119, 1040, 957, 906, 850, 807, 729. Найдено, %: С 70.68; Н 6.04. C₂₀H₂₀O₅. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92. *M* 340.37.

Общая методика синтеза метилиодидов 8*a*–*в*. Смесь из 1 ммоль 1,8-диоксооктагидро-ксантена 7*a*–*в*, 30 мл безводного дихлорметана, предварительно выдержанного 1 сут над CaCl₂ (с целью удаления 0.5% этанола, используемого для стабилизации дихлорметана) и 0.7 г (5 ммоль) безводного иодметана выдерживали 5 сут в темноте. После удаления растворителей и вакуумирования получали целевые продукты.

4-{[5-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-2-метоксифенокси]карбонил}-1-метилпиридин-1-ия иодид (8*a*). Выход 93%, т. пл. 174–175°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2950, 2930, 2872, 2833 (C–H_{Alk}), 1754 (C=O_{ester}), 1659, 1616 (C=C–C=O), 1578, 1508, 1457, 1428, 1359, 1270, 1204, 1173, 1130, 1089, 957, 757, 674. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), *δ*, м. д.: 1.79–2.03 м (4*H*, CH₂), 2.22–2.38 м (4*H*, CH₂), 2.55–2.73 м (4*H*, CH₂), 3.72 с (3*H*, OCH₃), 4.49 с (3*H*, CH₃N), 4.57 с (1*H*, CH), 7.07 д (1*H*_{Ar}, *J* 8.6 Гц), 7.12 д. д (1*H*_{Ar}, *J* 8.6, 2.1 Гц), 7.17 д (1*H*_{Ar}, *J* 2.1 Гц), 8.68 д (2*H*_{py}, *J* 6.7 Гц), 9.26 д (2*H*_{py}, *J* 6.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), *δ*_C, м. д.: 20.44 (2CH₂), 27.06 (2CH₂), 30.63 (CH), 36.97 (2CH₂), 49.18 (CH₃N), 56.53 (OCH₃), 113.19 (CH_{Ar}), 122.59 (CH_{Ar}), 127.59 (CH_{Ar}), 127.86 (2CH_{py}), 147.85 (2CH_{py}), 116.39, 137.99, 138.58, 142.99, 149.16, 160.80, 165.48, 196.95 (8 C_{четв}). Найдено, %: С 55.42; Н 4.51; I 21.39; N 2.24. C₂₇H₂₆INO₆. Вычислено, %: С 55.21; Н 4.46; I 21.60; N 2.38. *M* 587.40.

4-{[4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-2-метоксифенокси]карбонил}-1-метилпиридин-1-ия иодид (8*б*). Выход

91%, т. пл. 154–155°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2937, 2867 (C–H_{Alk}), 1754 (C=O_{ester}), 1658, 1617 (C=C–C=O), 1603, 1505, 1459, 1419, 1358, 1275, 1200, 1173, 1121, 1092, 957, 756, 676. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), *δ*, м. д.: 1.80–2.05 м (4*H*, CH₂), 2.24–2.37 м (4*H*, CH₂), 2.57–2.77 м (4*H*, CH₂), 3.75 с (3*H*, OCH₃), 4.48 с (3*H*, CH₃N), 4.65 с (1*H*, CH), 6.83 д. д (1*H*_{Ar}, *J* 8.3, 1.9 Гц), 7.03 д (1*H*_{Ar}, *J* 1.9 Гц), 7.19 д (1*H*_{Ar}, *J* 8.3 Гц), 8.64 д (2*H*_{py}, *J* 6.7 Гц), 9.24 д (2*H*_{py}, *J* 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), *δ*_C, м. д.: 20.43 (2CH₂), 27.07 (2CH₂), 31.41 (CH), 36.98 (2CH₂), 49.19 (CH₃N), 56.42 (OCH₃), 113.48 (CH_{Ar}), 120.52 (CH_{Ar}), 122.64 (CH_{Ar}), 127.83 (2CH_{py}), 147.93 (2CH_{py}), 115.66, 137.50, 142.86, 144.97, 150.18, 161.04, 165.77, 197.06 (8C_{четв}). Найдено, %: С 55.39; Н 4.58; I 21.49; N 2.25. C₂₇H₂₆INO₆. Вычислено, %: С 55.21; Н 4.46; I 21.60; N 2.38. *M* 587.40.

4-{[4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1*H*-ксантен-9-ил)-2-этоксифенокси]карбонил}-1-метилпиридин-1-ия иодид (8*в*). Выход 92%, т. пл. 139–140°C (разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2975, 2935, 2867 (C–H_{Alk}), 1755 (C=O_{ester}), 1658, 1620 (C=C–C=O), 1601, 1506, 1430, 1358, 1275, 1200, 1172, 1118, 1092, 1037, 957, 755, 674. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), *δ*, м. д.: 1.19 т (3*H*, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.82–2.03 м (4*H*, CH₂), 2.25–2.39 м (4*H*, CH₂), 2.56–2.76 м (4*H*, CH₂), 4.02 к (2*H*, OCH₂CH₃, *J* 7.0 Гц), 4.47 с (3*H*, CH₃N), 4.63 с (1*H*, CH), 6.81 д. д (1*H*_{Ar}, *J* 8.2, 1.9 Гц), 7.01 д (1*H*_{Ar}, *J* 1.8 Гц), 7.18 д (1*H*_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 8.64 д (2*H*_{py}, *J* 6.7 Гц), 9.24 д (2*H*_{py}, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), *δ*_C, м. д.: 14.96 (OCH₂CH₃), 20.45 (2CH₂), 27.07 (2CH₂), 31.42 (CH), 36.98 (2CH₂), 49.18 (CH₃N), 64.63 (OCH₂CH₃), 114.64 (CH_{Ar}), 120.50 (CH_{Ar}), 122.54 (CH_{Ar}), 127.72 (2CH_{py}), 147.98 (2CH_{py}), 115.67, 137.88, 142.96, 144.86, 149.31, 161.10, 165.73, 197.04 (8C_{четв}). Найдено, %: С 56.08; Н 4.78; I 20.97; N 2.25. C₂₈H₂₈INO₆. Вычислено, %: С 55.92; Н 4.69; I 21.10; N 2.33. *M* 601.43.

Общая методика синтеза 1,8-диоксооктагидроксантенов 13*a*, б. а. К смеси 1 моль ксантенилзамещенного фенола 11*a* и 0.001 моль триэтиламина в 50 мл абсолютного диэтилового эфира при перемешивании добавляли 1.1 моля хлорангидрида 5-арилизоксазол-3-карбоновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 ч и оставляли на 15 ч при комнатной температуре.

Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром, водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и снова водой, сушили на воздухе до постоянной массы.

б. Смесь 1 ммоль соединения **9а**, **б**, 2 ммоль 1,3-циклогександиона, 60 мг сульфокатионита ФИБАН К-1 и 45 мл бензола кипятили с насадкой Дина-Старка 24 ч, затем отфильтровывали катионит, используя стеклянный пористый фильтр, растворитель упаривали. Продукт очищали низкотемпературной кристаллизацией из смеси бензола с гексаном.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-ксантен-9-ил)-2-метоксифенил-5-фенил-изоксазол-3-карбоксилат (13а). Выход 81%, т. пл. 205–206°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3129 (CH_{isox}), 2947, 2926 (C-H_{Alk}), 1759 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1665, 1622 (C=C-C=O), 1606, 1510 (C=C_{Ar}), 1448, 1358, 1277, 1223, 1175, 1129, 1034, 991, 955, 764, 683. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 228 (25000), 278 (19000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.95–2.12 м (4Н, CH_2), 2.28–2.39 м (2Н, CH_2), 2.39–2.48 м (2Н, CH_2), 2.52–2.62 м (2Н, CH_2), 2.62–2.71 м (2Н, CH_2), 3.85 с (3Н, OMe), 4.88 с (1Н, CH), 6.71 д. д (1Н_{Ar}, J 8.2, 1.9 Гц), 7.02 д (1Н_{Ar}, J 8.0 Гц), 7.19 д (1Н_{Ar}, J 1.8 Гц), 7.46–7.54 м (3Н_{Ar}), 7.81–7.85 м (2Н_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.40 (2CH_2), 27.31 (2CH_2), 31.39 (CH), 37.08 (2CH_2), 56.12 (OCH_3), 100.55 (CH_{isox}), 114.17 (CH_{Ar}), 119.55 (CH_{Ar}), 122.12 (CH_{Ar}), 126.11 (2CH_{Ar}), 129.31 (2CH_{Ar}), 131.00 (CH_{Ar}), 116.73, 126.77, 137.59, 143.94, 150.46, 156.56, 157.97, 164.41, 172.05, 196.66 ($10\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1045 (100) [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: С 70.59; Н 5.07; N 2.65. $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 70.44; Н 4.93; N 2.74. M 511.53.

4-(1,8-Диоксо-2,3,4,5,6,7,8,9-октагидро-1Н-ксантен-9-ил)-2-метоксифенил 5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксилат (13б). Выход 85%, т. пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3115 (CH_{isox}), 2943, 2925, 2868 (C-H_{Alk}), 1765 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1661, 1622 (C=C-C=O), 1604, 1512, 1448, 1359, 1277, 1227, 1175, 1134, 1034, 988, 957, 857, 832, 803, 727, 637. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 282 (26000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 1.95–2.11 м (4Н, CH_2), 2.28–2.37 м (2Н, CH_2), 2.38–2.48 м (2Н, CH_2), 2.41 с (3Н, CH_3), 2.51–2.61 м (2Н, CH_2), 2.61–2.71 м (2Н,

CH_2), 3.84 с (3Н, OCH_3), 4.87 с (1Н, CH), 6.71 д. д (1Н_{Ar}, J 8.2, 1.8 Гц), 6.96 с (1Н_{isox}), 7.01 д (1Н_{Ar}, J 8.2 Гц), 7.18 д (1Н_{Ar}, J 1.7 Гц), 7.29 д (1Н_{Ar}, J 8.1 Гц), 7.70 д (1Н_{Ar}, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 20.38 (2CH_2), 21.66 (CH_3), 27.29 (2CH_2), 31.36 (CH), 37.06 (2CH_2), 56.10 (OCH_3), 99.93 (CH_{isox}), 114.14 (CH_{Ar}), 119.54 (CH_{Ar}), 122.12 (CH_{Ar}), 126.03 (2CH_{Ar}), 129.97 (2CH_{Ar}), 116.71, 124.06, 137.58, 141.42, 143.89, 150.45, 156.48, 158.03, 164.41, 172.23, 196.66 ($11\text{C}_{\text{четв}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1073 (100) [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. Найдено, %: 70.99; Н 5.28; N 2.55. $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 70.85; Н 5.18; N 2.67. M 525.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0803-8623>

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3868-1871>

Алексеева Ксения Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6414-7122>

Меньшикова Дарья Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8642-1209>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (гранты X23РНФ-051 и X22-038).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maia M., Resende D.I.S.P., Durães F., Pinto M.M.M., Sousa E. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 210. N 113085. doi 10.1016/j.ejmech.2020.113085
2. Ghahsare A.G., Nazifi Z.S., Nazifi S.M.R. // Curr. Org. Synth. 2019. Vol. 16. N 8. P. 1071. doi 10.2174/1570179416666191017094908
3. Al-Kadhemy M.F.H., Abbas K.N., Abdalmuhdi W.B. // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering.

2020. Vol. 928. P. 072126. doi 10.1088/1757-899X/928/7/072126
4. Ebaston T.M., Nakonechny F., Talalai E., Gellerman G., Patsenker L. // *Dyes Pigm.* 2021. Vol. 184. N 108854. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108854
5. Wang L.G., Munhenzva I., Sibrian-Vazquez M., Escobedo J.O., Kitts C.H., Fronczek F.R., Strongin R.M. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. N 5. P. 2585. doi 10.1021/acs.joc.8b03030
6. Burange A.S., Gadam K.G., Tugaonkar P.S., Thakur S.D., Soni R.K., Khan R.R., Tai M.S., Gopinath C.S. // *Environ. Chem. Lett.* 2021. Vol. 19. N 4. P. 3283. doi 10.1007/s10311-021-01223-w
7. Shirini F., Abedini M., Akbari-Dadamahaleh S., Rahmaninia A. // *J. Iran. Chem. Soc.* 2013. Vol. 11. N 3. P. 791. doi 10.1007/s13738-013-0353-y
8. Sunkara J. R., Botsa S. M. // *Curr. Catal.* 2020. Vol. 9. N 1. P. 72. doi 10.2174/2211544708666191112120505
9. Soleimani E., Khodaei M.M., Kal-Koshvandi A.T. // *Chin. Chem. Lett.* 2011. Vol. 22. N 8. P. 927. doi 10.1016/j.cclet.2011.01.012
10. Nasser M.A., Kazemnejadi M., Mahmoudi B., Assadzadeh F., Alavi S.A., Allahresani A. // *J. Nanopart. Res.* 2019. Vol. 21. N 10. P. 214. doi 10.1007/s11051-019-4643-x
11. Babu G.N., Belay W., Endale T. // *Cogent Chem.* 2019. Vol. 5. N 1. P. 1708160. doi 10.1080/23312009.2019.1708160
12. Kuarm B.S., Madhav J.V., Laxmi S.V., Rajitha B., Reddy Y.T., Reddy P.N., Crooks P.A. // *Synth. Commun.* 2011. Vol. 41. N 12. P. 1719. doi 10.1080/00397911.2010.492076
13. Sheikh S., Nasser M. A., Chahkandi M., Allahresani A., Reiser O. // *J. Hazard. Mater.* 2020. Vol. 400. P. 122985. doi 10.1016/j.jhazmat.2020.122985
14. Nandi M., Mondal J., Sarkar K., Yamauchi Y., Bhaumik A. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. N 23. P. 6677. doi 10.1039/C1CC11007A
15. Saravanamurugan S., Sujandi, Prasetyanto E.A., Park S.-E. // *Micropor. Mesopor. Mater.* 2008. Vol. 112. N 1–3. P. 97. doi 10.1016/j.micromeso.2007.09.013
16. Sadati Sorkhi S.E., Hashemi M.M., Ezabadi A. // *Res. Chem. Intermed.* 2020. Vol. 46. N 4. P. 2229. doi 10.1007/s11164-020-04089-9
17. Ghafuri H., Yaghoubi S., Zand H.R.E. // *Appl. Organomet. Chem.* 2019. Vol. 33. N 10. P. e5149. doi 10.1002/aoc.5149
18. Khurana J.M., Magoo D. // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. N 33. P. 4777. doi 10.1016/j.tetlet.2009.06.029
19. Yoshioka E., Kohtani S., Miyabe H. // *Angew. Chem. Int. Ed.* Vol. 50. N 29. P. 6638. doi 10.1002/anie.201102088
20. Halimehjani A. Z., Barati V. // *ChemistrySelect.* 2018. Vol. 3. N 11. P. 3024. doi 10.1002/slct.201800060
21. Prasad D., Preetam A., Nath M. // *C. R. Chim.* 2013. Vol. 16. N 12. P. 1153. doi 10.1016/j.crci.2013.05.011
22. Zhang P., Yu Y., Zhang Z. // *Synth. Commun.* 2008. Vol. 38. N 24. P. 4474. doi 10.1080/00397910802369604
23. Nazari S., Keshavarz M., Karami B., Irvani N., Vafae-Nezhad M. // *Chin. Chem. Lett.* 2014. Vol. 25. N 2. P. 317. doi 10.1016/j.cclet.2013.12.011
24. Sadjadi S., Koohesterani F., Heravi M. M. // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. N 1. P. 19666. doi 10.1038/s41598-020-76795-8
25. Sadjadi S., Ghoreyshi Kahangi F., Dorraj M., Heravi M.M. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. N 2. P. 241. doi 10.3390/molecules25020241
26. Al-Majid A.M., Islam M.S., Barakat A., Al-Qahtani N.J., Yousuf S., Iqbal Choudhary M. // *Arab. J. Chem.* 2017. Vol. 10. N 2. P. 185. doi 10.1016/j.arabj.2014.04.008
27. Zabihzadeh M., Shirini F., Tajik H., Daneshvar N. // *Polycycl. Aromat. Compd.* 2021. Vol. 41. N 9. P. 1972. doi 10.1080/10406638.2019.1708419
28. Azizi N., Dezfooli S., Hashemi M.M. // *C. R. Chim.* 2013. Vol. 16. N 11. P. 997
29. Maleki B., Raei M., Alinezhad H., Tayeb R., Sedrpoushan A. // *Org. Prep. Proced. Int.* 2018. Vol. 50. N 3. P. 288. doi 10.1080/00304948.2018.1462055
30. Поликарпов А.П., Шункевич А.А., Грачек В.И., Медяк Г.В. // *Рос. хим. ж.* 2015. Т. 59. № 3. С. 102.
31. Дукусар Е.А., Поткин В.И., Козло Н.Г., Павлюченкова А.С., Мурашова М.Ю., Петкевич С.К., Клецков А.В., Поликарпов А.П., Огородникова М.М., Золотарь Р.М., Чепик О.П. // *ЖОрХ.* 2013. Т. 49. № 2. С. 243; Dikuser E.A., Potkin V.I., Kozlov N.G., Pavlyuchenkova A.S., Murashova M.Yu., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Polikarpov A.P., Ogorodnikova M.M., Zolotar' R.M., Chepik O.P. // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 2. P. 233. doi 10.1134/s1070428013020103
32. Sowmiah S., Esperança J.M.S.S., Rebelo L.P.N., Afonso C.A.M. // *Org. Chem. Front.* 2018. Vol. 5. N 3. P. 453. doi 10.1039/C7QO00836H
33. Акишина Е.А., Казак Д.В., Дукусар Е.А. // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук.* 2020. Т. 56. № 3. С. 301. doi 10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310
34. Поткин В.И., Петкевич С.К., Клецков А.В., Дукусар Е.А., Зубенко Ю.С., Жуковская Н.А., Казбанов В.В., Пашкевич С.Г. // *ЖОрХ.* 2013. Т. 49. № 10. С. 1543. Potkin V. I., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Dikuser E.A., Zubenko Y.S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V.V., Pashkevich S.G. // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 10. P. 1523. doi 10.1134/s1070428013100205

Catalytic Synthesis of 1,2-Azole and Pyridine Derivatives of 1,8-Dioxooctahydroxanthenes Using FIBAN K-1 Fibrous Sulfonic Cation Exchanger

E. A. Akishina^{a,*}, E. A. Dikushar^a, A. P. Polikarpov^a, K. A. Alekseeva^b,
D. I. Menshikova^b, P. V. Kurman^c, and V. I. Potkin^a

^a *Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus*

^b *Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia*

^c *Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 2220141 Belarus*

*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Received January 23, 2023; revised February 21, 2023; accepted February 26, 2023

Arylmethylenebis(3-hydroxy-2-cyclohexen-1-ones) were obtained by condensation of 1,2-azole- and pyridine-substituted aromatic aldehydes of the vanillin series with 1,3-cyclohexanedione in methanol in the presence of trimethylamine. Catalytic cyclization using fibrous sulfocationite FIBAN K-1 gave corresponding 1,8-dioxooctahydroxanthenes.

Keywords: xanthenes, catalysis, sulfonic cation exchanger, isoxazole, isothiazole, pyridine, esters

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНОВ С ФРАГМЕНТОМ ПИРИДИН-2,4(1*H*,3*H*)-ДИОНА

© 2023 г. Т. С. Хлебникова^{1,*}, Д. Б. Рубинов¹, А. В. Барановский¹, Ф. А. Лахвич¹,
Ф. С. Пашковский¹, Т. В. Чукарина¹, С. Э. Огурцова¹

¹ Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
ул. Академика Купревича 5/2, Минск, 220084 Беларусь
*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Поступило в редакцию 1 ноября 2022 г.
После доработки 30 ноября 2022 г.
Принято к печати 1 декабря 2022 г.

Конденсацией 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с ароматическими альдегидами в пиридине в присутствии каталитического количества пиперидина и уксусной кислоты синтезированы новые гетероциклические аналоги халконов, содержащие фрагмент пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии. Изучена цитотоксическая активность ряда полученных соединений *in vitro* в отношении клеточных линий карциномы молочной железы человека (MCF-7) и карциномы печени человека (Hep G2).

Ключевые слова: халконы, гетероаналоги халконов, пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы, 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы, цитотоксическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23030034, **EDN:** OCSQBR

Халконы, соединения класса флавоноидов, относятся к важной группе вторичных метаболитов, которые широко распространены в растительном мире [1] и привлекают внимание из-за их разнообразных фармакологических свойств [2–4]. Халконы, как α,β-ненасыщенные кетоны, представляют интерес в качестве ценных синтетических интермедиатов для получения малодоступных производных других классов соединений. Структура халкона рассматривается как одна из привлекательных структур в медицинской химии [5]. Азотсодержащие аналоги халконов обладают противоопухолевой, антибактериальной, противовоспалительной активностью и другими видами биоактивности [6]. Производные пиридин-2(1*H*)-онов и пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов широко используются в синтезе природных [7, 8] и биологически активных соединений [9–11]. Фрагмент 2-ацилпиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионов является частью хими-

ческой структуры тенеллина [12], бассианина [13], милитарина [14] и других природных алкалоидных пигментов, обладающих фунгицидной, антибиотической, противоопухолевой, противовирусной активностью. Аналоги халконов с фрагментом пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в литературе не описаны (схема 1).

Цель работы – синтез новых гетероаналогов халконов, содержащих фрагмент пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в кольце А структуры халкона.

Для получения халконов предложен ряд синтетических подходов [3, 4]. Наиболее используемым методом синтеза из них является конденсация Кляйзена–Шмидта замещенных ацетофенонов и ароматических альдегидов в присутствии различных катализаторов. В данном исследовании предложен и реализован метод синтеза нового класса гетерохалконов с использованием 3-ацетилпири-

Схема 1.

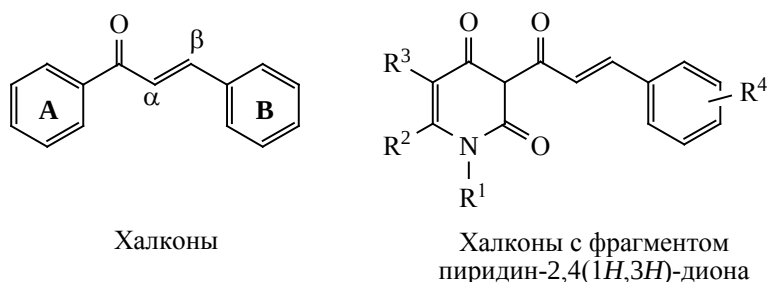
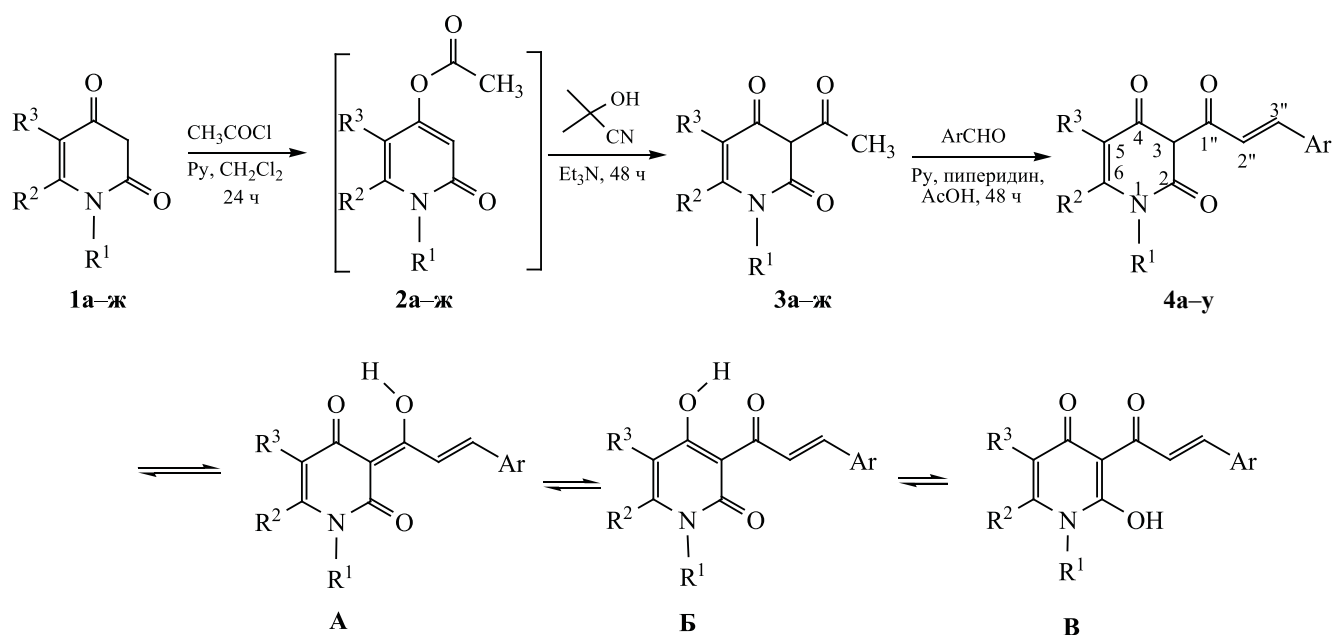


Схема 2.



$R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$ (**a**); $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{H}$ (**б**); $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ (**в**); $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, $R^3 = \text{H}$ (**г**); $R^1 = 4\text{-MeO C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$ (**д**); $R^1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$ (**е**); $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = 4\text{-MeO C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$ (**ж**).

дин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов в качестве ключевых интермедиатов (схема 2).

Начальная стадия получения гетерохалконов с фрагментом пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона включала синтез 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов. Описан ряд схем синтеза циклических β-трикетон-ов [15, 16]. 3-Ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы синтезированы путем разработанного нами одно-реакторного метода синтеза. Реакция включала

О-ацилирование пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **1a–ж** хлористым ацетилем в присутствии пиридина в хлористом метиле с последующей О/С-изомеризацией полученных *in situ* 4-ацетокси-1,2-дигидропиридин-2(1*H*)-онов **2a–ж** под действием ацетонциангидрина и триэтиламина. Выход 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов **3a–ж** составил 79–89%. Путем альдольной конденсации трикетон-ов **3a–ж** с замещенными бензальдегидами в пи-

Таблица 1. Выходы синтезированных гетероаналогов халконов **4a–y**

№	R ¹	R ²	R ³	Ar	Выход, %
4a	C ₂ H ₅ O	Me	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	53
4б	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	50
4в	C ₂ H ₅ O	Et	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	51
4г	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	56
4д	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	4-MeO-C ₆ H ₄	58
4е	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	54
4ж	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	49
4з	C ₂ H ₅ O	Et	H	4-COOH-C ₆ H ₄	48
4и	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	4-COOH-C ₆ H ₄	56
4к	C ₃ H ₇	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	55
4л	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	4-COOH-C ₆ H ₄	45
4м	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-COOH-C ₆ H ₄	45
4н	C ₂ H ₅ O	4-MeO-C ₆ H ₄	H	Бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил	49
4о	C ₂ H ₅ O	Me	CH ₂ =CHCH ₂	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	57
4п	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-F-C ₆ H ₄	48
4р	C ₂ H ₅ O	Me	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	55
4с	C ₂ H ₅ O	Me	H	4-MeO-C ₆ H ₄	52
4т	C ₂ H ₅ O	Et	H	4-MeO-C ₆ H ₄	46
4у	C ₂ H ₅ O	Et	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	60

ридине в присутствии каталитического количества пиперидина и уксусной кислоты синтезированы целевые гетерохалконы **4a–y** с выходом 45–60% (табл. 1).

Структура и состав синтезированных пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионовых производных халконов **4a–y** подтверждена методами спектроскопии ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H наряду со всеми необходимыми резонансными сигналами протонов метильных, метиленовых групп и ароматических протонов наблюдаются характеристичные сигналы α- и β-винильных протонов боковой цепи в виде дублетов при δ 7.77–7.88 и 8.41–8.57 м. д. с КССВ 15.6–15.9 Гц, что указывает на *E*-конфигурацию для соединений **4a–y**. Для соединений **4a–в**, **4д–з**, **4к–н**, **4п–у** имеется сигнал в виде синглета винильного протона пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионового цикла в диапазоне δ 5.55–6.20 м. д. В области слабого поля (порядка δ 15.87–17.15 м. д.) обнаружен сигнал енольного протона в виде синглета, что служит доказательством сильной внутримолекулярной водородной связи. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–y**

наблюдались сигналы в области 192.65–193.68 м. д. (углерода карбонильной группы ацильной цепи C^{1'}), 173.88–176.65 м. д. (углерода енолизированной карбонильной группы C⁴), 157.48–161.90 м. д. (углерода карбонильной группы цикла C²). В соответствии с данными спектроскопии, синтезированные 3-циннамоилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **4a–y** полностью енолизированы, что установлено и для других циклических β-трикетонов [17]. Наличие β-трикарбонильной группировки в соединениях **4a–y** предполагает возможность установления кето-енольного равновесия в указанных соединениях, а также образования *экзо-/эндо*-енольных таутомеров А–В, отличающихся положением сопряженно-хелатированной системы с прочной внутримолекулярной связью и сопряженного карбонила. С целью установления направления енолизации, т.е. установления, какая из карбонильных групп (эндо- или экзоциклическая) енолизована, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C, выполнены двумерные ЯМР эксперименты для (*E*)-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (**4р**). В результате проведенных экспериментов

найденно, что протон енолизированного карбонила имеет интенсивные кросс-пики в спектре НМВС с ядрами углерода при C^3 , C^4 , C^5 и C^6 . С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что енолизация наблюдается для карбонильной группы, находящейся в циклической части молекулы, т.е. в форме Б. Полученные результаты находятся в соответствии с данными, описанными для родственных β -трикетонных систем [18, 19].

Цитотоксическую активность 10 синтезированных аналогов халконов **4а**, **4д**, **4и**, **4м**, **4о–4у** оценивали *in vitro* в отношении клеточных линий Нер G2 (карцинома печени человека) и MCF-7 (карцинома молочной железы человека) с использованием колориметрического МТТ-теста. Умеренную цитотоксическую активность проявили соединения **4и**, **4с**, **4п** и **4р**. Максимальное ингибирование опухолевых клеток линии Нер G2 соединениями **4и**, **4с**, **4п** и **4р** в концентрации 100 мкМ. составило 42–68%, а в отношении опухолевых клеток линии MCF-7 составило 35–53%. Более чувствительной к действию исследуемых соединений оказалась клеточная линия Нер G2 по сравнению с клетками линии MCF-7. Наиболее выраженное цитотоксическое действие по отношению к обоим линиям опухолевых клеток Нер G2 и MCF-7 проявил (*E*)-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**4р**) в концентрации 100 мкМ. с ингибированием указанных клеток, равным 67.25 ± 7.87 и $52.80 \pm 2.01\%$ соответственно. Соединения **4а**, **4д**, **4м**, **4о**, **4т–4у** проявили незначительный цитотоксический эффект в отношении к обоим линиям опухолевых клеток.

Таким образом, осуществлен синтез ранее неизвестных аналогов гетерохалконов, содержащих фрагмент пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-диона в кольце А структуры халкона, с использованием в качестве ключевых интермедиатов 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диононов. Результаты проведенных биоиспытаний свидетельствует о перспективности дальнейшего поиска соединений, обладающих цитотоксической активностью, в данном ряду аналогов халконов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C получали на спектрометре AVANCE 500 Bruker-Biospin с рабочими

частотами 500.13, 125.77 МГц для ядер ^1H , ^{13}C соответственно с использованием 5-мм датчика (ВВО) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал растворителя (CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$). Корреляционные спектры (HSQC, COSY, НМВС, NOESY) регистрировали и обрабатывали с использованием стандартного программного обеспечения фирмы «Bruker-Biospin». ИК спектры записывали на спектрометре PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR в таблетках КВг. Температуры плавления определяли на блоке Boetius. Элементный анализ выполняли на СННС-О анализаторе Eurovector EA3000. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV–254 (этилацетат–петролейный эфир).

Пиридин-2,4-(1*H*,3*H*)-дионы **1а–ж** синтезированы по методике [20]. Соединения **1а**, **б**, **г** [21], **1д**, **е** [20] описаны в литературе.

5-Аллил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1в). Выход 78%, бесцветные кристаллы, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1620, 1560. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.28 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.15 д (2H, CHCH_2 , *J* 5.8), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 4.91–4.98 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.77 с (1H, CH_3), 5.76–5.85 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 10.53 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 13.00, 13.96, 28.80, 71.07, 97.44, 106.85, 114.42, 135.84, 143.45, 159.19, 164.20. Найдено, %: С 63.22; Н 7.15; N 6.56. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.23; N 6.69.

6-(4-Метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (1ж). Выход 69%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1620, 1560. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.78 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.0), 3.82 с (3H, OCH_3), 5.68 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, *J* 3.0), 5.77 д (1H, $\text{C}=\text{CH}$, *J* 3.0), 7.02 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 7.50 д (2H, H_{Ar} , *J* 8.7), 10.69 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 12.68, 55.11, 70.86, 98.17, 99.41, 113.42, 124.09, 130.26, 147.77, 159.14, 159.98, 164.73. Найдено, %: С 64.31; Н 5.85; N 5.44. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.79; N 5.36.

Общая методика синтеза 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов 3а–ж. К перемешиваемому раствору 0.1 моль дикетона 1а–ж в 150 мл хлористого метилена прибавляли 0.13 моль (10.5 мл) пиридина с последующим прибавлением по каплям 0.11 моль (7.8 мл) хлористого ацетила. После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре к смеси прибавляли 0.30 моль (42.0 мл) триэтиламина и 0.01 моль (1.0 мл) ацетонциангидрина. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 25–30°C и затем подкисляли 10%-ной соляной кислотой до pH 5. Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой, сушили (безводный MgSO_4), пропускали через тонкий слой силикагеля (5–40 меш) и удаляли растворитель под вакуумом. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат-гексан, получая целевые соединения 3а–ж с выходом 79–89%.

3-Ацетил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3а). Выход 87%, бесцветные кристаллы, т. пл. 95–97°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670, 1615, 1565. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 т (3*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.38 с (3*H*, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.73 с (3*H*, COCH_3), 4.25 к (2*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.73 с (1*H*, $\text{C}=\text{CH}$), 15.47 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.16, 17.94, 31.34, 72.29, 98.64, 106.68, 152.96, 159.25, 174.39, 205.38. Найдено, %: С 56.92; Н 6.15; N 6.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 56.87; Н 6.20; N 6.63.

3-Ацетил-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3б). Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 103–105°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1665, 1610, 1575. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 т (3*H*, CH_3CH_2 , *J* 7.5), 1.41 т (3*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.71 к (2*H*, CH_3CH_2 , *J* 7.5), 2.73 с (3*H*, COCH_3), 4.25 к (2*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.74 с (1*H*, $\text{C}=\text{CH}$), 15.46 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.48, 13.16, 24.15, 31.34, 72.40, 96.82, 106.56, 157.92, 159.33, 174.55, 205.39. Найдено, %: С 58.57; Н 6.69; N 6.14. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 58.66; Н 6.74; N 6.22.

5-Аллил-3-ацетил-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3в). Выход 89%, бесцветные кристаллы, т. пл. 66–68°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675, 1620, 1560. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 т (3*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.39 с (3*H*,

$\text{C}=\text{CCH}_3$), 2.75 с (3*H*, COCH_3), 3.24 д (2*H*, CHCH_2 , *J* 5.8), 4.23 к (2*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 4.95–5.05 м (2*H*, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.80–5.88 м (1*H*, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 16.05 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.12, 14.07, 28.34, 31.41, 72.13, 106.31, 107.04, 115.27, 134.65, 151.24, 158.62, 173.41, 205.54. Найдено, %: С 62.21; Н 6.75; N 5.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 62.14; Н 6.82; N 5.57.

3-Ацетил-6-(4-метоксибензил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3г). Выход 83%, бесцветные кристаллы, т. пл. 113–114°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670, 1625, 1555. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.36 т (3*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 2.72 с (3*H*, COCH_3), 3.81 с (3*H*, OCH_3), 3.94 с (2*H*, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 4.14 к (2*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, *J* 7.1), 5.52 с (1*H*, $\text{C}=\text{CH}$), 6.89 д (2*H*, H_{Ar} , *J* 8.6), 7.14 д (2*H*, H_{Ar} , *J* 8.6), 15.43 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.12, 31.34, 36.25, 55.33, 72.33, 98.99, 106.71, 114.43, 126.48, 130.34, 155.90, 159.08, 159.32, 174.34, 205.42. Найдено, %: С 64.42; Н 6.10; N 4.50. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 64.34; Н 6.04; N 4.41.

3-Ацетил-6-метил-1-(4-метоксифенил)пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3д). Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670, 1620, 1610, 1570. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.99 с (1*H*, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 2.67 с (3*H*, CH_3CO), 3.85 с (3*H*, OCH_3), 5.93 с (1*H*, $\text{C}=\text{CH}$), 6.98 д (2*H*, H_{Ar} , *J* 8.9), 7.58 д (2*H*, H_{Ar} , *J* 8.9), 15.80 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 22.37, 31.32, 55.57, 100.83, 105.80, 115.16, 129.09, 130.55, 154.37, 159.80, 163.74, 176.20, 205.91. Найдено, %: С 65.89; Н 5.59; N 5.09. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.92; Н 5.53; N 5.13.

3-Ацетил-6-метил-1-пропилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3е). Выход 85%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 103–104°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1665, 1620, 1570. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 т (3*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, *J* 7.5), 1.64–1.72 м (2*H*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.37 с (3*H*, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}$), 2.71 с (3*H*, CH_3CO), 3.88 т (2*H*, NCH_2 , *J* 7.5), 5.80 с (1*H*, $\text{C}=\text{CH}$), 15.48 с (1*H*, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.30, 21.21, 22.03, 31.49, 45.84, 100.97, 105.84, 153.32, 162.80, 174.98, 205.86. Найдено, %: С 63.17; Н 7.30; N 6.57. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.23; N 6.69.

3-Ацетил-6-(4-метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (3ж). Выход 79%, желтые

кристаллы, т. пл. 110–111°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1675, 1625, 1555. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.78 с (3H, COCH_3), 3.82–3.94 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3.89 с (3H, OCH_3), 5.90 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.98 д (2H, H_{Ar} , J 8.9), 7.58 д (2H, H_{Ar} , J 8.9), 15.50 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.0, 31.41, 55.44, 72.10, 99.54, 106.81, 113.84, 123.26, 130.77, 153.93, 159.21, 161.54, 174.06, 205.44. Найдено, %: C 63.41; H 6.11; N 4.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 63.36; H 6.04; N 4.41.

Общая методика синтеза аналогов халконов 4а–у. К перемешиваемому раствору 2.0 ммоль 3-ацетилпиридин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **3а–ж** в 2.0 мл пиридина прибавляли 2.2 ммоль ароматического альдегида, 0.05 мл пиперидина и 0.05 мл уксусной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре 48 ч приливали 5.0 мл диэтилового эфира и оставляли реакционную смесь на 12 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (5 мл) и затем растворяли в хлороформе (25 мл). Раствор промывали 20% водной соляной кислотой (25 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу сушили (безводный MgSO_4), пропускали через тонкий слой силикагеля (5–40 меш) и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток кристаллизовали из смеси хлороформ–гексан, получая соединения **4а–у** с выходом 45–60%.

(Е)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4а). Желтые кристаллы, т. пл. 190–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1653, 1626, 1608, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 5.76 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , J 1.6), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.42 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 16.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.18, 17.96, 72.31, 99.32, 101.61, 106.30, 107.37, 108.52, 123.24, 125.73, 129.84, 144.72, 148.39, 150.04, 152.59, 159.40 (C^2), 175.79 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: C 62.88; H 4.87; N 4.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 62.97; H 4.99; N 4.08.

(Е)-6-Метил-3-[3-(4-нитрофенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4б). Желтые кристаллы, т. пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} :

1648, 1634, 1600, 1527. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.42 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.80 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.80 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.85 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 8.63 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 15.88 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.15, 18.04, 72.45, 99.21, 99.26, 106.48, 124.04, 129.28, 129.51, 140.71, 141.43, 148.45, 153.55, 159.37 (C^2), 175.63 (C^4), 193.18 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: C 59.38; H 4.65; N 8.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 59.30; H 4.68; N 8.14.

(Е)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4в). Желтые кристаллы, т. пл. 225–226°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650, 1625, 1605, 1530. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 2.72 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.0), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , J 1.6), 7.82 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.43 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 16.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.43, 13.15, 24.11, 72.39, 97.44, 101.58, 106.17, 107.36, 108.50, 123.28, 125.70, 129.84, 144.66, 148.36, 150.01, 157.52, 159.45 (C^2), 175.91 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: C 63.81; H 5.37; N 3.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 63.86; H 5.36; N 3.92.

(Е)-5-Аллил-3-{3-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (4г). Желтые кристаллы, т. пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652, 1628, 1603, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.40 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.26 д (2H, CHCH_2 , J 5.8), 4.25 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 4.97–5.06 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.82–5.90 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.15 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.5), 7.26 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.82 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.47 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 17.06 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 14.09, 28.45, 72.14, 101.58, 105.93, 107.39, 107.68, 108.49, 115.20, 123.47, 125.47, 129.89, 134.75, 144.63, 148.36, 149.99, 150.81, 158.79 (C^2), 174.86 (C^4), 193.66 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: C 65.85; H 5.29; N 3.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 65.79; H 5.52; N 3.65.

(Е)-6-(4-Метоксибензил)-3-[3-(4-метоксифенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-

2,4(1H,3H)-дион (4д). Желтые кристаллы, т. пл. 161–162°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1635, 1605, 1535. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 3.81 с (3H, OCH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.95 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.55 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.88 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 6.91 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.15 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.65 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.46 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.43 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 36.21, 55.31, 55.38, 72.30, 99.69, 106.31, 114.28, 114.39, 122.69, 126.54, 128.01, 130.36, 130.88, 144.89, 155.41, 159.03, 159.45 (C^2), 161.81, 175.76 (C^4), 193.65 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 68.88; Н 5.75; N 3.19. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 68.95; Н 5.79; N 3.22.

(E)-3-{3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-(4-метоксибензил)-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4е). Желтые кристаллы, т. пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654, 1625, 1602, 1538. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 3.82 с (3H, OCH_3), 3.95 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 4.17 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.55 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.01 с (2H, OCH_2O), 6.81 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 6.88 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 6.90 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.14 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.5), 7.15 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.16 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.25 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 8.41 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.6), 16.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.11, 36.21, 55.30, 72.32, 99.65, 101.58, 106.31, 107.34, 108.49, 114.39, 123.17, 125.74, 126.50, 129.78, 130.35, 144.79, 148.35, 150.03, 155.51, 159.03, 159.43 (C^2), 175.71 (C^4), 193.56 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 66.89; Н 5.13; N 3.18. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 66.81; Н 5.16; N 3.12.

(E)-4-{3-[6-Метил-1-(4-метоксифенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}бензойная кислота (4ж). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 288–289°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1685, 1664, 1630, 1602, 1530. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.97 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.83 с (3H, OCH_3), 6.20 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.76 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.9), 7.95 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 8.47 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.9), 13.09 уш. с (1H, COOH), 16.30 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 21.89, 55.34, 100.19, 104.73, 114.47, 127.42, 128.44, 129.46, 129.79, 130.31,

132.07, 138.68, 141.60, 156.63, 159.07 (C^2), 162.60, 166.66, 176.65 (C^4), 192.86 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 68.09; Н 4.75; N 4.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 68.14; Н 4.72; N 3.46.

(E)-4-[3-(2,4-Диоксо-6-этил-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4з). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 258–260°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679, 1665, 1625, 1600, 1530. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.34 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.65 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.72 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.64 д (2H, H_{Ar} , J 8.2), 7.77 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.8), 7.97 д (2H, H_{Ar} , J 8.2), 8.53 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.8), 13.10 уш. с (1H, COOH), 16.04 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 11.24, 12.96, 23.97, 72.29, 97.16, 106.11, 127.20, 128.40, 128.56, 130.02, 132.15, 138.95, 142.70, 158.01 (C^2), 167.76, 175.63 (C^4), 193.38 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 63.92; Н 5.33; N 4.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.86; Н 5.36; N 3.92.

(E)-4-[3-(5-Аллил-6-метил-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4и). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1665, 1633, 1605, 1534. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.40 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.22 д (2H, CHCH_2 , J 5.7), 4.20 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 4.98–5.05 м (2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.84 м (1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.81 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 7.84 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.9), 8.00 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 8.57 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.9), 13.14 уш. с (1H, COOH), 16.68 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 12.83, 14.03, 27.67, 71.57, 105.20, 106.19, 115.21, 127.25, 128.55, 129.87, 132.14, 134.84, 138.63, 142.10, 153.25, 157.48 (C^2), 166.68, 173.88 (C^4), 192.76 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: С 65.72; Н 5.55; N 3.60. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 5.52; N 3.65.

(E)-4-[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1-пропил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4к). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 231–232°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1687, 1660, 1628, 1605, 1537. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 7.4), 1.57–1.65 м (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.84–3.90 м (2H, NCH_2), 6.06 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.80 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 7.82 д (1H,

COCH=CH, J 15.9), 8.00 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 8.54 д (1H, COCH=CH, J 15.9), 13.13 уш. с (1H, COOH), 15.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ_C , м. д.: 11.00, 20.59, 21.11, 45.18, 100.26, 104.56, 127.69, 128.44, 129.87, 132.02, 138.77, 141.42, 156.24, 161.90 (C^2), 166.70, 175.28 (C^4), 193.10 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 66.98; H 5.55; N 4.17. $C_{19}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 66.85; H 5.61; N 4.10.

(Е)-4-{3-[6-(4-Метоксибензил)-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}бензойная кислота (4л). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 268–270°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686, 1653, 1635, 1605, 1530. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.1), 3.75 с (3H, OCH $_3$), 4.04 с (2H, $CH_2C=CH$), 4.17 к (2H, CH_3CH_2O , J 7.1), 5.76 с (1H, C=CH), 6.93 д (2H, $CH_2C_6H_4$, J 8.6), 7.25 д (2H, $CH_2C_6H_4$, J 8.6), 7.82 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 7.86 д (1H, COCH=CH, J 15.9), 8.00 д (2H, H_{Ar} , J 8.3), 8.48 д (1H, COCH=CH, J 15.9), 13.08 уш. с (1H, COOH), 15.87 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ_C , м. д.: 12.84, 35.31, 54.97, 71.74, 98.31, 105.78, 114.01, 127.14, 128.55, 129.87, 130.31, 132.18, 138.57, 142.13, 149.54, 157.40, 158.22, 158.28 (C^2), 166.67, 175.50 (C^4), 192.71 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 66.89; H 5.15; N 3.17. $C_{25}H_{23}NO_7$. Вычислено, %: C 66.81; H 5.16; N 3.12.

(Е)-4-[3-(6-Метил-2,4-диоксо-1-этокси-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]бензойная кислота (4м). Светло-желтые кристаллы, т. пл. 276–278°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1683, 1664, 1633, 1606, 1535. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.0), 2.41 с (3H, C=CCH $_3$), 4.22 к (2H, CH_3CH_2O , J 7.0), 6.04 с (1H, C=CH), 7.83 д (2H, H_{Ar} , J 8.2), 7.85 д (1H, COCH=CH, J 15.9), 8.01 д (2H, H_{Ar} , J 8.2), 8.51 д (1H, COCH=CH, J 15.9), 13.16 уш. с (1H, COOH), 15.92 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ_C , м. д.: 12.89, 17.38, 71.66, 98.26, 105.61, 127.20, 128.55, 129.88, 132.14, 138.63, 142.02, 155.09, 158.20 (C^2), 166.69, 174.68 (C^4), 192.68 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 63.06; H 4.95; N 4.12. $C_{18}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: C 62.97; H 4.99; N 4.08.

(Е)-3-{3-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)акрилоил}-6-(4-метоксифенил)-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4н). Желтые кристаллы, т. пл. 226–227°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1649, 1625, 1600, 1553. Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.08

т (3H, CH_3CH_2O , J 7.0) 3.88 с (3H, OCH $_3$), 3.82–3.95 м (2H, CH_3CH_2O), 5.94 с (1H, C=CH), 6.02 с (2H, OCH $_2O$), 6.83 д (1H, H_{Ar} , J 8.0), 7.00 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.17 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.0, 1.5), 7.27 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.60 д (2H, H_{Ar} , J 8.8), 7.86 д (1H, COCH=CH, J 15.6), 8.50 д (1H, COCH=CH, J 15.6), 16.51 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ_C , м. д.: 13.02, 55.44, 72.10, 100.23, 101.62, 106.52, 107.39, 108.53, 113.82, 123.34, 123.37, 125.78, 129.88, 130.80, 144.80, 148.41, 150.08, 153.56, 159.38 (C^2), 161.51, 175.44 (C^4), 193.57 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 66.27; H 4.81; N 3.17. $C_{24}H_{21}NO_7$. Вычислено, %: C 66.20; H 4.86; N 3.22.

(Е)-5-Аллил-3-[3-(3,4-диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4о). Желтые кристаллы, т. пл. 176–178°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1625, 1610, 1530. Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.1), 2.40 с (3H, C=CCH $_3$), 3.27 д (2H, $CHCH_2$, J 5.8), 3.92 с (3H, CH $_3O$), 3.95 с (3H, CH $_3O$), 4.21–4.31 м (2H, CH_3CH_2O), 4.98–5.06 м (2H, $CH_2=CHCH_2$), 5.82–5.92 м (1H, $CH=CH_2$), 6.86 д (1H, H_{Ar} , J 8.3), 7.22 д (1H, H_{Ar} , J 1.8), 7.28 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.3, 1.8), 7.88 д (1H, COCH=CH, J 15.7), 8.50 д (1H, COCH=CH, J 15.7), 17.15 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ_C , м. д.: 13.10, 14.07, 28.45, 55.96, 56.04, 72.17, 105.87, 107.73, 110.50, 110.94, 115.19, 123.09, 123.97, 128.38, 134.75, 145.09, 149.17, 150.70, 151.53, 158.81 (C^2), 174.91 (C^4), 193.66 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 66.22; H 6.35; N 3.41. $C_{22}H_{25}NO_6$. Вычислено, %: C 66.15; H 6.31; N 3.51.

(Е)-6-Метил-3-[3-(4-фторфенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4п). Желтые кристаллы, т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650, 1624, 1603, 1525. Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, CH_3CH_2O , J 7.1), 2.39 с (3H, C=CCH $_3$), 4.27 к (2H, CH_3CH_2O , J 7.1), 5.77 с (1H, C=CH), 7.03–7.11 м (2H, H_{Ar}), 7.66–7.70 м (2H, H_{Ar}), 7.83 д (1H, COCH=CH, J 15.8), 8.49 д (1H, COCH=CH, J 15.8), 16.28 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl $_3$), δ_C , м. д. (J , Гц): 13.14, 17.96, 55.41, 72.32, 99.26, 115.95 д ($^2J_{CF}$ 22), 116.03, 125.00, 130.80 д ($^3J_{CF}$ 9), 130.88 д ($^4J_{CF}$ 2), 131.50, 143.24, 152.86, 159.38 (C^2), 164.10 д ($^1J_{CF}$ 252), 175.71 (C^4), 193.63 ($C^{1''}$). Найдено, %: C 64.40; H 5.05; N 4.32. $C_{17}H_{16}FNO_4$. Вычислено, %: C 64.35; H 5.08; N 4.41.

(Е)-3-[3-(3,4-Диметоксифенил)акрилоил]-6-метил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4р).

Желтые кристаллы, т. пл. 155–156°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654, 1622, 1610, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.92 с (3H, CH_3O), 3.95 с (3H, CH_3O), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.86 д (1H, H_{Ar} , J 8.3), 7.22 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.28 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.3, 1.5), 7.86 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.44 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.56 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.15, 17.93, 55.96, 56.04, 72.34, 99.39, 106.25, 110.50, 110.95, 122.86, 123.98, 128.33, 145.17, 149.19, 151.57, 152.47, 159.43 (C^2), 175.83 (C^4), 193.58 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 63.54; Н 5.85; N 3.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.50; Н 5.89; N 3.90.

(Е)-6-Метил-3-[3-(4-метоксифенил)акрилоил]-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4с). Желтые кристаллы, т. пл. 137–139°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1635, 1605, 1535. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.39 с (3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.76 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.91 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.66 д (2H, H_{Ar} , J 8.6), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.48 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.57 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.18, 17.94, 55.41, 72.29, 99.36, 114.32, 122.78, 128.09, 129.40, 130.88, 144.82, 152.48, 159.43 (C^2), 161.82, 175.85 (C^4), 193.68 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 65.58; Н 5.75; N 4.11. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.64; Н 5.82; N 4.25.

(Е)-3-(3-(4-Метоксифенил)акрилоил)-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4т). Желтые кристаллы, т. пл. 155–157°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652, 1630, 1605, 1533. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.42 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.71 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.27 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.77 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.90 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.65 д (2H, H_{Ar} , J 8.7), 7.88 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.48 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.55 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.43, 13.11, 24.10, 55.41, 72.36, 97.47, 106.15, 114.28, 122.79, 128.06, 130.84, 144.75, 157.41, 159.46 (C^2), 161.77, 175.95 (C^4), 193.66 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 66.54; Н 6.13; N 4.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 66.46; Н 6.16; N 4.08.

(Е)-3-(3-(3,4-Диметоксифенил)акрилоил)-6-этил-1-этоксипиридин-2,4(1H,3H)-дион (4у). Желтые кристаллы, т. пл. 150–151°C. ИК

спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1620, 1609, 1530. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 1.30 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 2.73 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$, J 7.4), 3.83 с (6H, 2 CH_3O), 4.22 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7.1), 5.91 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.05 д (1H, H_{Ar} , J 8.4), 7.28 д (1H, H_{Ar} , J 1.5), 7.33 д. д (1H, H_{Ar} , J 8.4, 1.5), 7.81 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 8.33 д (1H, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 15.7), 16.40 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 11.21, 12.86, 23.44, 55.49, 55.56, 71.80, 96.53, 105.24, 111.33, 111.80, 122.28, 122.93, 127.37, 144.66, 148.87, 151.48, 158.87 (C^2), 175.01 (C^4), 192.65 ($\text{C}^{1''}$). Найдено, %: С 64.30; Н 6.25; N 3.83. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 64.33; Н 6.21; N 3.75.

Исследование цитотоксичности проводили с помощью колориметрического МТТ-теста. Клетки линий MCF-7 (карцинома молочной железы человека) и Hep G2 (карцинома печени человека), полученные из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург), растили в питательных средах DMEM и MEM соответственно. В среду добавляли 10% фетальной бычьей сыворотки и смесь антибиотиков пенициллина-стрептомицина в стандартных условиях (37°C, 5% CO_2). Клетки обеих линий сажали в 96-луночный планшет в концентрации 5500 клеток/луночку и инкубировали 24 ч. Добавляли исследуемые вещества в концентрациях 50 и 100 мкМ. с последующей инкубацией в течение 72 ч. Исходная концентрация соединений составляла 20 мМ. в ДМСО. Растворы последовательно доводили до конечных концентраций инкубационной средой. В контроль добавляли 0.5% растворителя. Для проведения МТТ-теста использовали набор CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (MTS), Promega. Для измерения поглощения формазана клетки инкубировали с MTS в течение 30–40 мин в термостате, измерение поглощения формазана при λ 492 нм проводили на планшетном анализаторе Awareness, Microplate Rider Stat Fax 3200. Жизнеспособность клеток в присутствии исследуемых соединений рассчитывали по формуле:

$$\text{ОП опытных лунок/ОП контрольных лунок} \times 100\%,$$

где ОП — оптическая плотность. Все эксперименты проведены в трех повторах. Статистическая значимость составила $p < 0.05$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Татьяна Степановна, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-0023-6534

Рубинов Дмитрий Брониславович, ORCID:
https://orcid.org/0000-0002-5987-8294

Барановский Александр Вячеславович, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-3463-4936

Огурцова Светлана Эдуардовна, ORCID: https://
orcid.org/0009-0001-2926-8663

Пашковский Феликс Сигизмундович, ORCID:
https://orcid.org/0000-0003-0506-433X

Лахвич Федор Адамович, ORCID: https://orcid.
org/0000-0002-7782-496X

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou K., Yang S., Li S.-M. // Nat. Prod. Rep. 2021. Vol. 38. N 12. P. 2236. doi 10.1039/d0np00083c
2. Salehi B., Quispe C., Chamkhi I., Omari N.E., Balahbib A., Sharifi-Rad J., Bouyahya A., Akram M., Iqbal M., Docea A.O., Caruntu C., Leyva-Gómez G., Dey A., Martorell M., Calina D., López V., Les F. // Front. pharmacol. 2021. Vol. 11. P. 592654. doi 10.3389/fphar.2020.592654
3. Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V. // Environ. Chem. Lett. 2020. Vol. 18. N 2. P. 433. doi 10.1007/s10311-019-00959-w
4. Gaonkar S.L., Vignesh U.N. // Res. Chem. Intermed. 2017. Vol. 43. N 11. P. 6043. doi 10.1007/s11164-017-2977-5
5. Zhuang C., Zhang W., Sheng C., Zhang W., Xing C., Miao Z. // Chem. Rev. 2017. Vol. 117. N 12. P. 7762. doi.org/10.1007/s00044-019-02368-8
6. Mathew B., Suresh J., Anbazhagan S., Paulraj J., Krishnan G.K. // Biomed. Prev. Nutr. 2014. Vol. 4. N 3. P. 451. doi 10.1016/j.bionut.2014.04.003
7. O'Hagan D. // Nat. Prod. Rep. 2000. Vol. 17. N 5. P. 435. doi 10.1039/A707613D
8. Jessen H.J., Gademann K. // Nat. Prod. Rep. 2010. Vol. 27. N 8. P.1168. doi 10.1039/B911516C
9. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V. // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 5. P. 545. doi 10.1016/S0223-5234(00)00149-5
10. Borkar M.R., Nandan S., Nagaraj H.K.M., Puttur J., Manniyodath J., Chatterji D., Coutinho E.C. // Med. Chem., 2019. Vol. 15. N 1. P. 28. doi 10.2174/1573406414666180525075755
11. Пашковский Ф.С., Донцу Ю.С., Рубинов Д.Б., Лахвич Ф.А., Травень В.Ф., Борунов Ф.М. // ЖОрХ. 2014. Вып. 50. № 11. С. 1612; Pashkovskii F.S., Dontsu Y.S., Rubinov D.B., Lakhvich F.A., Traven' V.F., Borunov A.M. // Rus. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. P. 1598. doi 10.1134/S1070428014110116
12. Williams D.R., Sit S.-Y. // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 15. P. 2846. doi 10.1021/jo00136a005
13. Wat C.-K., McInnes A.G., Smith D.G., Wright J.L.C., Vining L.C. // Can. J. Chem. 1977. Vol. 55. N 23. P. 4090. doi 10.1139/v77-580
14. Schmidt K., Riese U., Li Z., Hamburger M.J. // Nat. Prod. 2003. Vol. 66. N 3. P. 378. doi 10.1021/np020430y
15. Reber K.P., Burdge H.E. // Org. Prep. Proc. Int. 2018. Vol. 50. N 1. P. 2. doi 10.1080/00304948.2018.1405332
16. Рубинов Д.Б., Желдакова Т.А., Рубинова И.Л., Барановский А.В. // ЖОрХ. 2008. Т. 44. Вып. 3. С. 434; Rubinov D.B., Zheldakova T.A., Rubinova I.L., Baranovskii A.V. // Rus. J. Org. Chem. 2008. Vol. 44. N 3. P. 432. doi 10.1134/S1070428008030196
17. Rubinov D.B., Rubinova I.L., Akhrem A.A. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. N 4. P. 1047. doi 10.1021/cr9600621
18. Хлебникова Т.С., Зинович В.Г., Пивень Ю.А., Барановский А.В., Лахвич Ф.А., Трифонов Р.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 8. С. 1159; Khlebnicova T.S., Zinovich V.G., Piven Yu.A., Baranovsky A.V., Lakhvich F.A., Trifonov R.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 8. P. 1438. doi 10.1134/S1070363221080028
19. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Лутцева А.И. // Хим.-фарм. ж. 2021. Т. 55. № 4. С. 60. Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Luttseva A.I. // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 55. N 4. P. 396. doi 10.1007/s11094-021-02434-9
20. Рубинов Д.Б., Желдакова Т.А., Рубинова И.Л. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 9. С. 1376; Rubinov D.B., Zheldakova T.A., Rubinova I.L. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 9. P. 1329. doi 10.1007/s11178-005-0015-3
21. Рубинов Д.Б., Рубинова И.Л., Лахвич Ф.А. // ЖОрХ. 2011. Т. 47. Вып. 2. С. 284; Rubinov D.B. Rubinova I.L. Lakhvich F.A. // Russ. J. Org. Chem. 2011. Vol. 47. N 2. P. 277. doi 10.1134/S1070428011020199

Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel Chalcone Analogues with Pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione Fragment

T. S. Khlebnicova^{a,*}, D. B. Rubinov^a, A. V. Baranovsky^a, F. A. Lakhvich^a, F. S. Pashkovsky^a,
T. V. Chukarina^a, and S. E. Ogurtsova^a

^a Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220084 Belarus

*e-mail: khlebnicova@iboch.by

Received November 1, 2022; revised November 30, 2022; accepted December 1, 2022

New heterocyclic chalcone analogues with pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione fragment were synthesized by the condensation reaction of 3-acetylpyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones with different aromatic aldehydes in pyridine in the presence of a catalytic amount of piperidine and acetic acid. Structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H, ¹³C NMR spectroscopy methods and two-dimensional NMR spectroscopy methods and elemental analysis data. Cytotoxic activity of the series of obtained compounds was investigated *in vitro* against human cell lines of breast cancer (MCF-7) and liver cancer (Hep G2).

Keywords: chalcones, heterochalcones, pyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones, 3-acetylpyridine-2,4(1*H*,3*H*)-diones, synthesis, cytotoxic activity

СИНТЕЗ, НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 5*H*-СПИРО[БЕНЗО[*h*][1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*]- ХИНАЗОЛИН-6,1'-ЦИКЛОГЕПТАН]-7(11*H*)-ОНОВ

© 2023 г. А. И. Маркосян^{1,*}, А. С. Айвазян¹, С. А. Габриелян¹,
С. С. Мамян¹, А. А. Айвазян¹, А. Г. Аракелян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: ashot@markosyan.am

Поступило в редакцию 23 января 2023 г.

После доработки 17 февраля 2023 г.

Принято к печати 21 февраля 2023 г.

Конденсацией 2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она с гидразингидратом синтезирован 2-гидразинил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он, взаимодействием которого с этиловым эфиром ортомуравьиной кислоты или сероуглеродом получены 5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он и 9-меркапто-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он соответственно. Алкилированием последнего метил- и этилиодидами, аллилбромидом и бензилхлоридом получены 9-сульфанилзамещенные 5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-оны. Синтезированные соединения проявляли антибактериальные свойства.

Ключевые слова: тиоксобензо[*h*]хиназолин, гидразинопериодическое, меркаптотриазол, сульфанилзамещенные, алкилирование, антибактериальная активность

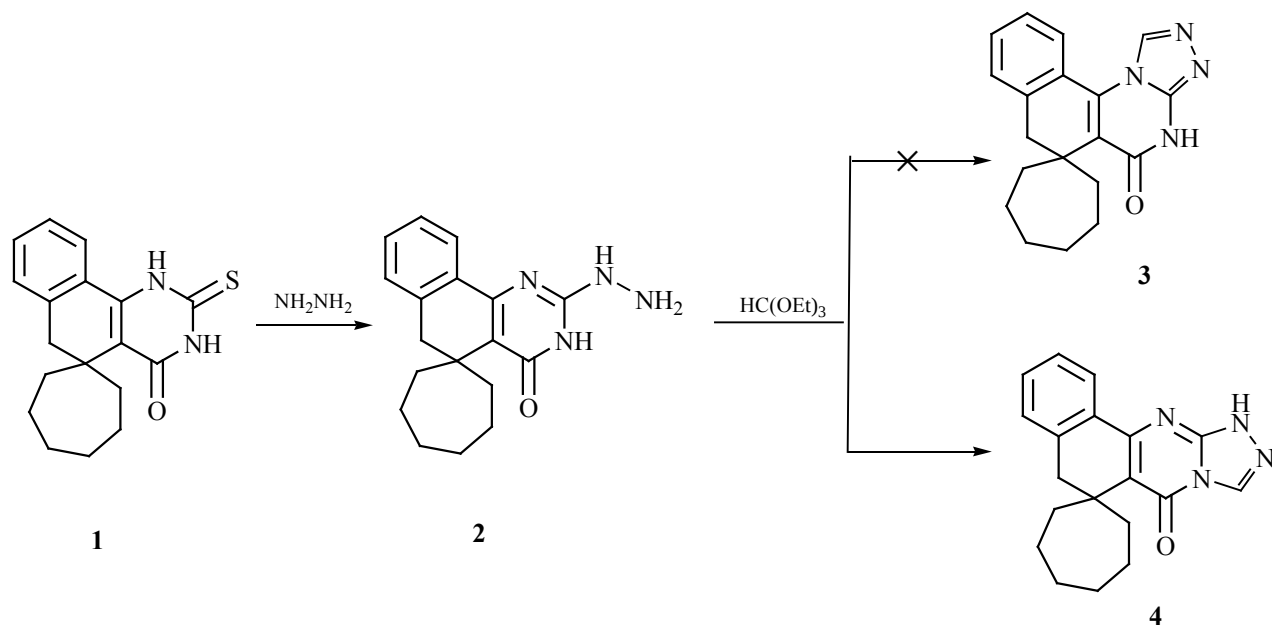
DOI: 10.31857/S0044460X23030046, **EDN:** OEZNIL

Бензо[*h*]хиназолиновые соединения обладают разнообразными ценными свойствами [1–14]. Среди производных этого гетероциклического класса обнаружены биологически активные соединения, обладающие антибактериальным [1, 2], противогрибковым [2], противоопухолевым [3–9], психотропным [11], противотуберкулезным [12], противовирусным [14] и другими полезными свойствами. Имеющиеся в литературе сообщения о подобных соединениях спироциклического строения ограничиваются нашими работами, результаты которых показывают, что бензо[*h*]хиназолины, спиросочлененные в пятом положении с карбоциклами, проявляют противоопухолевые и

антибактериальные свойства, что свидетельствует о перспективности исследований в этой области [15–18]. В представленной работе приводятся данные о синтезе 5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-онов.

В качестве исходного соединения при синтезе целевых соединений использован 2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он **1** [15], который в избытке гидразингидрата превращался в 2-гидразинил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он **2** с выходом 91% (схема 1). Гидразинопериодическое **2** было введено во взаимодействие с триэтиловым эфиром ортомуравьи-

Схема 1.



ной кислоты, который одновременно являлся растворителем. Нашими прежними исследованиями [19, 20] показано, что при проведении конденсации 2-гидразинобензо[*h*]хиназолина, не содержащего заместителя при атоме азота N^3 , с ортомуравьинымэфиромизвозможныхбензо[*h*][1,2,4]-триазоло[4,3-*a*]хиназолина **3** и бензо[*h*][1,2,4]-триазоло[3,4-*b*]хиназолина **4** образуется только соединение **4** (выход 66%), т. е. триазолопроизводное, в котором триазольный цикл конденсирован с хиназолином в положении *b* последнего (схема 1). В спектре ЯМР ^1H соединения **4** протон СН 1,2,4-триазольного кольца резонирует в виде синглетного сигнала при 8.67 м. д., а протон NH проявляется в виде уширенного сигнала при 13.81 м. д.

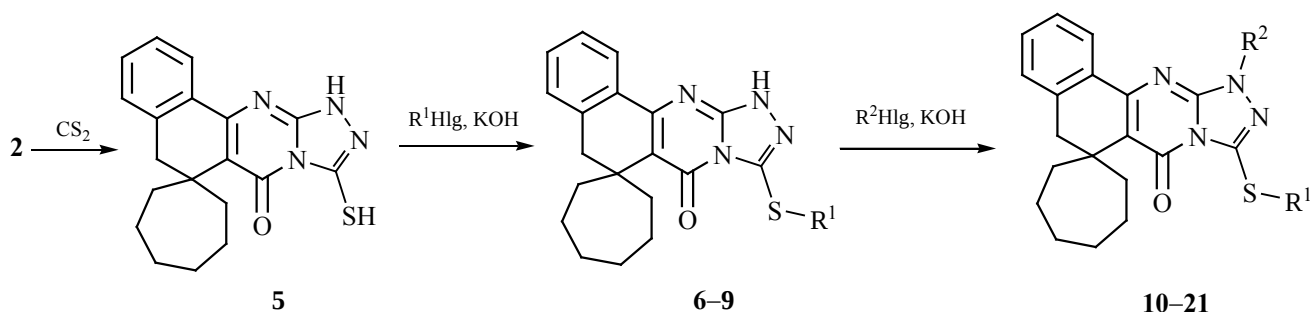
2-Гидразинобензо[*h*]хиназолин **2** в присутствии пиридина был введен в реакцию с сероуглеродом. В результате реакции из возможных изомерных триазолобензо[*h*]хиназолинов получен 9-меркапто-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он **5**. В спектре ЯМР ^1H триазола **5** протоны NH и SH резонируют в виде синглетных сигналов с интегральными интенсивностями 1H при 12.10 и

13.42 м. д. соответственно. Меркаптотриазол **5** в присутствии едкого кали подвергается алкилированию метил- и этилиодидами, аллилбромидом и бензилхлоридом с образованием соответствующих 9-сульфанилзамещенных 5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-онов **6–9**. Повторное алкилирование тиозамещенных триазолохиназолинов **6–9** вышеупомянутыми галогенидами в тех же условиях привело к получению 9,11-дизамещенных 5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-онов **10–21** (схема 2).

Структура соединения **14** подтверждена данными РСА (рис. 1). Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 2242017. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в табл. 1.

Конформационные расчеты циклических фрагментов показали, что бензольные, триазольные и пиримидиновые кольца имеют почти идеальную планарную конформацию: максимальное смещение атомов от плоскостей колец не превышает 0.0284(2) Å. Циклогексановое кольцо имеет кон-

Схема 2.



$R^1 = CH_3$ (6, 10–13), C_2H_5 (7, 14–17), $CH_2=CHCH_2$ (8), $CH_2C_6H_5$ (9, 18–21); $R^2 = CH_3$ (10, 14, 18), C_2H_5 (11, 15, 19), $CH_2=CHCH_2$ (12, 16, 20), $CH_2C_6H_5$ (13, 17, 21).

формацию *полукресло*; атомы C^{10} , C^{11} , C^{16} и C^{25} расположены в плоскости, а атомы C^{17} и C^{18} отклонены от плоскости *полукресла* на $-0.4143(2)$ и $0.2715(2)$ Å соответственно. Циклогептановое кольцо имеет конформацию *полукресло*, атомы C^{18} , C^{21} , C^{22} и C^{24} расположены в плоскости, а атомы C^{19} , C^{20} и C^{23} отклонены от плоскости полукресла на $0.3051(2)$, $-0.5686(2)$ и $0.7018(2)$ Å соответственно. В 3D-упаковке межмолекулярные взаимодействия в основном обусловлены ван-дер-ваальсовыми силами.

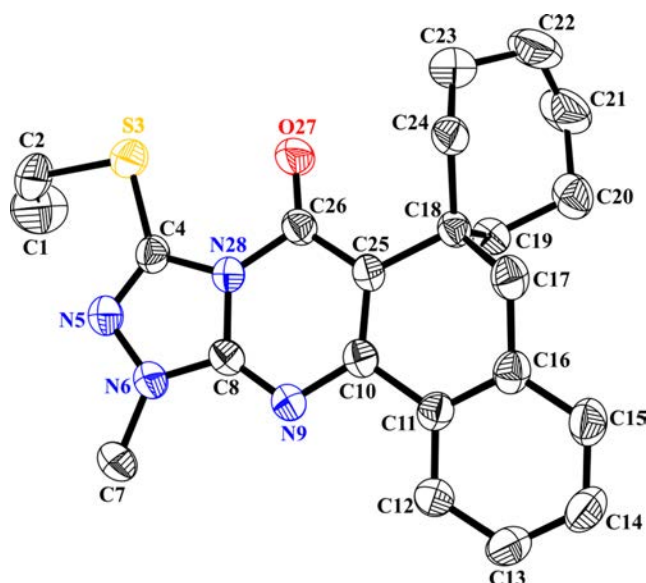


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **14** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены на уровне 50%-ной вероятности.

Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Антибактериальную активность изучали методом «диффузии в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [21]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Учет результатов проводили по диаметру зон подавления роста микробов на месте нанесения исследуемых соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C.

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что в отношении грамположительных штаммов высокую антибактериальную активность (d 20 и 23 мм) проявили 2-гидразинил- и 9-меркапто-замещенные производные **2** и **5**. Аналогичное действие только в опытах с *B. subtilis* оказал 5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он **4**. Умеренную активность (d 15–18 мм) в отношении указанных штаммов проявили соединения **6–8**. Остальные аналоги обладали слабым антибактериальным действием (d 10–13 мм). В опытах с грамотрицательными палочками соединения в основном проявили умеренную или слабую антибактериальную активность. Так, умеренную активность только в отношении одной модели проявили соединения **2**, **4–6**, а одновременно на двух – соединение **7** (табл. 2). Другие соединения обладали лишь слабым антибактериальным действием. Среди исследованных веществ лишь соединения **11** и **19** оказались практически

Таблица 1. Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные

Параметр	Значение
Брутто-формула	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS
<i>M</i>	394.53
Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	<i>Pna</i> 2 ₁
<i>a</i> , Å	9.4494(19)
<i>b</i> , Å	16.319(3)
<i>c</i> , Å	13.199(3)
<i>V</i> , Å ³	2035.4(7)
<i>Z</i>	4
<i>d</i> _{выч} , г/см ³	1.288
μ(MoK _α), мм ⁻¹	0.179
<i>F</i> (000)	840
Размер кристалла, мм	0.36×0.30×0.26
<i>T</i> , К	295
Излучение, Å	0.71073
θ _{min} /θ _{max} , град	2.0/30.0
Область сканирования	0 ≤ <i>h</i> ≤ 13; -22 ≤ <i>k</i> ≤ 0; -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18
Число измеренных отражений	6168
Число наблюдаемых отражений с [<i>I</i> > 2.0σ(<i>I</i>)]	4408
<i>N</i> _{ref} , <i>N</i> _{par}	5930, 255
<i>R</i> , <i>wR</i> ₂ , <i>S</i>	0.0485, 0.1256, 1.02

Таблица 2. Антибактериальная активность соединений 2–21

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста, мм			
	<i>St. aureus</i> 209 p	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>Sh. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
2	20	20	17	0
4	10	20	18	0
5	20	23	20	0
6	15	15	10	16
7	17	18	17	16
8	16	17	15	14
9	0	17	0	12
10	12	15	10	11
11	0	0	0	9
12	13	13	12	14
13	12	0	10	10
14	12	14	15	14
15	11	11	11	11
16	11	12	13	14
17	11	13	12	11
18	10	14	0	10
19	0	0	0	0
20	12	12	11	10
21	13	11	0	13
Фуразолидон	25	24	24	24

не эффективными в отношении всех использованных штаммов.

Таким образом, на основе 2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она синтезирована серия 5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-онов. Среди производных триазолобензо[*h*]хиназолина выявлены соединения с выраженным антибактериальным действием, близким к активности препарата сравнения фуразолидона, что указывает на целесообразность продолжения поиска в данном ряду.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре FT-IR Nexus в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H (300 МГц) и ^{13}C (75 МГц) зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 в смеси $\text{DMSO}-d_6$ – CCl_4 (1:3), внутренние стандарты – ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках Silufol^R, проявитель – пары иода. Элементный анализ выполнен методами Дюма–Прегля при помощи сжигания (N), Коршун–Климовой при помощи сжигания и взвешивания (C, H) и Абрамяна при помощи сжигания и титрования (Cl, S). Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (MoK_α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры орторомбической элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $10.2 < \theta < 12.6$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели *наездника* со следующими условиями: длина связей C–H 0.93–0.97 Å, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2\text{--}1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL [22].

2-Гидразинил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-он (2). Смесь 10.0 г (32 ммоль) 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **1** и 50 мл гидразингидрата кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 80 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход

9.0 г (91%), т. пл. 258–260°C, R_f 0.65 (метанол–бензол, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=C, Ar), 1628 (C=N), 1672 (C=O), 3337 (NHNH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28–1.82 м (10H, $\text{C}_7\text{H}_{12}^1$), 2.25–2.38 м (2H, C_7H_{12}), 2.81 с (2H, C^6H_2), 3.60, 9.00 уш. с (4H, 2NH, NH₂), 7.06–7.11 м (1H, Ar), 7.15–7.26 м (2H, Ar), 7.99–8.04 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.8 (2CH₂ C_7H_{12}), 29.6 (2CH₂, C_7H_{12}), 36.3 (2CH₂, C_7H_{12}), 39.0 (C^5), 40.5 (C^6H_2), 117.7 (C^{4a}), 125.1 (CH), 125.5 (CH), 126.3 (CH), 128.1 (CH), 133.0 (C), 136.5 (C), 154.2 (C^{10b}), 154.8 (C^2), 161.2 (C^4). Найдено, %: C 69.78; H 7.02; N 18.19. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

5*H*-Спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (4). Смесь 2.48 г (8 ммоль) гидразинобензо[*h*]хиназолина **2** и 15 мл (13.4 г) этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятили в течение 15 ч. После отгонки избытка ортомуравьиного эфира остаток перекристаллизовывали из бутанола. Выход 1.7 г (66%), т. пл. >320°C, R_f 0.55 (диметилформамид–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C, Ar), 1658 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36–1.90 м (10H, C_7H_{12}), 2.29–2.42 м (2H, C_7H_{12}), 2.89 с (2H, C^5H_2), 7.13–7.18 м (1H, Ar), 7.22–7.33 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar), 8.67 с (1H, C^9H), 13.81 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 24.0 (2CH₂, C_7H_{12}), 29.8 (2CH₂, C_7H_{12}), 36.5 (2CH₂, C_7H_{12}), 39.7 (C^6), 40.7 (C^5H_2), 114.8 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 129.6 (CH), 130.8 (C^9H), 132.7 (C), 136.9 (C), 148.6 (C^{12a}), 154.3 (C^{11a}), 155.6 (C^7). Найдено, %: C 71.35; H 6.16; N 17.24. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 71.23; H 6.29; N 17.49.

9-Меркапто-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (5). Смесь 3.1 г (10 ммоль) гидразинобензо[*h*]хиназолина **2**, 15 мл сероуглерода и 15 мл пиридина кипятили в течение 20 ч. Затем реакционную смесь подкисляли 10%-ной соляной кислотой (pH 3.0–3.5). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из бутанола. Выход 3.3 г (94%), т. пл. 240–242°C, R_f 0.67 (диметилформамид–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590, 1600 (C=C, Ar), 1649 (C=N), 1696 (C=O), 3180 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32–1.86 м (10H,

¹ Здесь и далее C_7H_{12} = циклогептан.

C_7H_{12}), 2.23–2.36 м (2H, C_7H_{12}), 2.88 с (2H, C^5H_2), 7.22–7.27 м (1H, Ar), 7.29–7.40 м (2H, Ar), 7.83–7.88 м (1H, Ar), 12.10 с (1H, NH), 13.42 с (1H, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.0 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 29.6 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 35.9 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 39.6 (C^6), 40.6 (C^5H_2), 113.5 (C^{6a}), 124.1 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (C), 127.9 (CH), 130.8 (CH), 137.0 (C), 143.9 (C^9), 145.9 (C^{12a}), 156.0 (C^{11a}), 161.1 (C^7). Найдено, %: C 64.87; H 5.60; N 15.81; S 9.22. $C_{19}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: C 64.75; H 5.72; N 15.90; S 9.10.

9-(Метилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (6). Смесь 10.57 г (30 ммоль) 9-меркапто-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она (5), 1.68 г (30 ммоль) едкого калия, 4.26 г (30 ммоль) метилиодида и 70 мл абсолютного метанола кипятили в течение 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 10.8 г (98%), т. пл. 250–251°C, R_f 0.63 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1587, 1601 ($C=C$, Ar), 1629 ($C=N$), 1668 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.36–1.88 м (10H, C_7H_{12}), 2.28–2.40 м (2H, C_7H_{12}), 2.57 с (3H, SCH_3), 2.87 с (2H, C^5H_2), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.33 м (2H, Ar), 8.01–8.07 м (1H, Ar), 12.10 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.1 (SCH_3), 23.9 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 29.6 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 36.4 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 39.6 (C^6), 40.6 (C^5H_2), 114.7 (C^{6a}), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.6 (CH), 132.5 (C), 136.9 (C), 136.9 (C^9), 142.8 (C^{12a}), 150.1 (C^{11a}), 156.0 (C^7). Найдено, %: C 65.68; H 5.91; N 15.43. $C_{20}H_{22}N_4OS$. Вычислено, %: C 65.55; H 6.05; N 15.29.

9-(Этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (7) получали аналогично из 4.68 г (30 ммоль) иодистого этила. Выход 11.3 г (99%), т. пл. 246–248°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1585, 1602 ($C=C$, Ar), 1620 ($C=N$), 1689 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32–1.85 м (10H, C_7H_{12}), 1.47 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.27–2.40 м (2H, C_7H_{12}), 2.87 с (2H, C^5H_2), 3.15 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 7.13–7.18 м (1H, Ar), 7.21–7.33 м (2H, Ar), 8.01–8.06 м (1H, Ar), 13.62 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.5 (SCH_2CH_3), 23.9 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 24.3 (SCH_2CH_3), 29.7 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 36.4 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 39.6 (C^6), 40.7 (C^5H_2), 114.7 (C^{6a}), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH),

129.6 (CH), 132.5 (C), 136.9 (C), 142.0 (C^9), 143.9 (C^{12a}), 149.9 (C^{11a}), 156.0 (C^7). Найдено, %: C 66.45; H 6.21; N 14.84. $C_{21}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: C 66.29; H 6.36; N 14.72.

9-(Аллилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (8) получали аналогично из 3.63 г (30 ммоль) бромистого аллила. Выход 11.6 г (99%), т. пл. 249–251°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1589, 1609 ($C=C$, Ar), 1622 ($C=C$), 1690 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.34–1.86 м (10H, C_7H_{12}), 2.27–2.39 м (2H, C_7H_{12}), 2.87 с (2H, C^5H_2), 3.79 д. т (2H, $SCH_2CH=CH_2$, J 7.0, 1.2 Гц), 5.18 д. к (1H, $SCH_2CH=CH_2$, J 10.1, 1.2 Гц), 5.37 д. к (1H, $SCH_2CH=CH_2$, J 17.0, 1.2 Гц), 6.03 д. т (1H, $SCH_2CH=CH_2$, J 17.0, 10.1, 7.0 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.33 м (2H, Ar), 8.01–8.06 м (1H, Ar), 13.65 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 23.9 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 29.7 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 32.7 ($SCH_2CH=CH_2$), 36.4 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 39.6 (C^6), 40.7 (C^5H_2), 114.7 (C^{6a}), 118.1 ($SCH_2CH=CH_2$), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 129.6 (CH), 132.2 ($SCH_2CH=CH_2$), 132.4 (C), 136.9 (C), 136.9 (C^9), 141.5 (C^{12a}), 149.9 (C^{11a}), 156.0 (C^7). Найдено, %: C 67.19; H 6.02; N 14.39. $C_{22}H_{24}N_4OS$. Вычислено, %: C 67.32; H 6.16; N 14.27.

9-(Бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (9) получали аналогично из 3.80 г (30 ммоль) хлористого бензила. Выход 13.1 г (99%), т. пл. 236–238°C, R_f 0.67 (этилацетат–бензол, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590, 1602 ($C=C$, Ar), 1629 ($C=N$), 1695 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.34–1.86 м (10H, C_7H_{12}), 2.25–2.37 м (2H, C_7H_{12}), 2.87 с (2H, C^5H_2), 4.35 с (2H, SCH_2Ph), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.20–7.35 м (5H, Ar), 7.42–7.48 м (2H, Ar), 8.02–8.07 м (1H, Ar), 13.65 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 23.9 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 29.8 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 34.4 (SCH_2Ph), 36.4 ($2CH_2$, C_7H_{12}), 39.6 (C^6), 40.7 (C^5H_2), 114.7 (C^{6a}), 125.4 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (2CH), 128.7 (2CH), 129.6 (CH), 132.4 (C), 136.0 (C^9), 136.9 (C), 141.8 (C), 149.8 (C^{12a}), 155.5 (C^{11a}), 156.0 (C^7). Найдено, %: C 70.68; H 5.78; N 12.43. $C_{26}H_{26}N_4OS$. Вычислено, %: C 70.56; H 5.92; N 12.66.

11-Метил-9-(метилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (10). Смесь 2.2 г

(6 ммоль) 9-(метилсульфанил)-5*H*-спиро[бензо[*h*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он **6**, 0.39 г (7 ммоль) едкого калия, 0.85 г (6 ммоль) метилиодида и 40 мл абсолютно-го метанола кипятили в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из бутанола. Выход 1.2 г (53%), т. пл. 229–231°C, R_f 0.50 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1585, 1604 (C=C, Ar), 1667 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.34–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 2.25–2.37 м (2H, C₇H₁₂), 2.55 с (3H, SCH₃), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 3.82 с (3H, NCH₃), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.33 м (2H, Ar), 8.08–8.13 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.0 (SCH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.6 (2CH₂, C₇H₁₂), 32.8 (NCH₃), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.4 (C⁵H₂), 114.9 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 129.7 (CH), 132.5 (C), 136.9 (C), 142.2 (C⁹), 148.2 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 155.9 (C⁷). Найдено, %: C 66.42; H 6.23; N 14.59. C₂₁H₂₄N₄OS. Вычислено, %: C 66.29; H 6.36; N 14.72.

9-(Метилсульфанил)-11-этил-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (11) получали аналогично из 0.93 г (6 ммоль) иодистого этила. Выход 1.3 г (55%), т. пл. 257–258°C, R_f 0.63 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1585, 1600 (C=C Ar), 1666 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.34–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 1.51 т (3H, NCH₂CH₃, J 7.2 Гц), 2.27–2.39 м (2H, C₇H₁₂), 2.56 с (3H, SCH₃), 2.88 с (2H, C⁵H₂), 4.25 к (2H, NCH₂CH₃, J 7.2 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (2H, Ar), 8.07–8.12 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.0 (SCH₃), 13.2 (NCH₂CH₃), 23.8 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.6 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 41.2 (NCH₂CH₃), 115.0 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.41 (CH), 129.7 (CH), 132.5 (C), 136.8 (C), 142.3 (C⁹), 147.7 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: C 66.81; H 6.79; N 14.11. C₂₂H₂₆N₄OS. Вычислено, %: C 66.97; H 6.64; N 14.20.

11-Аллил-9-(метилсульфанил)-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (12) получали аналогично из 0.73 г (6 ммоль) бромистого аллила. Выход 1.4 г (58%), т. пл. 212–215°C, R_f 0.63 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹:

1586, 1598 (C=C, Ar), 1661 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.35–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 2.28–2.40 м (2H, C₇H₁₂), 2.56 с (3H, SCH₃), 2.88 с (2H, C⁵H₂), 4.80 д. т (2H, NCH₂CH=CH₂, J 7.0, 1.2 Гц), 5.31 д. к (1H, NCH₂CH=CH₂, J 10.1, 1.2 Гц), 5.38 д. к (1H, NCH₂CH=CH₂, J 17.0, 1.2 Гц), 6.03 д. д. т (1H, NCH₂CH=CH₂, J 17.0, 10.1, 7.0 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.1 (SCH₃), 23.8 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.6 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 48.3 (NCH₂CH=CH₂), 115.2 (C^{6a}), 118.5 (NCH₂CH=CH₂), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 129.8 (CH), 130.8 (NCH₂CH=CH₂), 132.5 (C), 136.8 (C), 142.7 (C⁹), 147.9 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: C 67.84; H 6.56; N 13.71. C₂₃H₂₆N₄OS. Вычислено, %: C 67.95; H 6.45; N 13.78.

11-Бензил-9-(метилсульфанил)-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (13) получали аналогично из 0.76 г (6 ммоль) хлористого бензила. Выход 1.5 г (55%), т. пл. 209–211°C, R_f 0.70 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1585, 1600 (C=C, Ar), 1672 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.37–1.88 м (10H, C₇H₁₂), 2.28–2.40 м (2H, C₇H₁₂), 2.55 с (3H, SCH₃), 2.89 с (2H, C⁵H₂), 5.35 с (2H, NCH₂Ph), 7.14–7.19 м (1H, Ar), 7.24–7.38 м (5H, Ar), 7.40–7.46 м (2H, Ar), 8.11–8.16 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 13.1 (SCH₃), 23.8 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.6 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 49.7 (NCH₂Ph), 115.3 (C^{6a}), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 129.8 (CH), 132.6 (C), 134.8 (C⁹), 136.9 (C), 142.8 (C), 148.0 (C^{12a}), 156.0 (C^{11a}), 155.99 (C⁷). Найдено, %: C 71.16; H 6.04; N 12.35. C₂₇H₂₈N₄OS. Вычислено, %: C 71.02; H 6.18; N 12.27.

11-Метил-9-(этилсульфанил)-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-он (14) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(этилсульфанил)-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11*H*)-она **7** и 0.85 г (6 ммоль) иодистого метила. Выход 1.94 г (82%) соединения **14**, т. пл. 178–180°C, R_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:10). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1584, 1603 (C=C, Ar), 1670 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.34–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 1.47 т (3H, SCH₂CH₃,

7.73 Гц), 2.25–2.37 м (2H, C₇H₁₂), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 3.13 к (2H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 3.83 с (3H, NCH₃), 7.12–7.18 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (2H, Ar), 8.08–8.14 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.3 (SCH₂CH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 24.3 (SCH₂CH₃), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 32.8 (NCH₃), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 114.9 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.7 (CH), 132.5 (C), 136.8 (C), 141.4 (C⁹), 148.0 (C^{12a}), 155.8 (C^{11a}), 155.9 (C⁷). Найдено, %: С 66.85; Н 6.52; N 14.36. C₂₂H₂₆N₄OS. Вычислено, %: С 66.97; Н 6.64; N 14.20.

11-Этил-9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (15) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **7** и 0.93 г (6 ммоль) иодистого этила. Выход 0.83 г (34%), т. пл. 188–190°C, *R*_f 0.72 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1586, 1589 (C=C, Ar), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.33–1.85 м (10H, C₇H₁₂), 1.47 т (3H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.51 т (3H, NCH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.27–2.39 м (2H, C₇H₁₂), 2.88 с (2H, C⁵H₂), 3.14 к (2H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.25 к (2H, NCH₂CH₃, *J* 7.2 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (2H, Ar), 8.07–8.12 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.3 (SCH₂CH₃), 13.3 (NCH₂CH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 24.3 (SCH₂CH₃), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 41.1 (NCH₂CH₃), 115.0 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.7 (CH), 132.6 (C), 136.8 (C), 141.4 (C⁹), 147.5 (C^{12a}), 155.8 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: С 67.75; Н 6.78; N 13.80. C₂₃H₂₈N₄OS. Вычислено, %: С 67.61; Н 6.91; N 13.71.

11-Аллил-9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (16) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **7** и 0.73 г (6 ммоль) бромистого аллила. Выход 1.54 г (61%), т. пл. 185–187°C, *R*_f 0.74 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1587, 1599 (C=C, Ar), 1660 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.35–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 1.46 т (3H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.27–2.39 м (2H, C₇H₁₂), 2.88 с (2H, C⁵H₂), 3.14 к (2H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 4.79 д. т (2H, NCH₂CH=CH₂, *J* 7.0, 1.2 Гц), 5.30 д. к (1H, NCH₂CH=CH₂, *J* 10.1,

1.2 Гц), 5.37 д. к (1H, NCH₂CH=CH₂, *J* 17.0, 1.2 Гц), 6.03 д. д. т (1H, NCH₂CH=CH₂, *J* 17.0, 10.1, 7.0 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.34 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.3 (SCH₂CH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 24.3 (SCH₂CH₃), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 48.2 (NCH₂CH=CH₂), 115.3 (C^{6a}), 118.4 (NCH₂CH=CH₂), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 127.0 (CH), 129.7 (CH), 130.9 (NCH₂CH=CH₂), 132.5 (C), 136.8 (C), 141.8 (C⁹), 147.7 (C^{12a}), 155.8 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: С 68.38; Н 6.84; N 13.21. C₂₄H₂₈N₄OS. Вычислено, %: С 68.54; Н 6.71; N 13.32.

11-Бензил-9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (17) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(этилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **7** и 0.76 г (6 ммоль) хлористого бензила. Выход 1.41 г (50%), т. пл. 181–183°C, *R*_f 0.68 (этилацетат–бензол, 1:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1586, 1607 (C=C, Ar), 1672 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.37–1.88 м (10H, C₇H₁₂), 1.43 т (3H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.27–2.39 м (2H, C₇H₁₂), 2.89 с (2H, C⁵H₂), 3.13 к (2H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 5.35 с (2H, NCH₂Ph), 7.13–7.18 м (1H, Ar), 7.21–7.35 м (5H, Ar), 7.40–7.46 м (2H, Ar), 8.11–8.16 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.2 (SCH₂CH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 24.4 (SCH₂CH₃), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.5 (C⁵H₂), 49.6 (NCH₂Ph), 115.2 (C^{6a}), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (2CH), 128.1 (2CH), 129.8 (CH), 132.6 (C), 134.8 (C⁹), 136.9 (C), 141.9 (C), 147.8 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: С 71.58; Н 6.21; N 11.75. C₂₈H₃₀N₄OS. Вычислено, %: С 71.46; Н 6.43; N 11.90.

9-(Бензилсульфанил)-11-метил-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (18) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **9** и 0.85 г (6 ммоль) иодистого метила. Выход 2.1 г (77%), т. пл. 241–242°C, *R*_f 0.73 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1584, 1603 (C=C, Ar), 1672 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.33–1.85 м (10H, C₇H₁₂), 2.22–2.34 м (2H, C₇H₁₂), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 3.84 с (3H, NCH₃), 4.33 с (2H, SCH₂Ph), 7.12–

7.17 м (1H, Ar), 7.21–7.35 м (5H, Ar), 7.42–7.48 м (2H, Ar), 8.09–8.14 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 32.9 (NCH₃), 34.4 (SCH₂Ph), 36.4 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.6 (C⁵H₂), 115.0 (C^{6a}), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.9 (2CH), 128.7 (2CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 135.6 (C⁹), 136.9 (C), 141.1 (C), 148.0 (C^{12a}), 156.0 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: C 71.15; H 6.04; N 12.39. C₂₇H₂₈N₄OS. Вычислено, %: C 71.02; H 6.18; N 12.27.

9-(Бензилсульфанил)-11-этил-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (19) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **9** и 0.93 г (6 ммоль) иодистого этила. Выход 1.8 г (64%), т. пл. 183–185°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1583, 1599 (C=C Ar), 1672 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33–1.85 м (10H, C₇H₁₂), 1.51 т (3H, J 7.2 Гц, NCH₂CH₃), 2.23–2.35 м (2H, C₇H₁₂), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 4.26 к (2H, NCH₂CH₃, J 7.2 Гц), 4.33 с (2H, SCH₂Ph), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.20–7.35 м (5H, Ar), 7.43–7.49 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.3 (NCH₂CH₃), 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 34.4 (SCH₂Ph), 36.4 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.5 (C⁶), 40.6 (C⁵H₂), 41.2 (NCH₂CH₃), 115.1 (C^{6a}), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (2CH), 128.7 (2CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 135.8 (C⁹), 136.9 (C), 141.0 (C), 147.58 (C^{12a}), 155.5 (C^{11a}), 155.9 (C⁷). Найдено, %: C 71.32; H 6.56; N 11.75. C₂₈H₃₀N₄OS. Вычислено, %: C 71.46; H 6.43; N 11.90.

11-Аллил-9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (20) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **9** и 0.73 г (6 ммоль) бромистого аллила. Выход 1.7 г (59%) соединения **20**, т. пл. 161–163°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1584, 1597 (C=C, Ar), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 2.23–2.35 м (2H, C₇H₁₂), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 4.33 с (2H, SCH₂Ph), 4.81 д. т (2H, NCH₂CH=CH₂, J 7.0, 1.2 Гц), 5.32 д. к (1H, NCH₂CH=CH₂, J 10.1, 1.2 Гц), 5.37 д. к

(1H, NCH₂CH=CH₂, J 17.0, 1.2 Гц), 6.02 д. д. т (1H, NCH₂CH=CH₂, J 17.0, 10.1, 7.0 Гц), 7.12–7.17 м (1H, Ar), 7.20–7.34 м (5H, Ar), 7.42–7.48 м (2H, Ar), 8.06–8.11 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 34.4 (SCH₂Ph), 36.4 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.6 (C⁵H₂), 48.36 (NCH₂CH=CH₂), 115.3 (C^{6a}), 118.5 (NCH₂CH=CH₂), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (2CH), 128.8 (2CH), 129.8 (CH), 130.8 (NCH₂CH=CH₂), 132.5 (C), 135.7 (C⁹), 136.9 (C), 141.4 (C), 147.7 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: C 72.29; H 6.13; N 11.49. C₂₉H₃₀N₄OS. Вычислено, %: C 72.17; H 6.27; N 11.61.

11-Бензил-9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-он (21) получали аналогично из 2.28 г (6 ммоль) 9-(бензилсульфанил)-5H-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогептан]-7(11H)-она **9** и 0.76 г (6 ммоль) хлористого бензила. Выход 2.0 г (63%), т. пл. 175–177°C, R_f 0.75 (этилацетат–бензол–гексан, 1:5:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1581, 1597 (C=C, Ar), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35–1.86 м (10H, C₇H₁₂), 2.24–2.36 м (2H, C₇H₁₂), 2.87 с (2H, C⁵H₂), 4.30 с (2H, SCH₂Ph), 5.36 с (2H, NCH₂Ph), 7.13–7.18 м (1H, Ar), 7.20–7.48 м (12H, Ar), 8.11–8.16 м (1H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 23.9 (2CH₂, C₇H₁₂), 29.7 (2CH₂, C₇H₁₂), 34.3 (SCH₂Ph), 36.3 (2CH₂, C₇H₁₂), 39.6 (C⁶), 40.6 (C⁵H₂), 49.7 (NCH₂Ph), 115.4 (C^{6a}), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2CH), 127.9 (2CH), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 129.8 (CH), 132.5 (C), 134.7 (C⁹), 135.8 (C), 136.9 (C), 141.4 (C), 147.8 (C^{12a}), 155.9 (C^{11a}), 156.0 (C⁷). Найдено, %: C 74.52; H 6.16; N 10.41. C₃₃H₃₂N₄OS. Вычислено, %: C 74.40; H 6.05; N 10.52.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ани Серёжаевна Айвазян, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8384-7431>

Сурен Серёжаевич Мамян, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2239-4648>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке Республики Армения (проект № 21AA-1D002).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta R., Chaudhary R.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2012. Vol. 187 N 6. P. 735. doi 10.1080/10426507.2011.647145
2. Velpula R., Banothu J., Gali R., Sargam Y., Bavantula R. // Turkish J. Chem. 2015. Vol. 39. P. 620. doi 10.3906/kim-1410-64
3. Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 1623. doi 10.2147/DDDT.S136692
4. Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 22. P. 18607. doi 10.1039/C5RA24429C
5. Wu L., Zhang Ch. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 34. P. 287555. doi 10.1039/C6RA03323G
6. Wu L., Liu Y., Li Y. // Molecules. 2018. Vol. 23. N 9. P. 2330. doi 10.3390/molecules23092330
7. Abdelsalam E.A., Zagahary W.A., Amin K.M., Abou Taleb N.A., Mekawey A.A.I., Eldehna W.M., Hatem A.A., Hammad S.F. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 89. Art. no. 102985. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102985
8. Grover P., Bhardwaj M., Kapoor G., Mehta L., Ghai R., Nagarajan K. // Curr. Org. Chem. 2021. Vol. 25. N 6. P. 695. doi 10.2174/1385272825666210212121056
9. Mohareb R.M., Ibrahim R.A., Elmetwally A.M., Gamaan M.S. // Acta Chim. Slov. 2022. Vol. 69. N 1. P. 13. doi 10.17344/acs.2021.6733
10. Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. // Med. Chem. Nat. Prod. Res. 2019. Vol. 22. N 6. P. 422. doi 10.2174/1386207322666190617164617
11. Ohtomo H., Tagata T., Sasaki K., Hirota T., Okuda K. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63 N 51. P. 12541. doi 10.1016/j.tet.2007.10.024
12. Maurya H.K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K.K., Negi A.S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 21(1). P. 5844. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.101
13. Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. // J. Org. Chem. 2016. Vol. 81. N 13. P. 5574. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
14. Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. // Genomics Inform. 2016. Vol. 14. N 3. P. 104. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
15. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Сафарян А.С., Аракелян А.Г. // Хим.-фарм. ж. 2022. Т. 56. № 9. С. 28. doi 10.30906/0023-1134-2022-56-9-28-32; Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Arsenyan F.H., Safaryan A.S., Arakelyan H.H. // Pharm. Chem. J. 2022. Vol. 56. P. 1183. doi 10.1007/s11094-022-02774-0
16. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Сафарян А.Г., Аракелян А.С. // Хим.-фарм. ж. 2021. Т. 55. № 2. С. 24. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-2-24-28; Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.A., Mamyan S.S., Arsenyan F.H., Safaryan A.H., Arakelyan H.S. // Pharm. Chem. J. 2021. Vol. 55. P. 133. doi 10.1007/s11094-021-02392-2.
17. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. № 3. С. 410. doi 10.31857/S0514749221030095; Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.A., Mamyan S.S. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 383. doi 10.1134/S107042802103009X
18. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Мартиросян Л.А. // Хим.-фарм. ж. 2022 Т. 56. № 10. С. 17. doi 10.30906/0023-1134-2022-56-10-17-2; Markosyan A.I., Ayvazyan A.S., Gabrielyan S.A., Mamyan S.S., Avakimyan J.A., Martirosyan L.A. // Pharm. Chem. J. 2023. Vol. 56. N 10. P. 1321. doi 10.1007/s11094-023-02792-6
19. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В., Алексанян М.С., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. // ХГС. 2000. № 5. С. 658; Markosyan A.I., Kuroyan R.A., Dilanyan S.V., Aleksanyan M.S., Karapetyan A.A., Struchkov Yu.T. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 36. P. 574. doi 10.1007/BF02290848
20. Маркосян А.И., Куроян Р.А., Диланян С.В. // ХГС. 2000. № 3. С. 396; Markosyan A.I., Kuroyan R.A., Dilanyan S.V. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 36. P. 334. doi 10.1007/BF02256872
21. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Медицина, 2012. С. 509.
22. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis, Some Transformations and Antibacterial Activity of 5*H*-Spiro[benzo[*h*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-6,1'-cycloheptane]-7(11*H*)-ones

A. I. Markosyan^{a,*}, A. S. Ayvazyan^a, S. H. Gabrielyan^a, S. S. Mamyan^a,
A. A. Ayvazyan^a, and H. H. Arakelyan^a

^a Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: ashot@markosyan.am

Received January 23, 2023; revised February 17, 2023; accepted February 21, 2023

Condensation of 2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-one with hydrazine hydrate afforded 2-hydrazinyl-3*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-one. The reaction of the latter with orthoformic acid ethyl ester or carbon disulfide yielded 5*H*-spiro[benzo[*h*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-6,1'-cycloheptane]-7(11*H*)-one and 9-mercapto-5*H*-spiro[benzo[*h*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-6,1'-cycloheptane]-7(11*H*)-one, respectively. Alkylation of the latter with methyl and ethyl iodides, allyl bromide, and benzyl chloride gave 9-sulfanyl-substituted 5*H*-spiro[benzo[*h*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*]quinazoline-6,1'-cycloheptane]-7(11*H*)-ones. The synthesized compounds exhibited antibacterial properties.

Keywords: thioxobenzo[*h*]quinazoline, hydrazinoderivative, mercaptotriazole, sulfanyl-substituted, alkylation, antibacterial activity

СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ [1-(3,3-ДИЭТОКСИПРОПИЛ)- УРЕИДО]МЕТАНСУЛЬФОНАТОВ НАТРИЯ С С-НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2023 г. А. В. Смолочкин^{1,*}, Л. Ж. Яхшиликова², Т. С. Ризбаева¹,
А. С. Газизов¹, А. Р. Бурилов¹, М. А. Пудовик¹

¹ Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

² Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

*e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Поступило в редакцию 17 января 2023 г.

После доработки 1 марта 2023 г.

Принято к печати 2 марта 2023 г.

Реакцией (1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо)метансульфонатов натрия с С-нуклеофилами (4-хлоррезорцин, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ол, 2,4-дигидроксibenзойная кислота, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он) в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты синтезированы новые замещенные тетрагидропиримидиноны.

Ключевые слова: ацетали, тетрагидропиримидинон, 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевина, С-нуклеофилы

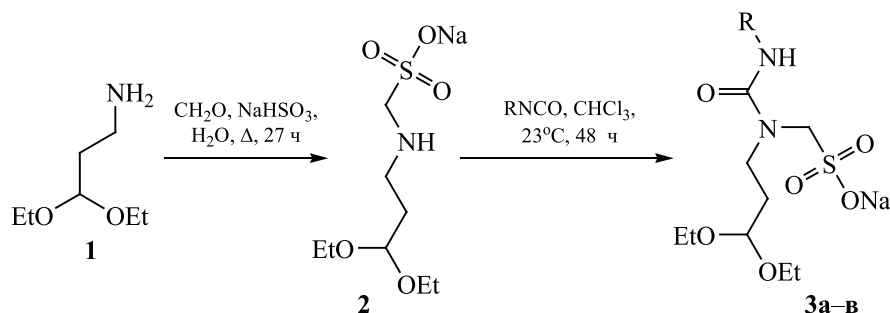
DOI: 10.31857/S0044460X23030058, **EDN:** OJWZFU

Циклические мочевины привлекают пристальное внимание химиков-синтетиков поскольку представители этого класса гетероциклических соединений проявляют разнообразную биологическую активность [1]. Особый интерес в последние годы вызывают производные циклической мочевины – тетрагидропиримидин-2(1*H*)-оны, которые известны своей фармакологической активностью. Тетрагидропиримидиноны преимущественно оказывают ингибирующее действие на различные ферменты, такие как ВИЧ-протеаза [2, 3], дигидрооротаза [4], топоизомераза I [5], TNF- α -превращающий фермент [6].

В литературе предложены два подхода к синтезу тетрагидропиримидинонов исходя из структуры исходных соединений. Первый базируется на

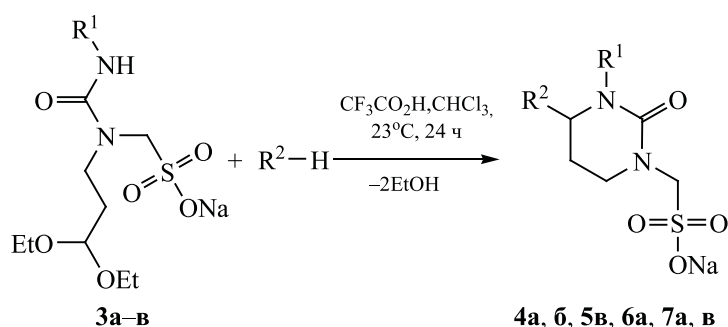
функционализации готовых циклических предшественников [7–10]. Необходимость предварительного синтеза исходной циклической мочевины увеличивает количество стадий, что неизбежно приводит к снижению общего выхода целевых соединений. Второй подход, напротив, основывается на замыкании ациклических предшественников. При этом циклизации подвергаются производные 1,3-диаминопропана [11, 12], либо функционализированные мочевины [13–15]. К преимуществам этого подхода можно отнести отсутствие трудоемкого синтеза исходных циклических соединений. Следует отметить, что упомянутым методам присущ общий недостаток – это сложность введения заместителей в тетрагидропиримидиновый фрагмент. С учетом этого неудивительно, что пои-

Схема 1.

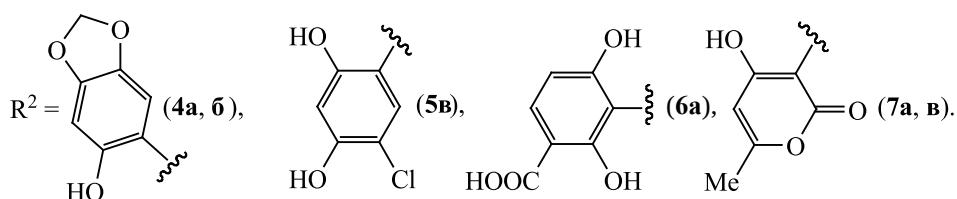


R = 3-MeC₆H₄ (**a**), 3-Cl C₆H₄ (**б**), 4-Me C₆H₄SO₂ (**в**).

Схема 2.



R¹ = 3-MeC₆H₄ (**a**), 3-ClC₆H₄ (**б**), 4-MeC₆H₄SO₂ (**в**);



ску новых путей синтеза производных тетрагидропиримидинона уделяется большое внимание.

Ранее нами был предложен метод синтеза 1,6-дизамещенных тетрагидропиримидин-2(1H)-онов на основе кислотно-катализируемой реакции различных фенолов с производными 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевины [16]. Для установления границ применимости предлагаемого подхода представлялось важным выявить влияние природы заместителя у атома азота и характер нуклеофила на синтетический результат реакции.

С этой целью по известной методике [17] взаимодействием 3,3-диэтоксипропан-1-амин **1** с формальдегидом и гидросульфитом натрия в воде был

получен [(3,3-диэтоксипропил)амино]метансульфонат натрия **2**, реакция которого с изоцианатами (*m*-толилизотиоцианатом, *m*-хлорфенилизотиоцианатом, *n*-толилсульфонилизотиоцианатом) позволила синтезировать [1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо]метансульфонаты натрия **3а-в** (схема 1).

Взаимодействие синтезированных мочевины **3** с фенолами (бензо[*d*][1,3]диоксол-5-олом, 4-хлоррезорцином, 2,4-дигидроксibenзойной кислотой) осуществляли при эквимольном соотношении реагентов в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты при комнатной температуре.

В результате этой реакции были получены новые производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она **4а**, **б**, **5в**, **6а** (схема 2). Гетероциклический аналог фенола – 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, структурный фрагмент которого является составной частью антибиотика миксопирина [18–20], – также реагирует с ацетальми **3а**, **в** с образованием ранее неизвестных соединений **7а**, **в**.

Таким образом, кислотно-катализируемая реакция [1-(3,3-диэтоксипропил)уреидо]метансульфонатов натрия с ароматическими и гетероциклическим нуклеофилами позволяет в мягких условиях получать новые замещенные производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она. Преимуществом данного метода являются мягкие условия реакции, использование коммерчески доступных реагентов и катализатора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Общая методика получения ацеталей 3а–в. К смеси 1.2 мл 37%-ного раствора формальдегида добавляли 1.3 г (1.24 ммоль) гидросульфита натрия и 20 мл воды. Реакционную смесь кипятили 7 ч, затем добавляли 1.8 мл (1.24 ммоль) 3,3-диэтоксипропан-1-амин **1** и дополнительно кипятили 20 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный амин **2** вводили в реакцию с 1.24 ммоль изоцианата в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученные мочевины **3** промывали 40 мл этилацетата. Продукты реакции представляли собой белые порошки.

[1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-(*m*-толил)уреидо]метансульфонат натрия (3а). Выход 0.42 г (86%), т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК спектр ν , см^{-1} : 1188, 1638, 2935, 2975, 3475. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.06–1.14 м (6H, CH_3), 1.19–1.27 м (2H, CH_2), 2.25 с (3H, CH_3), 3.24–3.32 м (2H, CH_2), 3.39–3.48 м (2H,

CH_2), 3.49–3.58 м (2H, CH_2), 4.10 с (2H, CH_2), 4.43–4.58 м (1H, CH), 7.03–7.17 м (4H, ArH). Найдено, %: C 48.73; H 6.59; N 6.89; S 8.25. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 48.47; H 6.36; N 7.07; S, 8.09.

[3-(3-Хлорфенил)-1-(3,3-диэтоксипропил)-мочевино]метансульфонат натрия (3б). Выход 0.39 г (75%), т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК спектр ν , см^{-1} : 1179, 1640, 2933, 2977. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.07–1.16 м (6H, CH_3), 1.21–1.29 м (2H, CH_2), 3.33–3.39 м (2H, CH_2), 3.40–3.48 м (2H, CH_2), 3.50–3.59 м (2H, CH_2), 4.11 с (2H, CH_2), 4.48–4.59 м (1H, CH), 7.18–7.39 м (4H, ArH). Найдено, %: C 43.47; H 5.49; Cl 8.77; N 6.59; S 7.87. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{NaO}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 43.22; H 5.32; Cl 8.50; N 6.72; S 7.69.

[1-(3,3-Диэтоксипропил)-3-тозилуреидо]метансульфонат натрия (3в). Выход 0.47 г (83%), т. пл. $158\text{--}160^\circ\text{C}$. ИК спектр ν , см^{-1} : 1188, 1645, 2935, 2975, 3379. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.13–1.22 м (6H, CH_3), 1.83–2.05 м (2H, CH_2), 2.42 с (3H, CH_3), 3.47–3.67 м (4H, CH_2), 3.70–3.78 м (2H, CH_2), 4.39 с (2H, CH_2), 4.34–4.45 м (1H, CH), 7.38 д (2H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.72 д (2H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц). Найдено, %: C 41.95; H 5.67; N 5.90; S 13.78. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: C 41.73; H 5.47; N 6.08; S 13.93.

Общая методика синтеза тетрагидропиримидинонов 4а, б, 5в, 6а, 7а, в. К смеси 1.3 ммоль ацетала **3** в 20 мл хлороформа добавляли 1.3 ммоль нуклеофила и 2 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали 10 мл ацетона, полученный белый порошок высушивали при пониженном давлении.

[4-(6-Гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-оксо-3-(*m*-толил)тетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил]метансульфонат натрия (4а). Выход 0.38 г (67%), т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ИК спектр ν , см^{-1} : 1153, 1630, 2929, 3014, 3436. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.22 с (3H, CH_3), 2.29–2.35 м (2H, CH_2), 3.46–3.55 м (2H, CH_2), 3.90 д (1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.6 Гц), 4.49 д (1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 13.5 Гц), 5.15–5.23 м (1H, CH), 5.85–5.90 м (2H, CH_2), 6.38 с (1H, ArH), 6.92 с (1H, ArH), 7.00–7.14 м (4H, ArH), 8.31 с (1H, OH). Найдено, %: C 51.68; H 4.47; N 6.41; S 7.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 51.58; H 4.33; N 6.33; S 7.25.

[3-(3-Хлорфенил)-4-(6-гидроксibenзо[d]-[1,3]диоксол-5-ил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил]метансульфонат натрия (4б). Выход 0.24 г (40%), т. пл. 247–249°C. ИК спектр ν , см⁻¹: 1177, 1629, 2895, 3079, 3422. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.84–1.95 м (1H, CH₂), 2.26–2.39 м (1H, CH₂), 3.80–3.88 м (2H, CH₂), 3.95 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.3 Гц), 4.51 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.4 Гц), 5.22–5.27 м (1H, CH), 5.84–5.89 м (2H, CH₂), 6.39 с (1H, ArH), 6.86 с (1H, ArH), 7.10–7.16 м (3H, ArH), 7.27–7.30 м (1H, ArH), 9.52 с (1H, OH). Найдено, %: С 46.87; Н 3.70; Cl 7.78; N 5.95; S 6.99. C₁₈H₁₆ClN₂NaO₇S. Вычислено, %: С 46.71; Н 3.48; Cl 7.66; N 6.05; S 6.93.

[4-(5-Хлор-2,4-дигидроксифенил)-2-оксо-3-тозилтетрагидропиримидин-1(2H)-ил]метансульфонат натрия (5в). Выход 0.26 г (39%), т. пл. 165–166°C. ИК спектр ν , см⁻¹: 1179, 1668, 2886, 3090, 3396. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.89–1.99 м (2H, CH₂), 2.08 с (3H, CH₃), 3.54–3.60 м (1H, CH₂), 3.64–3.70 м (1H, CH₂), 3.81 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.5 Гц), 4.15 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.5 Гц), 5.90–5.96 м (1H, CH), 6.80 с (1H, ArH), 7.34 д (2H, ArH, ³J_{HH} 8.1 Гц), 7.39 с (1H, ArH), 7.84 д (2H, ArH, ³J_{HH} 8.2 Гц). Найдено, %: С 42.34; Н 3.47; Cl 7.07; N 5.59; S, 12.72. C₁₈H₁₈ClN₂NaO₈S₂. Вычислено, %: С 42.15; Н 3.54; Cl 6.91; N 5.46; S 12.50.

[4-(3-Карбокси-2,6-дигидроксифенил)-2-оксо-3-(*m*-толил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил]метансульфонат натрия (6а). Выход 0.32 г (53%), т. пл. 140–141°C. ИК спектр ν , см⁻¹: 1206, 1684, 2954, 3432. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.30–2.33 м (2H, CH₂), 3.62–3.68 м (2H, CH₂), 3.79 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.4 Гц), 4.55 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.4 Гц), 5.41–5.47 м (1H, CH), 6.81 д (1H, ArH, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.03–7.12 м (4H, ArH), 7.44 д (1H, ArH, ³J_{HH} 8.7 Гц). Найдено, %: С 49.56; Н 4.37; N 6.19; S 7.16. C₁₉H₁₉N₂NaO₈S. Вычислено, %: С 49.78; Н 4.18; N 6.11; S 6.99.

[4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-оксо-3-(*m*-толил)тетрагидропиримидин-1(2H)-ил]метансульфонат натрия (7а). Выход 0.26 г (47%), т. пл. 146–148°C. ИК спектр ν , см⁻¹: 1164, 1682, 2658, 3038, 3434. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.05 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.08–2.12 м (1H, CH₂), 2.25–2.29 м (1H, CH₂), 3.43–3.53 м (1H, CH₂), 4.08–4.15 м (2H, CH₂), 3.50 д (1H,

CH₂, ²J_{HH} 13.3 Гц), 5.06–5.12 м (1H, CH), 5.89 с (1H, CH), 6.86–6.99 м (2H, ArH), 7.02 с (1H, ArH), 7.05–7.11 м (1H, ArH). Найдено, %: С 50.40; Н 4.58; N 6.67; S 7.37. C₁₈H₁₉N₂NaO₇S. Вычислено, %: С 50.23; Н 4.45; N 6.51; S 7.45.

[4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-оксо-3-тозилтетрагидропиримидин-1(2H)-ил]метансульфонат натрия (7в). Выход 0.49 г (76%), т. пл. 70–72°C. ИК спектр ν , см⁻¹: 1175, 1682, 2533, 2678, 3088, 3436. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.12 с (3H, CH₃), 2.36–2.40 м (2H, CH₂), 2.38 с (3H, CH₃), 3.67–3.76 м (2H, CH₂), 3.82 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.4 Гц), 4.15 д (1H, CH₂, ²J_{HH} 13.3 Гц), 5.90–5.96 м (1H, CH), 5.98 с (1H, CH), 7.44 д (2H, ArH, ³J_{HH} 8.3 Гц), 7.85 д (2H, ArH, ³J_{HH} 8.2 Гц). Найдено, %: С 43.82; Н 4.12; N 5.69; S 12.88. C₁₈H₁₉N₂NaO₉S₂. Вычислено, %: С 43.72; Н 3.87; N 5.67; S 12.97.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Смолобочкин Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1470-8136>

Газизов Альмир Сабирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9899-9606>

Бурилов Александр Романович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Пудовик Михаил Аркадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1557-7967>

Ризбаева Танзиля Салиховна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2326-516X>

Яхшиликова Лола Журабаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3206-0134>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Спектро-аналитическому центру Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за техническую поддержку проведенных исследований.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента Российской Федерации в рамках государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (гранта № МК-1944.2022.1.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А.Р. Бурилов является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смолочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. // Усп. хим. 2021. Т. 90. С. 395; *Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Russ. Chem. Rev. 2021. Vol. 90. P. 395. doi 10.1070/RCR4988
2. De Lucca G.V., Liang J., De Lucca I. // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. P. 135. doi 10.1021/jm9803626
3. Katritzky A.R., Oliferenko A., Lomaka A., Karelson M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 12. P. 3453. doi 10.1016/S0960-894X(02)00741-2
4. Adams J.L., Meek T.D., Mong S.M., Johnson R.K., Metcalf B.W. // J. Med. Chem. 1988. Vol. 31. P. 1355. doi 10.1021/jm00402a018
5. Zhu L., Cheng P., Lei N., Yao J., Sheng C., Zhuang C., Guo W., Liu W., Zhang Y., Dong G., Wang S., Miao Z., Zhang W. // Arch. Pharm. 2011. Vol. 344. P. 726. doi 10.1002/ardp.201000402
6. Das Gupta S., Murumkar P.R., Giridhar R., Yadav M.R. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 3604. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.003
7. Yoshimitsu T., Arano Y., Nagaoka H. // J. Am. Chem. Soc. 2005. Vol. 127. P. 11610. doi 10.1021/ja053855q
8. Hori M., Sakakura A., Ishihara K. // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. P. 13198. doi 10.1021/ja508441t
9. Guyonnet M., Baudoin O. // Org. Lett. 2012. Vol. 14. P. 398. doi 10.1021/ol2031763
10. Смолочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. // Усп. хим. 2019. Т. 88. С. 1104; *Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. P. 1104. doi 10.1070/RCR4891
11. Primo A., Aguado E., Garcia H. // ChemCatChem. 2013. Vol. 5. P. 1020. doi 10.1002/cctc.201200329
12. Humphries P.S., Bersot R., Kincaid J., Mabery E., McCluskie K., Park T., Renner T., Riegler E., Steinfeld T., Turtle E.D., Wei Z.-L., Willis E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018. Vol. 28. P. 293. doi 10.1016/j.bmcl.2017.12.051
13. Taily I.M., Saha D., Banerjee P. // Eur. J. Org. Chem. 2019. P. 7804. doi 10.1002/ejoc.201901400
14. He Z., Zhou Q., Wu L., Chen Y. // Adv. Synth. Catal. 2010. Vol. 352. P. 1904. doi 10.1002/adsc.201000291
15. Wu T., Cheng J., Chen P., Liu G. // Chem. Commun. 2013. Vol. 49. P. 8707. doi 10.1039/c3cc44711a
16. Smolobochkin A. V., Gazizov A.S., Voronina J.K., Strelnik A.G., Rizbayeva T.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. P. 11038. doi 10.1002/slct.201902754
17. Taylor H.M., Hauser C.R. // Org. Synth. 1963. Vol. 43. P. 25. doi 10.15227/orgsyn.043.0025
18. Molodtsov V., Fleming P.R., Eyermann C.J., Ferguson A.D., Foulk M.A., McKinney D.C., Masse C.E., Buurman E.T., Murakami K.S. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. P. 3156. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00050
19. Cook L., Ternai B., Ghosh P. // J. Med. Chem. 1987. Vol. 30. P. 1017. doi 10.1021/jm00389a010
20. Fang Z., Liao P.-C., Yang Y.-L., Yang F.-L., Chen Y.-L., Lam Y., Hua K.-F., Wu S.-H. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. P. 7967. doi 10.1021/jm100619x

Synthesis of Novel Tetrahydropyrimidines via the Reaction of Sodium [1-(3,3-Diethoxypropyl)ureido]methansulfonates with C-Nucleophiles

A. V. Smolobochkin^{a,*}, L. J. Yakhshilikova^b, T. S. Rizbayeva^a, A. S. Gazizov^a,
A. R. Burilov^a, and M. A. Pudovik^a

^a Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center “Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

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

*e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Received January 17, 2023; revised March 1, 2023; accepted March 2, 2023

A series of new substituted tetrahydropyrimidines was obtained by the reaction of sodium [1-(3,3-diethoxypropyl)-ureido]methansulfonates with various C-nucleophiles (4-chlororesorcinol, sesamol, 2,4-dihydroxybenzoic acid, 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) in chloroform in the presence of trifluoroacetic acid.

Keywords: acetals, tetrahydropyrimidin-2(1H)-one, 1-(3,3-diethoxypropyl)urea, C-nucleophiles

5-(1,2-ДИКАРБАДОДЕКАБОРАН-1-ИЛ)-3-(2-ПИРИДИЛ)-1,2,4-ТРИАЗИНЫ В РЕАКЦИЯХ С ДИЕНОФИЛАМИ

© 2023 г. М. И. Валиева^{1,2}, А. Раммохан¹, Е. С. Старновская^{1,2}, Е. А. Кудряшова¹,
А. П. Криночкин^{1,2}, Д. С. Копчук^{1,2}, Г. В. Зырянов^{1,2,*}, О. Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет, ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002 Россия

² Институт органического синтеза, Уральское отделение Российской академии наук, Екатеринбург, 620219 Россия

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступило в редакцию 16 ноября 2022 г.

После доработки 16 ноября 2022 г.

Принято к печати 26 декабря 2022 г.

Изучено взаимодействие 5-(1,2-дикарбадодекаборан-1-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с различными диенофилами (2,5-норборнадиен, 1-морфолиноциклопентен, 1,2-дегидробензол, 2-амино-4-фенилоксазол). Показано, что за исключением реакции с 2,5-норборнадиеном, наличие фрагмента карборана в 1,2,4-триазиновом цикле обуславливает нетипичное протекание взаимодействия с диенофилами без образования ожидаемых продуктов реакции аза-Дильса–Альдера. Реакция же 5-(1,2-дикарбадодекаборан-1-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с 2-амино-4-фенилоксазолом неожиданно привела к образованию соответствующего 4,5-дигидро-1,2,4-триазина. Выполнена оптимизация одной из ранее описанных процедур прямого введения остатка карборана в положение C⁵ 1,2,4-триазинов.

Ключевые слова: 5-(1,2-дикарбадодекаборан-1-ил)-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазины, реакция аза-Дильса–Альдера, диенофилы, реакции без использования растворителей, восстановление, нуклеофильное замещение водорода

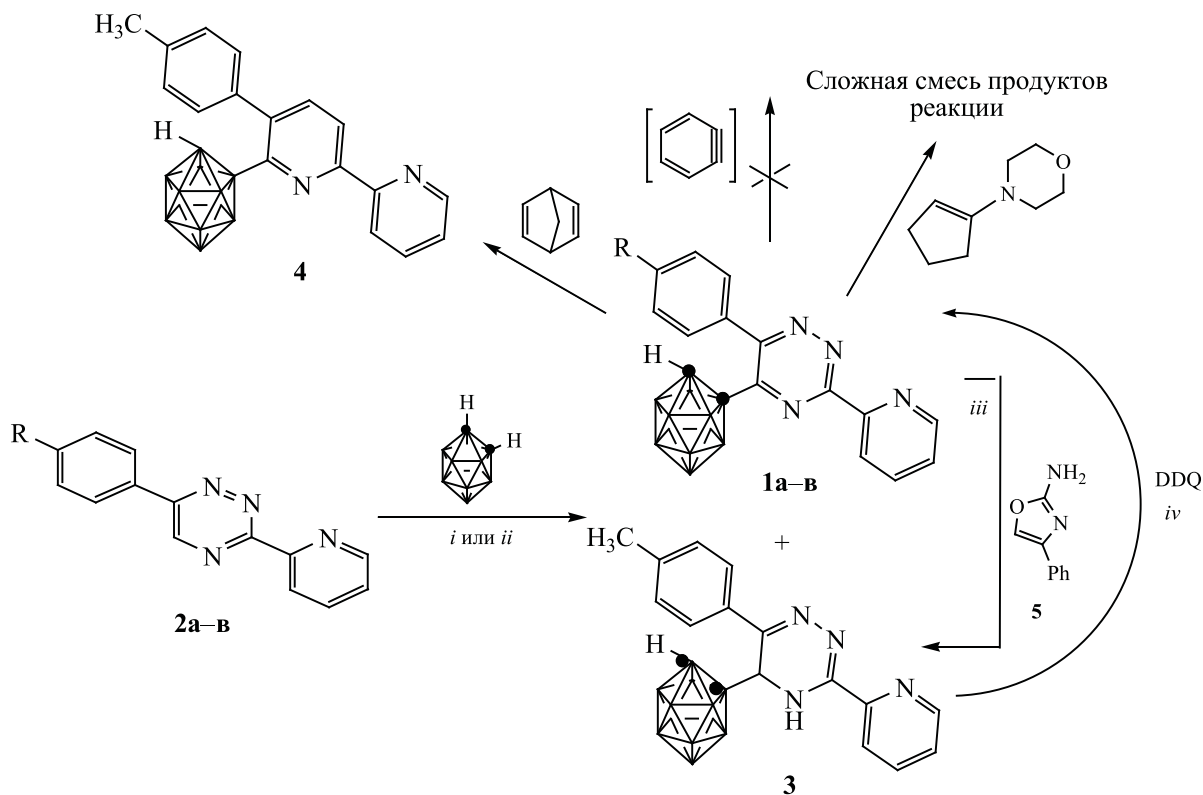
DOI: 10.31857/S0044460X2303006X, **EDN:** ONYJDO

Производные карборанов традиционно находят применение в медицинской химии в качестве перспективных противоопухолевых средств [1]. В частности, они могут использоваться в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии [2]. Гетероциклические производные карборанов представляют отдельный интерес [3, 4], благодаря важной роли гетероциклического фрагмента в селективной доставке агентов бор-нейтронозахватной терапии к опухолевым клеткам. В результате это ведет к селективному накоплению изотопов ¹⁰B в необходимых концентрациях [5, 6] в целевых клетках.

Одним из перспективных подходов к получению гетероциклических производных карборанов является использование реакций нуклеофильного замещения водорода с применением литиевых со-

лей карборанов [7, 8]. В частности, таким образом может быть реализована прямая функционализация 1,2,4-триазинового цикла. При этом может быть проведено дезоксигенативное нуклеофильное замещение водорода в ряду 1,2,4-триазин-4-оксидов [9, 10], а также схема присоединение-отщепление в ряду собственно 1,2,4-триазинов [11, 12]. Необходимо отметить, что функционализированные 1,2,4-триазины являются субстратами в реакциях с различными диенофилами, что открывает возможности получения, в частности, замещенных/конденсированных производных пиридинов [13, 14], а также [10-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)]пири(ми)до[1,2-а]индолов [15, 16] при реализации реакции ариновых интермедиатов с 3-[пири(ми)дин-2-ил]-1,2,4-триазидами. Превращения карборанил-замещенных 1,2,4-триазинов в подобных ре-

Схема 1.



R = H (**a**), Me (**b**), Cl (**v**).

Реагенты и условия: *i*, BuLi, ТГФ, 0°C→20°C, затем DDQ, AcOH, кипячение, 8 ч; *ii*, BuLi, ТГФ, 0°C→20°C, затем DDQ, AcOH, кипячение, 16 ч; *iii*, без растворителя, 150°C, 8 ч; *iv*, AcOH, кипячение, 16 ч; *v*, толуол, кипячение, 16 ч.

акциях на настоящий момент ограничены четырьмя примерами превращения 5-(1,2-дикарбадодекаборан-1-ил)-1,2,4-триазинов и 2,6-бис[5-(1,2-дикарбадодекаборан-1-ил)-1,2,4-триазин-3-ил]-пиридинов в реакции с классическим диенофилом — 2,5-норборнадиеном [10, 11]. В настоящей работе нами впервые было исследовано взаимодействие 5-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с остатком карборана в положении C⁵ с другими диенофилами.

Исходные карборанил-1,2,4-триазины **1** были получены на основе 5-незамещенных 1,2,4-триазинов **2** [17] (схема 1). Для реализации этой реакции нами была применена однореакторная процедура, описанная в работе [11], не предполагающая выделение промежуточного σ^H -аддукта **3**. Так,

ранее было описано взаимодействие литиевой соли карборана с 3,6-ди(4-метоксифенил)-1,2,4-триазином в безводном ТГФ с последующей ароматизацией σ^H -аддукта в кипящей ледяной уксусной кислоте, в качестве окислителя использовали 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ). При воспроизведении этой методики в ряду 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов нами были обнаружены некоторые особенности. Так, при ее точном воспроизведении помимо карборанилтриазина **1** в составе продуктов был обнаружен соответствующий σ^H -аддукт **3**, их соотношение составляло примерно 2:1. Эти два продукта могут быть разделены колоночной хроматографией. Дальнейшие исследования показали, что пролонгированное кипячение в ледяной уксусной кислоте в присутствии

DDQ позволяет получить исключительно продукт **1** с выходом до 71%.

Далее нами было опробовано взаимодействие полученных карборанилтриазинов **1a–в** с различными диенофилами. Ранее [10, 11] была показана возможность получения соответствующих (2,2'-би)пиридинов с остатками 1,2-дикарбадодекаборан-1-ила. Взаимодействие было реализовано в кипящем толуоле (схема 1). В данной работе мы продемонстрировали возможность получения таким образом 2,2'-бипиридина **4** с остатком карборана, не содержащего заместителя в положении C². Реакция была проведена в тех же условиях, что предлагались ранее, структура полученного продукта была подтверждена данными спектров ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и элементного анализа. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **4** может быть отмечено появление двух характеристичных дублетов протонов нового пиридинового кольца с КССВ 8.0 Гц. Сохранение в неизменном виде фрагмента карборана подтверждается присутствием уширенного синглета протонов ВН в области 1.40–2.80 м. д., а также сигнала протона при атоме C² в области 5.57 м. д.

Также мы опробовали взаимодействие соединений **1** с ариновым интермедиатом, 1,2-дегидробензолом, генерируемым *in situ*. Ранее нами было показано, что взаимодействие 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазинов с аринами в среде кипящего толуола приводит либо к продуктам домино-трансформации, 10-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-пиридо[1,2-*a*]индолам, либо к продуктам классической реакции аза-Дильса–Альдера – 1-(2-пиридил)изохинолинам [15]. В случае соединений **1a–в** нам, к сожалению, не удалось реализовать подобное превращение, в том числе с использованием более высококипящего *o*-ксилола. Из реакционной массы были выделены исходные 1,2,4-триазины **1** в неизменном виде.

Взаимодействием 1,2,4-триазинов **1** с другим диенофилом, 1-морфолиноциклопентеном, в среде кипящего толуола или *o*-ксилола, что ранее успешно использовалось для получения соответствующих производных 6,7-дигидро-5H-циклопента[с]-пиридина [18, 19], была получена сложная смесь соединений. Первичный анализ показал, в частности, присутствие в ее составе продуктов отщепления фрагмента карборана. Необходимо отметить,

что ранее был зафиксирован ряд случаев, когда при использовании енаминов в качестве диенофилов в реакции аза-Дильса–Альдера имели место параллельные процессы, затрагивающие различные функциональные группы в составе 1,2,4-триазинового цикла или его заместителей. Например, отмечалось восстановление нитрогруппы до аминогруппы [20], превращение трихлорметильной группы в дихлорметильную [21] и частичное нуклеофильное замещение водорода на остаток пирролидина [22]. Вероятно, в данном случае имеет место схожий процесс, требующий более подробного изучения.

Наконец, на последнем этапе было исследовано взаимодействие 1,2,4-триазина **16** с 2-амино-4-фенилоксазолом **5**, для которого недавно была показана возможность использования в качестве диенофила в реакциях с 3-(2-пиридил)-1,2,4-триазин-5-карбонитрилами с образованием 4-арил-3-гидрокси-2,2'-бипиридин-6-карбонитрилов [23]. При реализации в аналогичных условиях (нагревание при 150°C в отсутствие растворителя) реакция оксазола **5** с 1,2,4-триазином **16** привела к единственному продукту, соответствующему, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, масс-спектрометрии и элементного анализа, σ^H-аддукту **3** (схема 1). Так, в спектре ЯМР ¹H может быть отмечен сигнал протона при *sp*³-гибридном атоме углерода в области 5.75 м. д., а также NH-группы в области 10.43 м. д. Фрагмент карборана при этом не претерпевал каких-либо изменений, в спектре ЯМР ¹H имеются характерный уширенный синглет протонов ВН в области 1.45–3.10 м. д. и сигнал протона при атоме углерода в области 3.84 м. д. Дополнительным подтверждением образования соединения **3** является возможность его ароматизации с использованием DDQ в качестве окислителя с получением соединения **16**. Необходимо отметить, что ранее в литературе были описаны примеры использования оксазолов в качестве восстановителей [24].

Таким образом, в рамках данной работы нами выполнена модификация ранее описанной методики прямого введения остатка карборана в положение C⁵ 6-арил-3-(2-пиридил)-1,2,4-триазина и изучено взаимодействие данных продуктов с такими диенофилами, как 1-морфолиноциклопентен, *in situ* генерированный 1,2-дегидробензол

и 2-амино-4-ариллоксазол. Показано отсутствие взаимодействия с 1,2-дегидробензолом даже при повышенной температуре, образование сложной смеси продуктов в реакции с 1-морфолиноциклопентеном и образование продуктов восстановления 1,2,4-триазинового цикла в реакции с 2-амино-4-ариллоксазолом. Вероятно, во всех случаях такая необычная реакционная способность карборанилзамещенных 1,2,4-триазинов связана с влиянием пространственных и электронных факторов, вызванных введением фрагмента карборана, что требует дальнейшего изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт – SiMe_4 . Масс-спектры (тип ионизации – электроспрей) записаны на приборе MicrOTOF-Q II Bruker Daltonics (Германия). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II PerkinElmer.

Исходные 1,2,4-триазины **2** [25] и 2-амино-4-фенилоксазол **5** [26] были получены по описанным методикам. Все остальные реагенты коммерчески доступны.

Общая методика синтеза 1,2,4-триазинов 1а–в. К раствору карборана (173 мг, 1.20 ммоль) в 20 мл безводного ТГФ при комнатной температуре добавляли бутиллитий (2.5 М. раствор в пентане, 0.44 мл). Реакцию проводили в инертной атмосфере с использованием колбы Шленка. К полученному раствору карборанлитиевой соли при охлаждении до -78°C добавляли раствор 1.00 ммоль соответствующего триазина **2** в 20 мл безводного ТГФ. Полученную смесь выдерживали при перемешивании до достижения комнатной температуры. Избыток литийорганических солей нейтрализовали добавлением 1 мл ледяной уксусной кислоты. Растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 20 мл ледяной уксусной кислоты. К раствору добавляли DDQ (227.0 мг, 1.0 ммоль), полученную реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 8 (условия *i*) или 16 ч (условия *ii*). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле [элюент – смесь этилацетат–дихлорметан, 1:9, R_f

0.8 (для соединения **3**) и 0.5 (для соединений **1**)]. Аналитические образцы получали перекристаллизацией из ацетонитрила.

5-(1,2-Дикарба-кклозо-додекаборан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (1а). Выход 260 мг (0.69 ммоль, 69%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.60–3.20 уш. м (10H, BH, карборан), 5.01 уш. с (1H, CH, карборан), 7.43–7.47 м (2H, Ph), 7.52–7.57 м (3H, Ph, H^5_{py}), 7.58–7.63 м (1H, Ph), 7.97 д. д. д (1H, H^4_{py} , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.56–8.60 м (1H, H^3_{py}), 8.91–8.93 м (1H, H^6_{py}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377.28 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 51.17; H 5.27; N 14.99. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{B}_{10}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 51.05; H 5.35; N 14.88.

5-(1,2-Дикарба-кклозо-додекаборан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-*n*-толил-1,2,4-триазин (1б). Выход 150 мг (0.38 ммоль, 38%, условия *i*), 281 мг (0.72 ммоль, 71%, условия *ii*). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.71–3.20 уш. м (10H, BH, карборан), 2.49 с (3H, Me), 4.98 уш. с (1H, CH, карборан), 7.31–7.36 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.52–7.57 м (1H, H^5_{py}), 7.97 д. д. д (1H, H^4_{py} , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.54–8.60 м (1H, H^3_{py}), 8.90–8.94 м (1H, H^6_{py}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391.29 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 52.11; H 5.15; N 14.48. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{B}_{10}\text{N}_4$. Вычислено, %: C 52.29; H 5.68; N 14.35.

5-(1,2-Дикарба-кклозо-додекаборан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-(4-хлорфенил)-1,2,4-триазин (1в). Выход 289 мг (0.70 ммоль, 70%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.71–3.20 уш. м (10H, BH, карборан), 5.17 уш. с (1H, CH, карборан), 7.37–7.42 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.50–7.57 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, H^5_{py}), 7.97 (1H, H^4_{py} , 3J 7.6, 7.6, 4J 1.6 Гц), 8.56–8.59 м (1H, H^3_{py}), 8.88–8.91 м (1H, H^6_{py}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 411.24 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 46.53; H 4.71; N 13.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{B}_{10}\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 46.77; H 4.66; N 13.63.

5-(1,2-Дикарба-кклозо-додекаборан-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-6-*n*-толил-4,5-дигидро-1,2,4-триазин (3). Смесь триазина **1б** (80 мг, 0.20 ммоль) и 2-амино-4-фенилоксазола **5** (36 мг, 0.23 ммоль) перемешивали при 150°C в течение 8 ч в атмосфере аргона. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – хлористый метилен, R_f 0.6). Аналитический образец получали перекристаллизацией из этанола. Выход 36 мг (0.09 ммоль, 45%, условия *iii*), 82 мг (0.21 ммоль, 21%, условия *i*). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.:

1.71–3.20 уш. м (10H, BH, карборан), 2.42 с (3H, Me), 3.86 уш. с (1H, CH, карборан), 5.77 с (1H, H⁵_{py}), 7.23–7.30 м (2H, C₆H₄Me), 7.48–7.54 м (1H, H⁵_{py}), 7.65–7.72 м (2H, C₆H₄Me), 7.91 д. д. д (1H, H⁴_{py}, ³J 7.6, 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.25–8.31 м (1H, H³_{py}), 8.62–8.67 м (1H, H⁶_{py}), 10.45 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 393.31 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 52.18; H 6.04; N 14.11. C₁₇H₂₂B₁₀N₄. Вычислено, %: C 52.02; H 6.16; N 14.27.

6-(1,2-Дикарба-клозо-додекаборан-1-ил)-5-п-толил-2,2'-бипиридин (4). Триазин **16** (590 мг, 1.5 ммоль) суспендировали в толуоле и затем к полученной суспензии добавляли 2,5-норборнадиен (0.77 мл, 7.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили при перемешивании в инертной атмосфере в течение 16 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь этилацетат–дихлорметан, 1:9, *R*_f 0.6.) Аналитический образец получали перекристаллизацией из ацетонитрила. Выход 420 мг (1.08 ммоль, 72%). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.40–3.00 уш. м (10H, BH, карборан), 2.45 с (3H, Me), 5.56 уш. с (1H, CH, карборан), 7.14–7.20 м (2H, C₆H₄Me), 7.25–7.32 м (2H, C₆H₄Me), 7.46–7.52 м (1H, H⁵_{py}), 7.69 д (1H, H³_{py}, ³J 8.2 Гц), 7.97 д. д. д (1H, H⁴_{py}, ³J 7.6, 7.6, ⁴J 1.6 Гц), 8.42–8.48 м (2H, H³_{py}), H⁴_{py}), 8.68–8.72 м (1H, H⁶_{py}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 389.30 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 58.86; H 6.09; N 7.13. C₁₉H₂₄B₁₀N₂. Вычислено, %: C 58.74; H 6.23; N 7.21.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиева Мария Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Раммохан Алуру, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8624-6209>

Старновская Екатерина Сергеевна <http://orcid.org/0000-0002-9679-8269>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-00292).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen Y., Du F., Tang L., Xu J., Zhao Y., Wu X., Li M., Shen J., Wen Q., Cho C.H., Xiao Z. // *Molecular Therapy – Oncolytics*. 2022. Vol. 24. P. 400. doi 10.1016/j.omto.2022.01.005
2. Dymova M.A., Taskaev S.Y., Richter V.A., Kuligina E.V. // *Cancer Commun*. 2020. Vol. 40. N 9. P. 406. doi 10.1002/cac2.12089
3. Smyshliaeva L.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Synthesis*. 2020. Vol. 52. N 3. P. 337. doi10.1055/s-0039-1690733
4. Scholz M., Blobaum A.L., Marnett L.J., Hey-Hawkins E. // *Bioorg. Med. Chem*. 2012. Vol. 20. P. 4830. doi 10.1016/j.bmc.2012.05.063
5. Agarwal H.K., McElroy C.A., Sjuvarsson E., Eriksson S., Darby M.V., Tjarks W. // *Eur. J. Med. Chem*. 2013. Vol. 60. P. 456. doi 10.1016/j.ejmech.2012.11.041
6. da Silva A.F., Seixas R.S., Silva A.M., Coimbra J., Fernandes A. C., Santos J. P., Matos A., Rino J., Santos I., Marques F. // *Org. Biomol. Chem*. 2014. Vol. 12. P. 5201. doi 10.1039/C4OB00644E
7. Ковалев И.С., Копчук Д.С., Зырянов Г.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н. // *Усп. хим.* 2015. Т. 84. Вып. 12. С. 1191; Kovalev I.S., Korchuk D.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // *Russ. Chem. Rev.* 2015. Vol. 84. N 12. P. 1191. doi 10.1070/RCR4462
8. Galliamova L.A., Varaksin M.V., Chupakhin O.N., Slepukhin P.A., Charushin V.N. // *Organometallics*. 2015. Vol. 34. N 21. P. 5285. doi 10.1021/acs.organomet.5b00736
9. Чупахин О.Н., Прохоров А.М., Кожевников Д.Н., Русинов В.Л., Глухов И.А., Старикова З.А., Ольшевская В.А., Калинин В.Н., Антипин М.Ю. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2004. № 6. С. 1175; Chupakhin O.N., Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Glukhov I.A., Starikova Z.A., Ol'shevskaya V.A., Kalinin V.N., Antipin M.Yu. // *Russ. Chem. Bull.* 2004. Vol. 53. N 6. P. 1223. doi 10.1023/B:RUCB.0000042277.99035.a8
10. Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Glukhov I.V., Antipin M.Yu., Kazheva O.N., Chekhlov A.N., Dyachenko O.A. // *Organometallics*. 2006. Vol. 25. N 12. P. 2972. doi 10.1021/om051058v
11. Prokhorov A.M., Hofbeck T., Czerwieniec R., Suleymanova A.F., Kozhevnikov D.N., Yersin H. // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136 N 27. P. 9637. doi 10.1021/ja503220w
12. Varaksin M.V., Smyshliaeva L.A., Rusinov V.L., Makeev O.G., Melekhin V.V., Baldanshirieva A.D.,

- Gubina O.G., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Tetrahedron*. 2021. Vol. 102. P. 132525. doi 10.1016/j.tet.2021.132525
13. Прохоров А.М., Кожевников Д.Н. // ХГС. 2012. Т. 48. № 8. С. 1237; Prokhorov A.M., Kozhevnikov D.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. N 8. P. 1153. doi 10.1007/s10593-012-1117-9
 14. Foster R.A.A., Willis M.C. // *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42. P. 63. doi 10.1039/C2CS35316D
 15. Kopchuk D.S., Nikonov I.L., Khasanov A.F., Giri K., Santra S., Kovalev I.S., Nosova E.V., Gundala S., Venkatapuram P., Zyryanov G.V., Majee A., Chupakhin O.N. // *Org. Biomol. Chem.* 2018. Vol. 16. P. 5119. doi 10.1039/C8OB00847G
 16. Kopchuk D.S., Chepchugov N.V., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Santra S., Nosova E.V., Zyryanov G.V., Majee A., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. N 34. P. 3862. doi 10.1016/j.tetlet.2016.07.052
 17. Kozhevnikov V.N., Shabunina O.V., Kopchuk D.S., Ustinova M.M., König B., Kozhevnikov D.N. // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. P. 8963. doi 10.1016/j.tet.2008.06.040
 18. Kopchuk D.S., Krinochkin A.P., Kozhevnikov D.N., Slepukhin P.A. // *Polyhedron*. 2016. Vol. 118. P. 30. doi 10.1016/j.poly.2016.07.025
 19. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Nikitina T.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N., Zabel M., König B. // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. N 7. P. 2882. doi 10.1021/jo2067955
 20. Kopchuk D.S., Khasanov A.F., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Commun.* 2013. Vol. 23. N 4. P. 209. doi 10.1016/j.mencom.2013.07.010
 21. Chepchugov N.V., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Mendeleev Commun.* 2016. Vol. 26. N 3. P. 220. doi 10.1016/j.mencom.2016.04.014
 22. Sainz Y.F., Raw S.A., Taylor R.J.K. // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. N 24. P. 10086. doi 10.1021/jo051830
 23. Krinochkin A.P., Reddy G.M., Kopchuk D.S., Slepukhin P.A., Shtaitz Y.K., Khalymbadza I.A., Kovalev I.S., Kim G.A., Ganebnykh I.N., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // *Mendeleev Commun.* 2021. Vol. 31. P. 542. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.035
 24. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С., Сташина Г.А., Седишев И.П. // ХГС. 2000. Т. 36. № 8. С. 1128; Kondrat'eva G.Ya., Aitzhanova M.A., Bogdanov V.S., Stashina G.A., Sedishev I.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2000. Vol. 36. N 8. P. 989. doi 10.1007/BF02256987
 25. Kozhevnikov V.N., Kozhevnikov D.N., Shabunina O.V., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46. P. 1791. doi 10.1016/j.tetlet.2005.01.135
 26. Turner W.W., Arnold L.D., Maag H., Zlotnick A. Pat. WO 20150138895A1 (2015).

Reactions of 5-(1,2-Dicarbododecaboran-1-yl)-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines with Dienophiles

M. I. Valieva^{a,b}, A. Rammohan^a, E. S. Starnovskaya^{a,b}, E. A. Kudryashova^a, A. P. Krinochkin^{a,b}, D. S. Kopchuk^{a,b}, G. V. Zyryanov^{a,b,*}, and O. N. Chupakhin^{a,b}

^a Ural Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

^b Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, 620219 Russia

*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received November 16, 2022; revised November 16, 2022; accepted December 26, 2022

The reactions of 5-(1,2-dicarbododecaboran-1-yl)-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines with various dienophiles (2,5-norbornadiene, 1-morpholinocyclopentene, 1,2-dehydrobenzene, and 2-amino-4-phenyloxazole) were studied. It was shown that the presence of a carborane fragment in the 1,2,4-triazine ring causes an atypical reaction with dienophiles without the formation of the expected *aza*-Diels–Alder reaction products except for the reaction with 2,5-norbornadiene. The reaction of 5-(1,2-dicarbododecaboran-1-yl)-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines with 2-amino-4-phenyloxazole unexpectedly led to the formation of the corresponding 4,5-dihydro-1,2,4-triazines. One of the previously described procedures for the direct introduction of a carborane residue into the C⁵ position of 1,2,4-triazines was optimized.

Keywords: 5-(1,2-dicarbododecaboran-1-yl)-3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazines, *aza*-Diels–Alder reaction, dienophiles, solvent-free reactions, reduction, nucleophilic substitution of hydrogen

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИМИНО-2,5-ДИГИДРОФУРАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ОКСОТИАЗОЛИДИНОВОЕ КОЛЬЦО

© 2023 г. Л. В. Карапетян^{1,*}, Г. Г. Токмаджян¹

¹ Ереванский государственный университет, ул. Алека Манукяна 1, Ереван, 0025 Армения

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Поступило в редакцию 9 января 2023 г.

После доработки 10 марта 2023 г.

Принято к печати 12 марта 2023 г.

При взаимодействии тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с диэтилацетилендикарбоксилатом и малеиновым ангидридом в абсолютном этаноле синтезированы потенциально биоактивные соединения, содержащие иминодигидрофурановое и 4-оксотиазолидиновое кольца. Строение синтезированных соединений доказано данными ЯМР ¹H и ¹³C и элементного анализа.

Ключевые слова: диэтилацетилендикарбоксилат, малеиновый ангидрид, тиосемикарбазоны иминодигидрофуранов, 4-оксотиазолидин

DOI: 10.31857/S0044460X23030071, EDN: OPBBLV

Одной из важнейших задач современной синтетической органической химии является получение новых потенциально биологически активных соединений. Целью представленного исследования является синтез соединений, сочетающих в своей структуре два фармакофорных фрагмента – 4-оксотиазолидиновый и 2-имино-2,5-дигидрофурановый циклы, что позволяет ожидать проявления новых видов биологической активности.

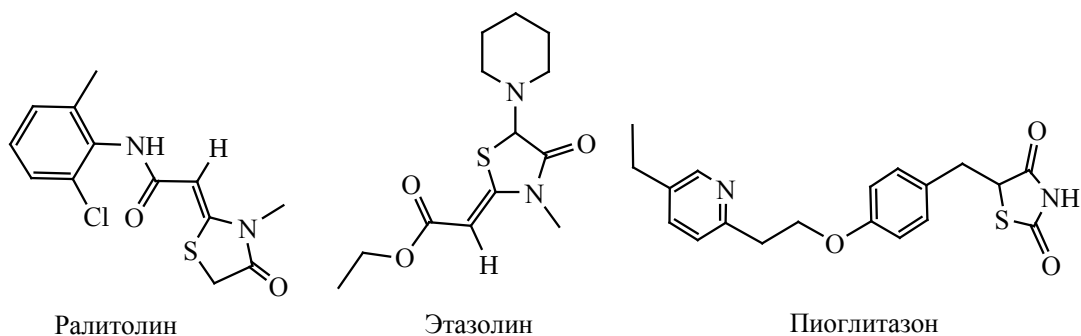
Известно, что соединения, содержащие 4-оксотиазолидиновое кольцо, составляют важный класс природных и синтетических продуктов и обладают широким спектром биологической активности, в том числе противомикробным [1–3], противотуберкулезным [2–4], противосудорожным [5], противовоспалительным [2, 3], противоопухолевым [2, 3, 6, 7], противовирусным [2, 3, 7], антипролиферативным [7], антиоксидантным [3, 8], антибактериальным [8], противогрибковым [8], антидиабетическим [3], обезболивающим [3], противоязвенным [3] и анти-ВИЧ действием [2, 3]. Некоторые препараты, такие как ралитоллин, этазо-

лин и пиоглитазон, содержат 4-оксотиазолидиновое кольцо (схема 1) и одобрены для терапевтического применения.

Соединения, содержащие 2-оксо- и 2-имино-2,5-дигидрофурановые кольца, как природного, так и синтетического происхождения также обладают широким спектром ценных практических свойств, из которых наиболее ценным является проявляемая ими разносторонняя биологическая активность – антибактериальная, антибиотическая, противовирусная, канцеролитическая и т. д. [9]. Следовательно, сочетание 4-оксотиазолидина с иминодигидрофурановым кольцом может привести к более яркому проявлению вышеупомянутой биологической активности, а также, возможно, к появлению новых свойств.

Известны разные подходы к синтезу 4-оксотиазолидина: конденсация производных тиомочевины с α-галогенкарбоновыми кислотами [10], их эфирами [11–13], диалкилацетилендикарбоксилатом [13–16], малеимидом [15], малеиновым

Схема 1.



ангидридом [16] и бромацетофеноном [16]. Целью настоящей работы является разработка из легкодоступных исходных материалов нового метода получения ранее неизвестных производных иминодигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый фрагмент.

Известно, что тиосемикарбазоны используются в качестве промежуточных соединений для получения большого количества гетероциклических продуктов. Исходя из этого, для присоединения к иминодигидрофурану тиазолидинового фрагмента мы попытались ввести полученные нами ранее тиосемикарбазоны 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–d** [11, 12] в реакцию с дикарбонильными непредельными соединениями, имеющими активированную двойную связь.

На первом этапе исследовалось взаимодействие тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов **1a–d** с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, взятых в эквимолярном соотношении. Реакцию проводили в абсолютном этаноле в течение 10–12 ч при комнатной температуре (схема 2). В результате был получен ряд новых производных иминодигидрофуранов, содержащих 4-оксотиазолидиновый цикл, – этил-2-(2-{[3-карбамоил-4-метилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-илиден)-ацетаты **3a–d** с высокими выходами (81–87%).

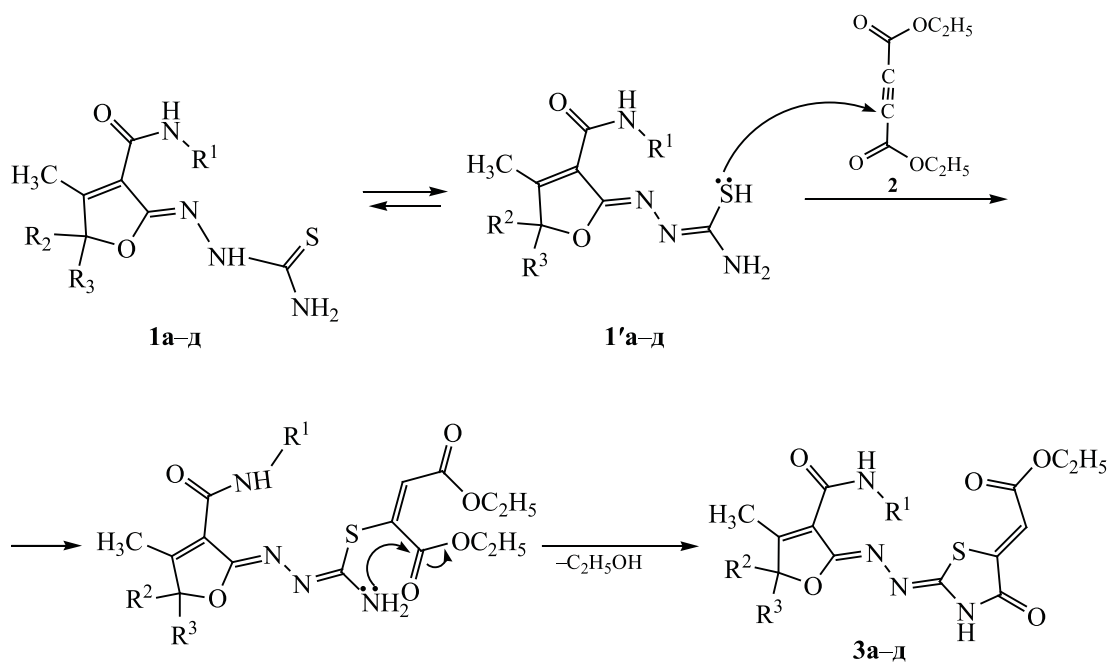
В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **3a–d** проявляются сигналы протонов $=\text{CH}$ и NH тиазолидинового цикла при 6.64 и 12.50 м. д. в виде синглетов, а сигналы протонов CH_3 и CH_2

этильной группы – при 1.33 и 4.25 м. д. в виде триплета и квартета соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3a–d** присутствуют сигналы углеродов C^2 , C^4 , C^5 тиазолидинового цикла при 161.58, 170.05 и 118.58 м. д. соответственно, метиновой группы в области 114.2 м. д. и карбонильного углерода этоксикарбонильной группы в области 164.84 м. д.

Полученные соединения **3a–e**, исходя из их строения, могут образовывать два геометрических *E*- или *Z*-изомера при двойной связи в положении 5 4-оксотиазолидинового цикла. Присутствие в спектрах ЯМР ^1H только одного синглетного сигнала при 6.64 м. д. (винильный протон) указывает на образование только одного из них. Исходя из литературных данных [13], по всей вероятности, это *Z*-изомер, что можно объяснить стерическим эффектом этоксикарбонильной группы.

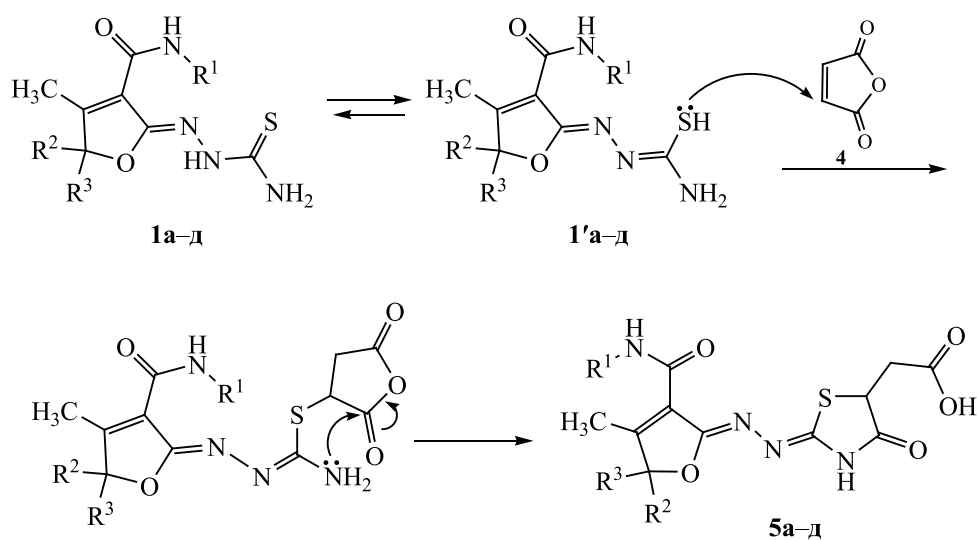
Изучено также взаимодействие соединений **1a–d** с малеиновым ангидридом **4** в молярном соотношении 1:1.5 в абсолютном этаноле в течение 10–15 ч при кипячении, которое привело к новым производным иминодигидрофурана, содержащим 4-оксотиазолидиновое кольцо, – (2-{2-[3-карбамоил-4-метилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусным кислотам **5a–d** с хорошими выходами (74–82%, схема 3). Оказалось, что при использовании вместо диэтилацетилендикарбоксилата **2** малеинового ангидрида **4** выходы продуктов снижались, что может быть связано как с меньшей электрофильностью малеинового ангидрида **4** по сравнению с диэтилацетилендикарбоксилатом **2**, так и, возможно, сравнительно меньшей растворимостью малеинового ангидрида в этаноле.

Схема 2.



$\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**б**); $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**в**); $\text{R}^1 = \text{Bn}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**г**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**д**).

Схема 3.



$\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$ (**a**); $\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**б**); $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**в**); $\text{R}^1 = \text{Bn}$, R^2 , $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$ (**г**); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ (**д**).

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **5a–d** присутствует синглет протона NH-группы в положении 3 тиазолидинового цикла и OH карбоксильной группы при 12.65 м. д. Два дублета метинового протона в положении 5 тиазолидинового цикла регистрируются при 4.20 м. д. (J 9.9, 3.5 Гц), два дублета геминальных протонов метильной группы – в области 2.72 ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 17.4, 9.9 Гц) и 3.06 м. д. ($\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$, J 17.4, 3.5 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5a–d** присутствуют сигналы углеродов C^2 , C^4 , C^5 тиазолидинового цикла при 160.35, 173.68 и 43.58 м. д. соответственно, углерод карбоксильной группы резонирует в области 171.07 м. д.

Соединения **5a–d** имеют асимметрический атом углерода. Однако измерение удельного вращения этих соединений показало их оптическую неактивность, следовательно в ходе реакции образуются рацематы.

Согласно известным литературным данным [10, 13–17], мы предложили схему превращений. Для соединений **1a–d** возможно существование как тионной, так и тиольной таутомерных форм. В изученных нами реакциях атом серы тиольной формы **1'a–d** присоединяется по Михаэлю к диэтилацетилендикарбоксилату **2** или малеиновому ангидриду **4** с образованием промежуточных соединений, которые далее подвергаются внутримолекулярной гетероциклизации с образованием соединений **3a–d** или **5a–d** (схемы 2, 3).

Таким образом, реакции тиосемикарбазонов 5,5-диалкил-N-алкил-2-имино-2,5-дигидрофуран-3-карбоксамидов с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и малеиновым ангидридом протекают с участием аминотионного фрагмента, что приводит к образованию 2-имино-4-оксотиазолидинового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы коммерческие реагенты (Sigma Aldrich) без дополнительной очистки. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц) (США), внутренний стандарт – ТМС. Чистоту синтезированных соединений и полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) в системе ацетон–бензол

(1.5:2), проявление парами иода. Температуры плавления определяли на приборе Electrothermal 9100 (Великобритания).

Соединения **1a–d** синтезированы по методике [11, 12].

Общая методика синтеза соединений 3a–d. К смеси 1 ммоль соединения **1a–d** и 10 мл абсолютного этанола прибавляли 0.15 г (1.5 моль) соединения **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10–12 ч (ТСХ контроль). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и перекристаллизовывали из этанола.

Этил-{2-[2-(3-карбамоил-4-метил-1-окса-спиро[4.4]нон-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-илиден}ацетат (3a**).** Выход 84%, желтый порошок, т. пл. 248–250°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 – CCl_4 , 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1), 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H, $(\text{CH}_2)_4$ -дигидрофуран], 2.38 с (3H, CH_3 -дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1), 6.64 с (1H, =CH-тиазолидин), 7.98 уш. д (1H, J 3.2) и 7.50 уш. д (1H, NH_2 , J 3.2), 12.50 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.85 (CH_3 -этил), 18.24 (CH_3 -дигидрофуран), 22.24, 22.36, 25.48, 27.22 (4CH_2 -дигидрофуран), 60.70 (CH_2 -этил), 90.17 (C^5 -дигидрофуран), 113.99 (C^3 -дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.58 (C^5 -тиазолидин), 154.38 (C^4 -дигидрофуран), 161.58 (C^2 -тиазолидин), 161.98 (C^2 -дигидрофуран), 164.84 ($\text{C}=\text{O}$, эфир), 164.97 ($\text{C}=\text{O}$, амид), 170.05 (C^4 -тиазолидин). Найдено, %: С 52.41; Н 5.51; N 14.72; S 8.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 52.00; Н 5.13; N 14.33; S 8.17.

Этил-{2-[2-(3-карбамоил-4-метил-1-окса-спиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-илиден}ацетат (3b**).** Выход 82%, желтый порошок, т. пл. 303–304°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 – CCl_4 , 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.1), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, $(\text{CH}_2)_5$ -дигидрофуран], 2.38 с (3H, CH_3 -дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1), 6.64 с (1H, =CH), 7.98 уш. д (1H, J 3.2) и 7.50 уш. д (1H, NH_2 , J 3.2), 12.50 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.86 (CH_3 -этил), 18.78 (CH_3 -дигидрофуран), 22.96, 25.91, 32.39 (2CH_2 , CH_2 , 2CH_2 -дигидрофуран), 60.59 (CH_2 -этил), 91.08 (C^5 -дигидрофуран), 113.94

(C³-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.58 (C⁵-тиазолидин), 154.42 (C⁴-дигидрофуран), 161.58 (C²-тиазолидин), 161.72 (C²-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 164.89 (C=O, амид), 170.05 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 53.42; H 5.83; N 14.24; S 8.32. C₁₈H₂₂N₄O₅S. Вычислено, %: C 53.16; H 5.45; N 13.84; S 7.88.

Этил-(2-{2-[3-(бензилкарбамоил)-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3в). Выход 84%, желтый порошок, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д. (J, Гц): 1.33 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 1.55 (s, 6H, 2CH₃-дигидрофуран), 2.39 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 4.50 д (2H, NHCH₂, *J* 5.6), 6.64 с (1H, =CH), 7.10–7.20 м (1H, H⁴-C₆H₅), 7.24–7.28 м (2H, H^{3,3'}-C₆H₅), 7.40–7.44 м (2H, H^{2,2'}-C₆H₅), 9.05 т (1H, NHCH₂, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.76 (CH₃-этил), 18.12 (CH₃-дигидрофуран), 24.14 (2CH₃-дигидрофуран), 60.43 (NHCH₂), 87.20 (CH₂-этил), 91.32 (C⁵-дигидрофуран), 113.99 (C³-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C⁵-тиазолидин), 126.43 (C⁴-Ar), 127.83 (2C²-Ar), 128.01 (2C³-Ar), 138.20 (C¹-Ar), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 161.58 (C²-тиазолидин), 164.71 (C²-дигидрофуран), 164.84 (C=O-эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 58.27; H 5.72; N 12.74; S 7.44. C₂₂H₂₄N₄O₅S. Вычислено, %: C 57.85; H 5.30; N 12.32; S 7.02.

Этил-{2-[2-(3-бензилкарбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксо-тиазолидин-5-илиден}ацетат (3г). Выход 81%, желтый порошок, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д. (J, Гц): 1.33 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅-дигидрофуран], 2.39 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 4.25 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 4.50 д (2H, NHCH₂, *J* 5.6), 6.64 с (1H, =CH), 7.10–7.20 м (1H, H⁴-C₆H₅), 7.24–7.28 м (2H, H^{3,3'}-C₆H₅), 7.40–7.44 м (2H, H^{2,2'}-C₆H₅), 9.05 т (1H, NHCH₂, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.86 (CH₃-этил), 18.12 (CH₃-дигидрофуран), 22.96, 25.91, 32.39 (2CH₂, CH₂, 2CH₂-дигидрофуран), 60.43 (NHCH₂), 87.20 (CH₂-этил), 91.32 (C⁵-дигидрофуран), 113.99 (C³-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C⁵-ти-

золидин), 126.43 (C⁴-Ar), 127.83 (2C²-Ar), 128.01 (2C³-Ar), 138.20 (C¹-Ar), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 161.58 (C²-тиазолидин), 164.71 (C²-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 60.85; H 6.04; N 11.72; S 6.84. C₂₅H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 60.44; H 5.68; N 11.33; S 6.45.

Этил-(2-{[2-(3-циклогексилкарбамоил)-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)ацетат (3д). Выход 80%, желтый порошок, т. пл. 166–168°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д. (J, Гц): 1.2–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (2H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C₆H₁₁), 1.35 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 1.75 (s, 6H, 2CH₃-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 3.75–3.87 м (1H, NHCH₂-циклогексил), 4.25 к (2H, OCH₂CH₃, *J* 7.1), 6.64 с (1H, =CH), 9.06 д (1H, NH-амид, *J* 5.6), 12.51 уш. с (1H, NH-тиазолидин). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.76 (CH₃-этил), 18.12 (CH₃-дигидрофуран), 24.14 (2CH₃-дигидрофуран), 24.8 (C^{3,3'}-циклогексил), 25.71 (C⁴-циклогексил), 32.33 (C^{2,2'}-циклогексил), 51.13 (CH-циклогексил), 87.20 (CH₂-этил), 91.32 (C⁵-дигидрофуран), 113.99 (C³-дигидрофуран), 114.2 (=CH), 118.18 (C⁵-тиазолидин), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 161.58 (C²-тиазолидин), 164.71 (C²-дигидрофуран), 164.84 (C=O, эфир), 165.47 (C=O, амид), 170.05 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 56.62; H 6.64; N 12.93; S 7.40. C₂₁H₂₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 56.20; H 6.29; N 12.54; S 7.14.

Общая методика синтеза соединений 5а–д. К смеси 1 ммоль соединения 1а–д и 15 мл абсолютного этанола прибавляли 0.15 г (1.5 ммоль) соединения 4. Реакционную смесь кипятили в течение 10–15 ч (ТСХ контроль). Образовавшейся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

{2-[2-(3-Карбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нон-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксо-тиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5а). Выход 74%, белый порошок, т. пл. 295–297°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д. (J, Гц): 1.42–1.44 м (2H) и 1.58–1.85 м [6H, (CH₂)₄-дигидрофуран], 2.39 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH₂COOH, *J* 17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH₂COOH, *J* 17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, CH-тиазолидин, *J* 9.9,

3.5), 7.40 уш. д (1H, J 3.2) и 8.18 уш. д (1H, NH₂, J 3.2), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 22.21, 22.28, 25.18, 27.07 (4CH₂-дигидрофуран), 37.25 (CH₃-дигидрофуран), 39.86 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 89.43 (C⁵-дигидрофуран), 116.44 (C³-дигидрофуран), 157.69 (C⁴-дигидрофуран), 160.35 (C²-тиазолидин), 161.63 (C²-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 49.56; H 5.34; N 15.72; S 9.12. C₁₅H₁₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 49.14; H 4.95; N 15.35; S 8.75.

{2-[2-(3-Карбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5б). Выход 72%, белый порошок, т. пл. 273–275°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅-дигидрофуран], 2.40 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин, J 9.9, 3.5), 7.40 уш. д (1H, J 3.2) и 8.18 уш. д (1H, NH₂, J 3.2), 12.65 уш. с (2H, NH, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 22.96, 25.91, 32.39 (2CH₂, CH₂, 2CH₂-дигидрофуран), 37.25 (CH₃-дигидрофуран), 39.86 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 89.43 (C⁵-дигидрофуран), 116.44 (C³-дигидрофуран), 157.69 (C⁴-дигидрофуран), 160.35 (C²-тиазолидин), 161.64 (C²-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 50.75; H 5.62; N 15.12; S 8.79. C₁₆H₂₀N₄O₅S. Вычислено, %: C 50.39; H 5.29; N 14.76; S 8.41.

(2-{2-[3-Бензилкарбамоил-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5в). Выход 82%, белый порошок, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.45 с (6H, (2CH₃-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин, J 9.9, 3.5), 4.50 д (2H, NHCH₂, J = 5.6), 7.10–7.20 м (1H, H⁴-C₆H₅), 7.24–7.28 м (2H, H^{3,3'}-C₆H₅), 7.40–7.44 м (2H, H^{2,2'}-C₆H₅), 9.05 т (1H, NHCH₂, J 5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 24.14 (2CH₃-дигидрофуран), 60.43 (NHCH₂), 37.25 (CH₃-дигидрофуран), 39.86 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 89.43 (C⁵-дигидрофуран), 116.44 (C³-дигидрофуран),

126.43 (C⁴-Ar), 127.83 (2C²-Ar), 128.01(2C³-Ar), 138.20 (C¹-Ar), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 160.35 (C²-тиазолидин), 161.63 (C²-дигидрофуран), 171.07 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.68 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 56.15; H 5.53; N 13.44; S 7.81. C₂₀H₂₂N₄O₅S. Вычислено, %: C 55.77; H 5.14; N 13.06; S 7.44.

{2-[2-(3-Бензилкарбамоил-4-метил-1-оксаспиро[4.5]дец-3-ен-2-илиден)гидразоно]-4-оксотиазолидин-5-ил}уксусная кислота (5г). Выход 81%, белый порошок, т. пл. 258–260°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 м (1H), 1.47 м (2H) и 1.58–1.82 м [7H, (CH₂)₅-дигидрофуран], 2.40 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 3.06 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин, J 9.9, 3.5), 4.52 д (2H, NHCH₂, J = 5.6), 7.10–7.20 м (1H, H⁴-C₆H₅), 7.24–7.28 м (2H, H^{3,3'}-C₆H₅), 7.40–7.44 м (2H, H^{2,2'}-C₆H₅), 9.05 т (1H, NHCH₂, J 5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 22.96, 25.91, 32.39 (2CH₂, CH₂, 2CH₂-дигидрофуран), 60.44 (NHCH₂), 37.25 (CH₃), 39.86 (CH₂), 43.58 (CH_{цикл}), 89.43 (C⁵-дигидрофуран), 116.44 (C³-дигидрофуран), 126.43 (C⁴-Ar), 127.83 (2C²-Ar), 128.01(2C³-Ar), 138.20 (C¹-Ar), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 160.35 (C²-тиазолидин), 161.63 (C²-дигидрофуран), 171.08 (C=O, карбоксил), 171.48 (C=O, амид), 173.66 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: C 59.04; H 5.96; N 12.34; S 7.20. C₂₃H₂₆N₄O₅S. Вычислено, %: C 58.67; H 5.57; N 11.95; S 6.81.

(2-{2-[3-Циклогексилкарбамоил-4,5,5-триметилфуран-2(5H)-илиден]гидразоно}-4-оксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота (5д). Выход 80%, белый порошок, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.2–1.46 м (5H), 1.50–1.59 м (2H), 1.60–1.71 м (2H) и 1.81–1.90 м (2H, C₆H₁₁), 1.75 (с, 6H, 2CH₃-дигидрофуран), 2.40 с (3H, CH₃-дигидрофуран), 2.72 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 3.08 д. д (2H, CH₂COOH, J 17.4, 9.9), 3.76–3.87 м (1H, NHCH), 4.20 д. д (1H, СН-тиазолидин, J 9.9, 3.5), 9.05 д (1H, NH-амид, J 5.6), 12.65 уш. с (2H, NH-тиазолидин, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 24.14 (2CH₃-дигидрофуран), 24.8 (C^{3,3'}-циклогексил), 25.71 (C⁴-циклогексил), 32.33 (C^{2,2'}-циклогексил), 37.25 (CH₃-дигидрофуран), 39.88 (CH₂), 43.58 (C⁵-тиазолидин), 51.14 (NHCH), 89.45 (C⁵-дигидрофуран), 116.44

(C³-дигидрофуран), 154.69 (C⁴-дигидрофуран), 160.35 (C²-тиазолидин), 161.63 (C²-дигидрофуран), 171.08 (C=O, карбоксил), 171.46 (C=O, амид), 173.69 (C⁴-тиазолидин). Найдено, %: С 54.41 Н 6.61; N 13.72; S 7.97. C₁₉H₂₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 53.98; Н 6.20; N 13.31; S 7.59.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bockman M.R., Engelhart C.A., Cramer J.D., Howe M.D., Mishra N.K., Zimmerman M., Larson P., Alvarez-Cabrera N., Park S.W., Boshoff H.I.M., Bean J.M., Young V.G., Ferguson D.M., Dartois V., Jarrett J.T., Schnappinger D., Aldrich C.C. // ACS Infect. Dis. 2019. Vol. 5. N 4. P. 598. doi 10.1021/acsinfecdis.8b00345
2. Sahiba N., Sethiya A., Soni J., Agarwal D.K., Agarwal Sh. // Top. Curr. Chem. 2020. Vol. 378. N 2. P. 34. doi 10.1007/s41061-020-0298-4
3. Agrawal N. // Curr. Chem. Lett. 2021. Vol. 10. N 2. P. 119. doi 10.5267/j.ccl.2020.11.002
4. Trotsko N. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 215. P. 113266. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113266
5. Mishchenko M., Shtrygol S., Kaminsky D., Lesyk R. // Sci. Pharm. 2020. Vol. 88. N 1. P. 16. doi 10.3390/scipharm88010016
6. Popiolek Ł., Piątkowska-Chmiel I., Gawróńska-Grzywacz M., Biernasiuk A., Izdebska M., Herbet M., Sysa M., Malm A., Dudka J., Wujec M. // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 103. P. 1337. doi 10.1016/j.biopha.2018.04.163
7. Masoud G.N., Youssef A.M., Abdel Khaled M.M., Abdel Wahab A.E., Labouta I.M., Hazzaa A.A.B. // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22. P. 707. doi 10.1007/s00044-012-0057-3
8. Pejović A., Minić A., Jovanović J., Pešić M., Komatina D.I., Damjanović I., Stevanović D., Mihailović V., Katanić J., Bogdanović G.A. // J. Organomet. Chem. 2018. Vol. 869. P. 1. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.05.014
9. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. // Хим. ж. Арм. 2007. Т. 60. С. 698.
10. Ramshid P.K., Jagadeeshan S., Krishnan A., Mathew M., Asha Nair S., Radhakrishna P. M. // Med. Chem. 2010. Vol. 6. P. 306. doi 10.2174/157340610793358909
11. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Макарян Г.М. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. Вып. 11. С. 1796; Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Makaryan G.M. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 11. P. 1806. doi 10.1134/S1070428019110265
12. Карапетян Л.В., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В. // ЖОрХ. 2021. Т. 57. Вып. 1. С. 133; Karapetyan L.V., Tokmajyan G.G., Paronikyan R.V. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 1. P. 131. doi 10.1134/S1070428021010206
13. Benmohammed A., Khoumeri O., Djafri A., Terme T., Vanelle P. // Molecules. 2014. Vol. 19. N 3. P. 3068. doi 10.3390/molecules19033068
14. Jangale A.D., Dalal D.S. // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. P. 1323. doi 10.1002/slct.201802366
15. Asghari S., Pourshab M., Mohseni M. // Chem. Monthly. 2018. Vol. 149. P. 2327. doi 10.1007/s00706-018-2292-x
16. Ramadan S.K., El-Helwa E.A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 10. P. 1626. doi 10.1134/S1070428019100282
17. Porshamsian K., Montazeri N., Rad-Moghadam K., Ali-Asgari S. // J. Heterocycl. Chem. 2010. Vol. 47. N 6. P. 1439. doi 10.1002/jhet.458

Synthesis of New Derivatives of 2-Imino-2,5-dihydrofurans Containing 4-Oxothiazolidine Ring

L. V. Karapetyan^{a,*} and G. G. Tokmajyan^a

^a Yerevan State University, Yerevan, 0025 Armenia

*e-mail: lkarapetyan@ysu.am

Received January 9, 2023; revised March 10, 2023; accepted March 12, 2023

The reactions of 5,5-dialkyl-*N*-alkyl-2-imino-2,5-dihydrofuran-3-carboxamide thiosemicarbazones with diethyl acetylenedicarboxylate and maleic anhydride in absolute ethanol gave rise to potentially bioactive compounds containing iminodihydrofuran and 4-oxothiazolidine rings. The synthesized compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and elemental analysis data.

Keywords: diethyl acetylenedicarboxylate, maleic anhydride, iminodihydrofurans thiosemicarbazones, 4-oxothiazolidine

ФОСФОНМЕТИЛИРОВАННЫЕ АЦЕТОКСИМЕТИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЦЕТИЛФУРАНОВ И ЭФИРОВ ФУРАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С УДАЛЕННЫМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ: СИНТЕЗ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

© 2023 г. Л. М. Певзнер^{1,*}, А. И. Поняев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 24–26/49, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Поступило в редакцию 23 декабря 2022 г.

После доработки 31 января 2023 г.

Принято к печати 2 февраля 2023 г.

Разработаны методы синтеза фосфонметилованных ацетоксиметильных производных ацетилфуранов и эфиров фуранкарбонновых кислот с удаленным друг от друга расположением функциональных групп. Изучение метанолиза этих соединений в присутствии метилата натрия показало, что полная переэтерификация ацетатов достигается только при эквивалентном количестве основания из-за высокой кислотности фурановых спиртов. Если ацетоксиметильная группа находится в положении 3 фуранового кольца, а диэтоксифосфорилметильная – в положении 2, в ходе реакции разрушается связь Р–С. Если фосфонметильная группа располагается в положении 3, а ацетоксиметильная занимает положение 2 или 4 происходит переэтерификация эфирных групп в фосфонате, а связь Р–С не затрагивается. Сложноэфирная группа переэтерифицируется в любом случае. Полученные спирты окисляются по Коллинзу до соответствующих альдегидов. Взаимодействием метил-2-(диэтоксифосфорилметил)-5-формилфуран-3-карбоксилата с 2-аминотиофенолом синтезирован 2-фурилбензо[d]тиазол, имеющий сложноэфирную и диэтоксифосфорилметильную группу в фурановом кольце.

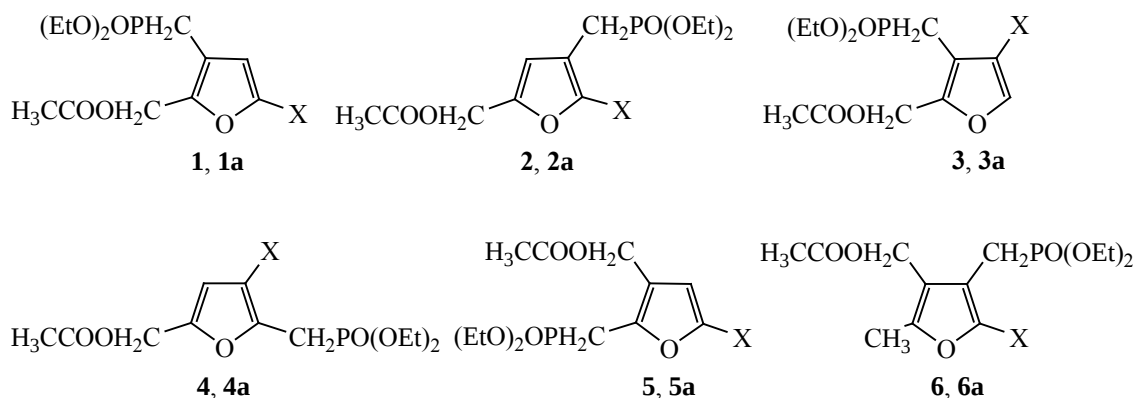
Ключевые слова: гидроксиметилацетилфуран, гидроксиметилфуранкарбонновые кислоты, фурилметанфосфонаты, хлорметилование, фуральдегиды, бензотиазол

DOI: 10.31857/S0044460X23030083, **EDN:** OQQJDU

Популярные гибридные гетероциклические системы, такие как 3-(2-фурил)изоксазолы, 2- и 3-(2-фурил)тиазолы, производные 3-(2-фурил)-пиразолкарбонновой кислоты, 2-(2-фурил)бензимидазолы), 2-(2-фурил)имидазопиридины, 4-(2-фурил)-1,2,4-триазолы [1], получают на основе фурфурола и его 5-замещенных производных с целью дальнейшего использования в качестве исходных веществ для синтеза потенциальных

лекарственных средств. В то же время исследование природных соединений показало, что 3-фурильный фрагмент встречается в них намного чаще, чем 2-фурильный [2–5]. После того, как появился промышленный метод синтеза эфиров фуран-3,4-дикарбонновой кислоты на основе фурана и эфиров ацетилендикарбонновой кислоты [6], 3-фуральдегид, получаемый в несколько стадий из этого соединения, стал более доступен.

Схема 1.



X = COOEt (1–6), C(O)Me (1a–6a).

Он был использован как исходное вещество в многочисленных синтезах таких гибридных гетероциклических систем, как 2-(3-фурил)бензимидазолы [7–12], 2-(3-фурил)бензтиазолы [13, 14] и 2-(3-фурил)бензоксазолы [14]. 5-Фурилоксазолы описаны как промежуточные продукты в синтезе ингибиторов гидролазы амидов жирных кислот [15]. Предложен метод синтеза фурилизоксазолов исходя из фуральдегидов и производных нитрометана на окиси алюминия с использованием микроволновой активации [16]. Амиды 3-(3-фурил)изоксазол-4-карбоновой кислоты рассматриваются как средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18]. Необходимо также специально отметить, что 2-(3-фурил)тиазол-4-ильный фрагмент широко представлен в соединениях, заявленных как противоопухолевые препараты [19], средства для лечения диабета II типа и других нарушений метаболизма [20, 21], а также веществ, запатентованных в качестве негативных аллостерических модуляторов метаболитных глутаматных рецепторов [22]. Хотя при построении такого фрагмента фурановые альдегиды сейчас не используют, они могут быть полезны для получения фурилтиазолов, имеющих заместители в фурановом кольце.

Среди азотсодержащих гетероциклов описаны 3-(3-фурил)пиразолы и пиразолины [23–27], 4-(3-фурил)-1,2,3-триазолы [28, 29], 3-фурилазиндолы [30], 3-фурилтетрагидропирролопиразины [31]. Вместе с тем, ассортимент фурановых производных, используемых в этих превращениях, чрез-

вычайно узок. Последнее обстоятельство связано с тем, что методы синтеза полифункционализированных фурановых альдегидов разработаны очень слабо. Поэтому изучение способов введения альдегидной группы в кольцо полизамещенных фуранов является актуальной задачей.

Ранее нами была опубликована работа по синтезу фосфонметилированных альдокетон и альдозифоров, в которых карбонилсодержащие группы занимают соседствующие положения фуранового кольца [32]. В развитие этого направления мы обратились к методам получения фосфорилированных производных фурана содержащих удаленные друг от друга альдегидную и ацетильную или сложноэфирную группу. Конечная цепочка превращений оставалась той же, что и в работе [32]: альдегид получали окислением соответствующего спирта, который, в свою очередь, образовывался при метанолизе ацетата. Наиболее сложной задачей было построение определенным образом замещенного ацетоксиметильного производного фосфонметилированного эфира фуранкарбоновой кислоты или ацетилфурана. Для каждого из типов замещения потребовалась разработка своего пути синтеза.

В фурановом кольце существует шесть вариантов (1–6, схема 1) относительного расположения трех заместителей, в которых ацетоксиметильная и карбонилсодержащая группа удалены друг от друга. Вариант 6 в настоящее время представляется доступным, только если положение 5 кольца

Схема 2.

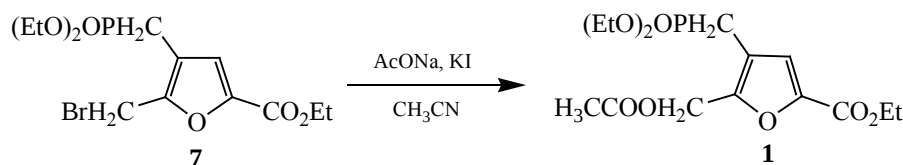
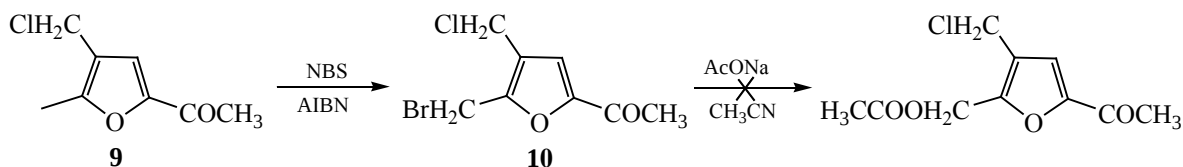


Схема 3.



занято блокирующим инертным заместителем – метильной группой.

Ацетат **1** синтезировали исходя из описанного бромида **7** [Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 2. С. 255; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. Vol. 85. N 2. P. 428. doi 10.1134/S1070363215020139], ацетоксигруппу вводили действием ацетата натрия в ацетонитриле (схема 2). Реакцию проводили при 80°C в течение 10 ч при мольном соотношении бромид **7**:ацетат натрия = 1:2. Выход целевого соединения **1** составил 81%.

Синтез ацетата **1a** начинали исходя из известного 4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метил-2-ацетилфурана **8** [33]. Его бромировали N-бромсукцинимидом. Однако оказалось, что при этом происходит осмоление реакционной массы. Тогда был использован другой подход. 4-Хлорметил-5-метил-2-ацетилфуран **9** [Певзнер Л.М. и др. // ЖОХ. 1994. Т. 64. Вып. 12. С. 1978; Pevzner L.M., et. al. // Russ. J. Gen. Chem. 1994. Vol. 64. N 12. Pt 1. P. 1754] бромировали N-бромсукцинимидом до 4-хлорметил-5-бромметил-2-ацетилфурана **10**. Реакцию проводили в четыреххлористом углеороде в присутствии в качестве инициатора азобис(изобутиронитрила) в течение 5 ч (схема 3). Целевой продукт **10** был выделен с выходом 85% и введен в реакцию с ацетатом натрия в ацетонитриле. Мольное соотношение бромида **10** и ацетата натрия составляло 1:1. Изуче-

ние влияния температуры процесса показало, что ниже 50°C замещение не идет, а потом в реакцию вступают обе галогенметильные группы. Одновременно с этим начинается деструкция субстрата **10**. Таким образом, достичь селективного замещения брома в 5-бромметильной группе не удастся.

В спектре ЯМР ^1H выделенного продукта наблюдаются два синглета протонов ацетильных групп при 2.09 (δ_{C} 21.03 м. д.) и 2.10 м. д. (δ_{C} 20.71 м. д.), два синглета протонов фрагмента CH_2O при 5.13 (δ_{C} 55.63 м. д.) и 5.15 м. д. (δ_{C} 55.70 м. д.).

Следующую попытку получения ацетата **1a** начинали с известного этилового эфира 4-ацетоксиметил-5-бромметилфуран-2-карбоновой кислоты **11** [Певзнер Л.М. и др. // ЖОХ. 1994. Т. 64. Вып. 12. С. 1978; Pevzner L.M., et. al. // Russ. J. Gen. Chem. 1994. Vol. 64. N 12. Pt 1. P. 1754]. Это соединение действием 2 экв. метилата натрия в смеси метанола и бензола при 62°C в течение 10 ч и последующего подкисления уксусной кислотой было превращено в метиловый эфир 4-гидроксиметил-5-метоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты **12** с выходом 62% (схема 4). Полученный эфир гидролизвали спиртовым раствором гидроксида калия, нейтрализовали полученную смесь спиртовым раствором хлористого водорода. После удаления неорганических веществ и растворителя остаток без дальнейшей очистки суспендировали

Схема 4.

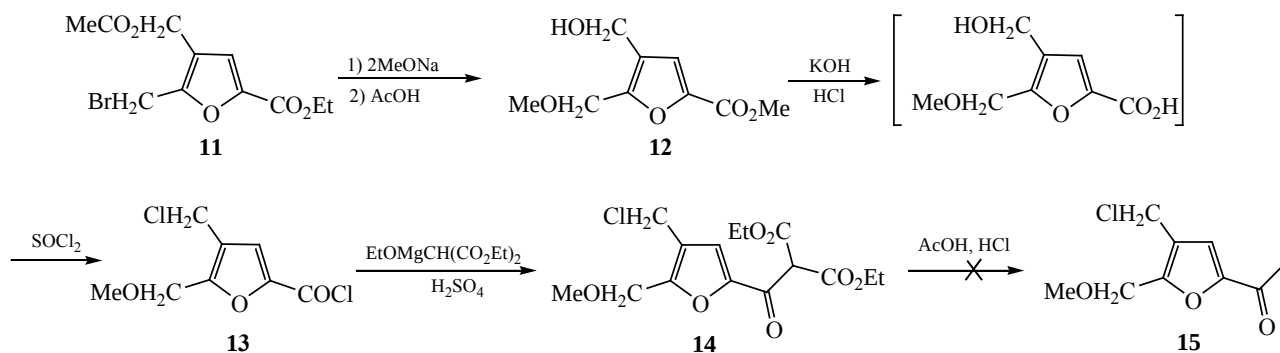
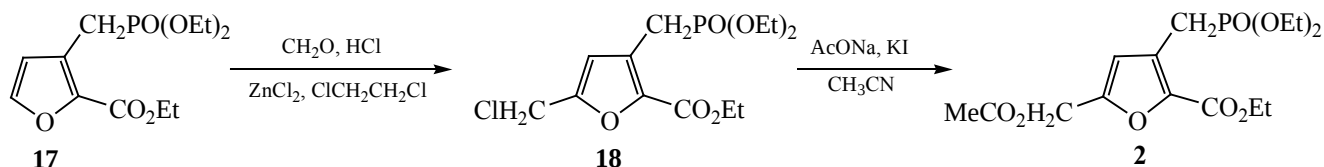


Схема 5.



в этилацетате. Образовавшуюся смесь обрабатывали избытком хлористого тионила, добавляли каталитическое количество ДМФА и нагревали до 60°C. Процесс контролировали с помощью счетчика пузырьков. После завершения выделения газов из реакционной массы выделяли перегонкой в вакууме хлорангидрид 4-хлорметил-5-метоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты **13**, кипящий при 128°C при 1 мм рт. ст., с выходом 65% в расчете на сложный эфир **12**. Соединение **13** вводили в реакцию с этоксимагниевым производным малонового эфира и получали с количественным выходом ацилмалонат **14**. Попытка гидролиза полученного соединения до ацетилфурана **15** смесью уксусной и соляной кислот при 80°C в течение 2 ч привела к осмолению реакционной массы.

Попытка ацетилировать описанный 2-метоксиметил-3-(диэтоксифосфорилметил)фуран **16** [Певзнер Л.М. и др. // ЖОХ. 2000. Т. 70. Вып. 1. С. 25] уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств фосфорной кислоты, перхлората магния или четыреххлористого олова неизменно оканчивалась осмолением реакционной массы даже при комнатной температуре.

Таким образом, попытки синтезировать ацетат

1a несколькими методами привели к получению нескольких производных фурана, полезных в качестве исходных веществ в органическом синтезе, но целевое соединение оказалось недоступным.

Синтез ацетата **2** начинали от известного эфира 3-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоновой кислоты **17** [Певзнер Л.М. и др. // ЖОХ. 1992. Т. 62. Вып. 4. С. 797; Pevzner L.M., et. al. // J. Gen. Chem. USSR. 1992. Vol. 62. N 4. Pt 1. P. 658] (схема 5). Его хлорметилировали системой парамформ-хлористый водород при 50°C в дихлорэтаноле в присутствии хлористого цинка. Хлорметильное производное **18** было выделено с выходом 87%. Полученное соединение вводили в реакцию с ацетатом натрия в ацетонитриле при 80°C в течение 10 ч. Мольное соотношение хлорид **18**-ацетат натрия составляло 1:2, в качестве катализатора использовали иодид калия в количестве 10 мол%. Выход ацетата **2** составлял 57%.

Синтез ацетата **2a** начинали с описанного фосфорилированного кетона **19** [Певзнер Л.М. и др. // ЖОХ. 1993. Т. 63. Вып. 7. С. 1572; Pevzner L.M., et. al. // Russ. J. Gen. Chem. 1993. Vol. 63. N 7. Pt 2. P. 1101]. Его бромировали по метильной группе N-бромсукцинимидом в среде четыреххлори-

Схема 6.

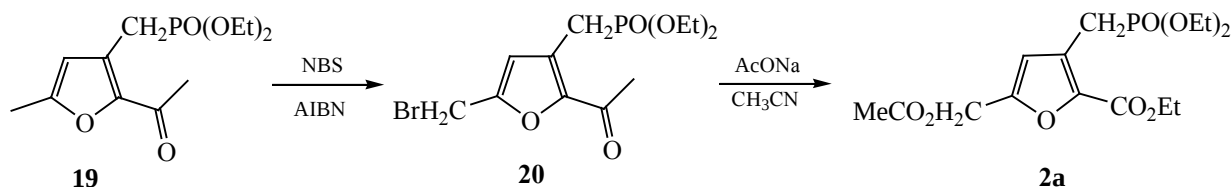
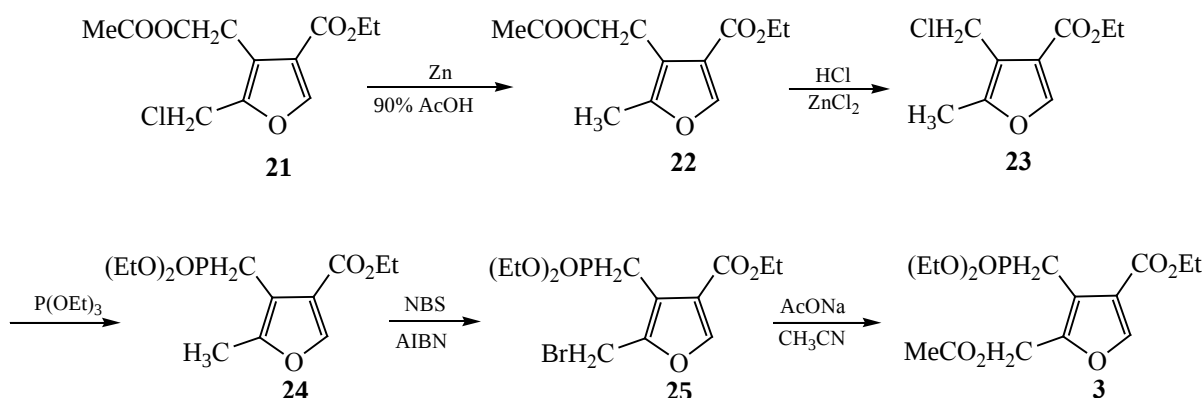


Схема 7.



стого ангидрида в присутствии азобис(изобутиронитрила) в течение 5 ч. Бромпроизводное **20** было выделено с выходом 82% (схема 6). Замещение брома на ацетоксигруппу проводили в ацетонитриле при кипячении в течение 12 ч при мольном соотношении бромид **20**:ацетат натрия = 1:2. Выход ацетата **2a** составил 69%.

Ацетат **3** получали исходя из описанного эфира 4-ацетоксиметил-5-хлорметилфуран-3-карбоновой кислоты **21** [32]. Его восстанавливали цинком в 90%-ой уксусной кислоте при 70–80°C до эфира 4-ацетоксиметил-5-метилфуран-3-карбоновой кислоты **22** с выходом 26% (схема 7). Далее, при действии хлористого водорода в присутствии хлористого цинка в хлороформе при 25–27°C происходило замещение ацетоксигруппы на хлор с образованием соединения **23**. Выход хлорида составил 91%. Полученное соединение фосфорилировали триэтилфосфитом в условиях реакции Арбузова при 160°C в течение 30 мин. Фосфонат **24** [34] был выделен перегонкой в вакууме с выходом 54%. Его бромировали по метильной группе фуранового

кольца N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде в присутствии азобис(изобутиронитрила) (AIBN) при 78°C в течение 6 ч. 5-Бромметилфуран **25** был выделен с выходом 93%. Замещение брома на ацетоксигруппу проводили действием безводного ацетата натрия в кипящем ацетонитриле в течение 11 ч. Ацетоксиметильное производное **3** было получено с выходом 54%.

Ацетоксиметильное производное фосфорилированного кетона **3a** получали замещением хлора на ацетоксигруппу в описанном хлорметильном производном кетофосфоната **26** [32]. Реакцию проводили при кипячении с двумя эквивалентами безводного ацетата натрия в ацетонитриле в присутствии иодистого калия в течение 10 ч. Целевой ацетат **3a** был выделен с выходом 77% (схема 8).

Синтез ацетата **4** начинали исходя из описанного ацетоксиметильного производного **27** [34] (схема 9). Его бромировали по метильной группе фуранового кольца N-бромсукцинимидом в четыреххлористом углероде в присутствии азобис(изо-

Схема 8.

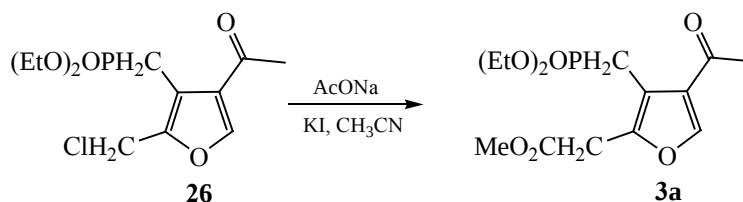


Схема 9.

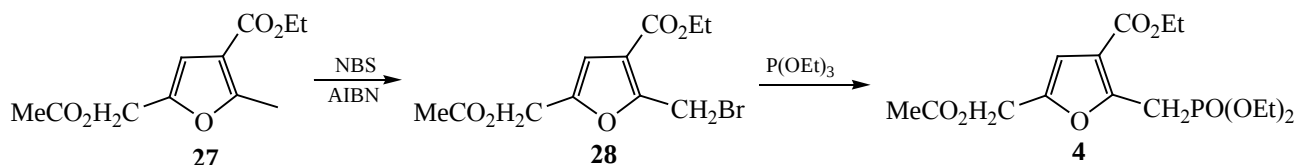
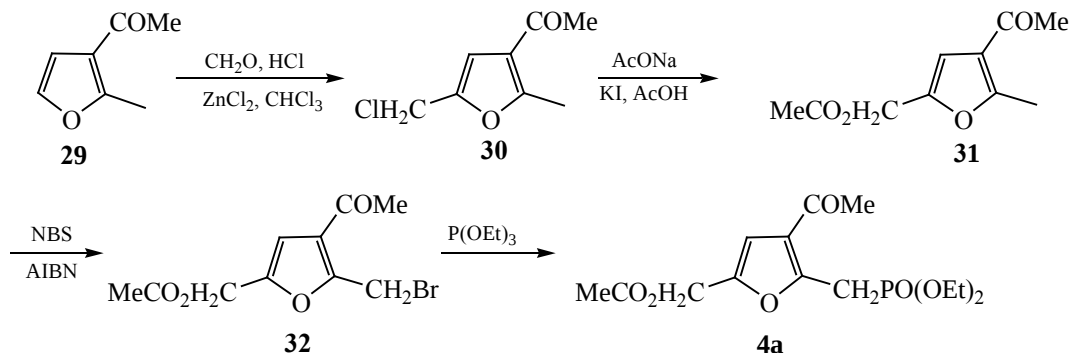


Схема 10.



бутиронитрила) в течение 8 ч при 78°C. Бромид **28** был выделен с выходом 97%. Полученное соединение фосфорилировали триэтилфосфитом постепенно нагревая от 90 до 120°C в течение 15 мин, отгоняя выделяющийся бромистый этил. Выход целевого ацетата **4** составил 91%.

Синтез соединения **4a** начинали с коммерчески доступного кетона **29**. Его хлорметилировали в хлороформе системой параформ–хлористый водород в присутствии хлористого цинка при 20–25°C (схема 10). Растворитель имеет решающее значение: например, в дихлорэтане происходит осмоление реакционной массы. Хлорметилкетон **30** [35] был выделен с выходом 49%. Обработкой 2-кратным избытком ацетата натрия в уксусной кислоте при кипячении в присутствии иодистого калия в течение 6 ч был получен ацетоксиметилкетон **31**

[36] с выходом 66%. Его бромировали по метильной группе фуранового кольца N-бромсукцинимидом при кипячении в четыреххлористом углеводе в присутствии азобис(изобутиронитрила) в течение 6 ч. Соответствующий бромид **32** был выделен с выходом 97%. Его фосфорилировали триэтилфосфитом при нагревании в интервале 90–140°C в течение 15 мин. Целевой продукт **4a** был получен с выходом 92%.

Ацетат **5** был получен фосфорилированием бромида **11** триэтилфосфитом в условиях реакции Арбузова в интервале температур 90–120°C в течение 10 мин. Выход целевого продукта составил 93% (схема 11).

В синтезе ацетата **5a** исходным соединением послужил хлорид **9**. Замещение хлорида на аце-

Схема 11.

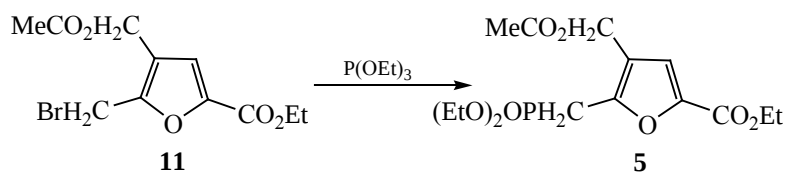


Схема 12.

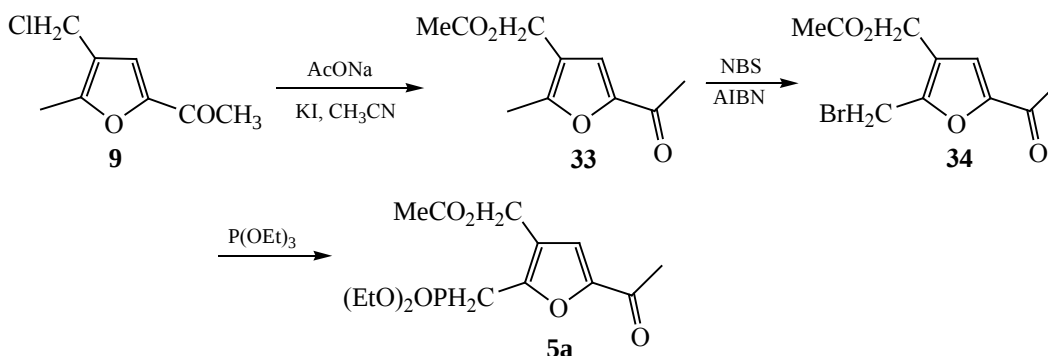
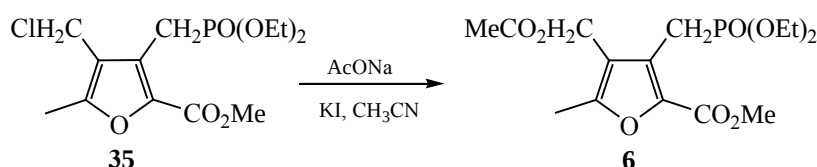


Схема 13.



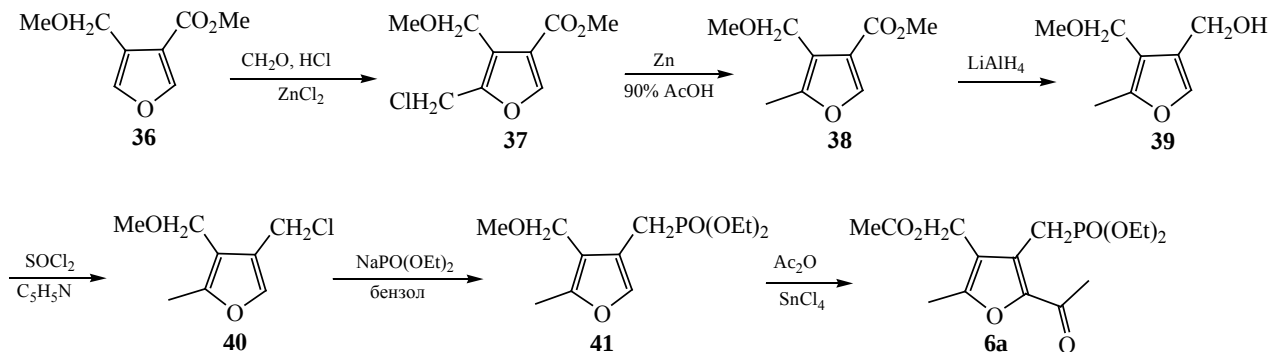
токсигруппу проводили с помощью ацетата натрия в кипящем ацетонитриле в присутствии каталитического количества иодида калия в течение 18 ч. Выход ацетата **33** составил 66% (схема 12). Это соединение бромировали по метильной группе фуранового кольца N-бромсукцинимидом в присутствии азобис(изобутиронитрила) в четыреххлористом угле при 80°C в течение 6 ч. Бромид **34** был выделен с выходом 59%. Его фосфорилировали триэтилфосфитом в условиях реакции Арбузова в интервале температур $145\text{--}150^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. Ацетат **5a** был получен с выходом 93%. Судя по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C , он представляет собой смесь двух спектрально различимых конформеров в соотношении 1:1.

В синтезе соединений с последним вариантом расположения функциональных групп **6**, **6a** пришлось блокировать положение 5 фуранового

кольца с помощью метильной группы, поскольку получить в чистом виде требуемую структуру не удастся. Соединение **6** синтезировали замещением хлора на ацетоксигруппу в известном хлориде **35** [37]. Реакцию проводили в ацетонитриле при 80°C при мольном соотношении хлорид:ацетат натрия = 1:2 в присутствии каталитического количества иодида калия в течение 10 ч. Ацетат **6** был выделен с выходом 72% (схема 13).

Синтез ацетата **6a** начинали исходя из эфира **36** [38]. Его хлорметилировали в положение 5 действием параформа и хлористого водорода в присутствии хлористого цинка в хлороформе при $45\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение 1.5 ч. Хлорметильное производное **37** было выделено перегонкой в вакууме с выходом 68% (схема 14). Его восстанавливали до метильного производного **38** действием избытка цинка в 90%-ной уксусной кислоте при $65\text{--}70^\circ\text{C}$ в

Схема 14.



течение 3 ч. Выход эфира **38** составил 48%. Действием алюмогидрида лития в эфире при 36°C его восстанавливали до спирта **39** с выходом 65%. Получение хлорида **40** проводили обработкой вещества **39** хлористым тионилем в присутствии эквивалентного количества пиридина в этилацетате при 18–20°C в течение 4 ч. Хлорид **40** был выделен с выходом 67%, он термостабилен и перегоняется в вакууме без разложения. Соединение **40** фосфорилировали по реакции Михаэлиса–Беккера диэтилфосфористым натрием в бензоле при 80°C в течение 14 ч, фосфонат **41** выделяли перегонкой в вакууме (выход 53%). Ацетилирование этого соединения проводили уксусным ангидридом в присутствии четыреххлористого олова при мольном соотношении фосфонат:ангидрид:катализатор = 1:8:0.6. В ходе реакции наблюдалось выделение тепла, реакционная масса нагревалась до 45°C. Оказалось, что в ходе процесса происходит не только ацетилирование фуранового кольца, но и замещение метоксигруппы на ацетоксигруппу. Ацетат **6a** был выделен с выходом 36%. В фурановом ряду это первый случай, когда простой эфир фурилметанола ацетируется без разложения. Как правило, в таких условиях фурановое производное осмоляется даже если использовать не хлорное олово, а сравнительно инертный перхлорат магния.

Соединения **1–6** и **2a–6a** были подвергнуты метанолизу с целью снятия ацетильной защиты. Как и ранее [32], переэтерификация ацетоксигруппы протекала до конца, только если использовалось эквивалентное количество метилата натрия.

Этиловые эфиры фуранкарбоновых кислот **1–6** превращались в метиловые (схема 15). Обмен заместителями в фосфонатной группе наблюдался, только если сложноэфирная группа находилась в α -положении фуранового кольца, фосфонметильная – в β -положении, а по соседству с ней – гидроксиметильная. Так, при метанолизе ацетата **1** в спектре ЯМР ^{31}P полученного продукта наблюдалось три сигнала при 26.26, 27.53 и 28.76 м. д. в соотношении 1:0.87:0.52. В спектре ЯМР ^1H наблюдались три дублета при 3.01 (J_{PH} 20.8 Гц), 3.03 (J_{PH} 20.8 Гц) и 3.04 м. д. (J_{PH} 20.8 Гц) с тем же соотношением интенсивностей, которые принадлежали фрагментам CH_2P . Кроме того, в спектре присутствовали триплет при 1.27 м. д. (J_{HH} 7.2 Гц) и два дублета при 3.68 (J_{PH} 10.8 Гц) и 3.76 м. д. (J_{PH} 11.2 Гц), принадлежащие метоксильным группам при фосфоре. Соотношение интенсивностей последних было равно 1.20:1. Отсюда следовало, что в смеси присутствовали три фосфоната, в одном из которых остались этоксильные группы при фосфоре, в другом одна из этоксильных групп была заменена на метоксильную, а третий подвергся полной переэтерификации. Соотнесение интегральных интенсивностей сигналов протонов метильной группы этоксильного радикала, метоксильных групп при фосфоре и фрагментов CH_2P показало, что диэтилфосфонат **42** является основным продуктом, затем следует смешанный фосфонат **43**, а затем диметилфосфонат **44**. В углеродном спектре этой смеси для каждого компонента были идентифицированы сигналы ядер углерода фуранового кольца, гидроксиметильной группы, фраг-

Схема 15.

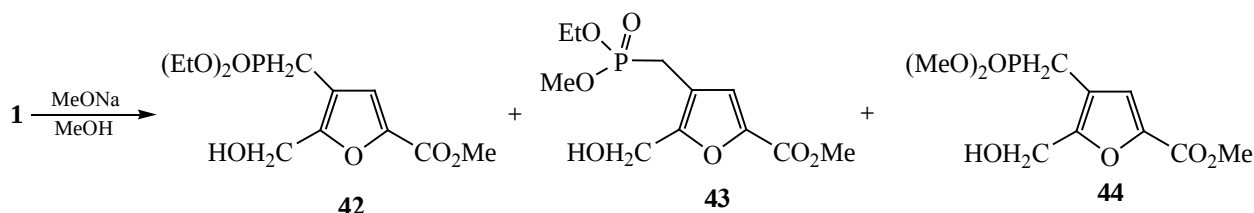


Схема 16.

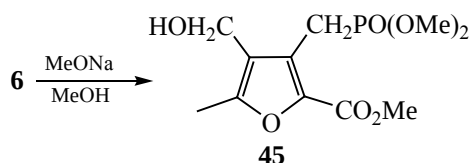
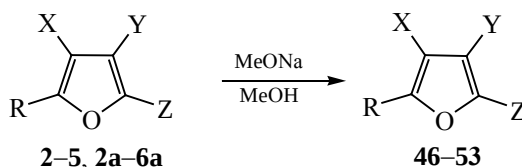


Схема 17.



$\text{R} = \text{MeCOOCH}_2$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{Z} = \text{CO}_2\text{Et}$ (**2**), COMe (**2a**); $\text{R} = \text{MeCOOCH}_2$, $\text{X} = (\text{EtO})_2\text{OPCH}_2$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Et}$ (**3**), COMe (**3a**); $\text{R} = \text{MeCOOCH}_2$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Et}$ (**4**), COMe (**4a**); $\text{R} = (\text{EtO})_2\text{OPCH}_2$, $\text{X} = \text{MeCOOCH}_2$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CO}_2\text{Et}$ (**5**); $\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = \text{MeCOOCH}_2$, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{Z} = \text{COMe}$ (**6a**); $\text{R} = \text{HOCH}_2$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{Z} = \text{CO}_2\text{Me}$ (**46**, 72%), COMe (**47**, 66%); $\text{R} = \text{HOCH}_2$, $\text{X} = (\text{EtO})_2\text{OPCH}_2$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Me}$ (**48**, 75%), COMe (**49**, 74%); $\text{R} = \text{HOCH}_2$, $\text{X} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{H}$, $\text{Y} = \text{CO}_2\text{Me}$ (**50**, 82%), COMe (**51**, 42%); $\text{R} = (\text{EtO})_2\text{OPCH}_2$, $\text{X} = \text{HOCH}_2$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{CO}_2\text{Me}$ (**52**, 65%); $\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = \text{HOCH}_2$, $\text{Y} = \text{CH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$, $\text{Z} = \text{COMe}$ (**53**, 68%).

ментов CH_2P и CH_3OP и CH_3 -этил для всех соединений. Расчетный выход фосфонатов **42–44** был равен 24, 21 и 13% соответственно.

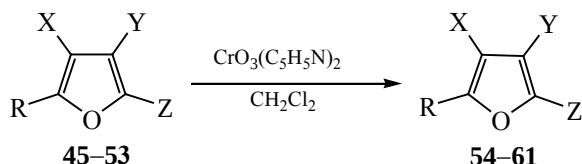
При метанолизе ацетата **6** обмен этоксильных групп при фосфоре проходит полностью. Единственным продуктом реакции является диметилфосфонат **45**, который образуется с выходом 69% (схема 16).

Кетофосфонат **5a** при обработке метилатом натрия осмоляется. Во всех остальных случаях гладко образуются гидроксиметильные производные метиловых эфиров (диэтоксифосфорилметил)фуранкарбоновых кислот и (диэтоксифосфорилметил)ацетилфуранов соответственно (схема 17).

Выходы полученных спиртов слабо зависят от структуры субстрата. Единственное исключение составляет соединение **51**, где выход снижается больше, чем в полтора раза от среднего значения. Возможно, что здесь сказывается вклад реакции Хорнера, поскольку из всех структур именно в ацетате **4a** фосфонметильная группа должна обладать наибольшей CH -кислотностью. Причиной этого является расположение ее в α -положении фуранового кольца и ацидифицирующий эффект находящейся по соседству ацетильной группы.

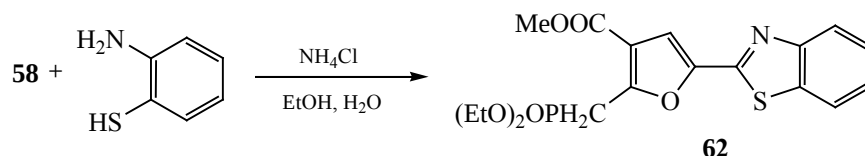
С целью получения альдегидов окисление спиртов **45–53** проводили по одной и той же методике 6-кратным избытком красной формы комплекса

Схема 18.



R = Me, X = CHO, Y = CH₂PO(OMe)₂, Z = CO₂Me (**54**, 55%); R = CHO, X = H, Y = CH₂PO(OEt)₂, Z = CO₂Me (**55**, 36%); R = CHO, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = CO₂Me, Z = H (**56**, 40%); R = CHO, X = (EtO)₂OPCH₂, Y = COMe, Z = H (**57**, 40%); R = CHO, X = H, Y = CO₂Me, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**58**, 52%); R = CHO, X = H, Y = COMe, Z = CH₂PO(OEt)₂ (**59**, 46%); R = (EtO)₂OPCH₂, X = CHO, Y = H, Z = CO₂Me (**60**, 61%); R = Me, X = CHO, Y = CH₂PO(OEt)₂, Z = COMe (**61**, 41%).

Схема 19.



треокси хрома с двумя молекулами пиридина (реактива Коллинза) при комнатной температуре. Спирт **47** окислялся до низкомолекулярных продуктов, а во всех остальных случаях с умеренными выходами были выделены альдегиды (схема 18).

Определенной зависимости выхода альдегида от строения окисляемого субстрата не прослеживается. Сопоставление данных ЯМР ¹H и ¹³C по сдвигам протона и ядра углерода альдегидных групп в синтезированных в данной работе соединениях и опубликованных ранее [32] показывает, что в 2-фуранкарбальдегидах сигнал протона располагается в интервале 9.6–9.8 м. д., а сигнал углерода – в интервале 177–178 м. д. В 3-фуранкарбальдегидах сигнал протона наблюдается около 10 м. д., а сигнал углерода – при 184–185 м. д. При этом зависимости величины сдвигов от природы и расположения других заместителей в фурановом кольце не отмечается.

Таким образом, синтезирована большая серия изомерных фосфонметилированных формильных производных эфиров фуранкарбоновых кислот и ацетилфуранов с удаленным расположением функциональных групп. В качестве примера использования этих соединений в синтезе гибри-

дных гетероциклических систем наиболее доступный альдегид **58** был взят как исходное вещество для получения производного 2-фурилбензо[d]тиазола. За основу была взята методика [39], согласно которой реакцию проводят в водно-этанольной среде, а в качестве катализатора используется хлористый аммоний. Реакцию проводили в мольном соотношении альдегид:2-аминотиофенол:хлорид аммония = 1:1.25:0.8. Оказалось, что в течение 6 ч 2-аминотиофенол расходуется полностью. Целевой продукт **62** был выделен с выходом 67% (схема 19). В его спектре ЯМР ¹³C наблюдался набор сигналов при 110.73 (C⁴), 115.25 (C⁷), 118.07 (C⁶), 118.60 (C⁵), 131.58 (узловой атом у серы), 151.20 (C²) и 153.91 м. д. (узловой атом у азота), характерный для бензотиазольного кольца. Сигнал альдегидного протона при 9.58 м. д. и соответствующего ядра углерода при 177.21 м. д. отсутствуют. Сигналы ядер углерода фуранового кольца C², C³ и C⁵ сдвигаются в сильное поле, а сигнал C⁴ – в слабое. Константа спин-спиновой взаимодействия J_{PC} на ядрах C⁵ и C⁴ фуранового кольца несколько увеличиваются, на ядре C³ уменьшается почти вдвое, а на ядре C² не проявляется. Состав полученного продукта был подтвержден с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI).

Таким образом, показано, что ацетоксиметильные производные фосфонметилованных эфиров фуранкарбоновых кислот и ацетилфуранов получают путем нуклеофильного замещения галогена в соответствующих галогенметильных производных. Если использовать ацетат натрия в ацетонитриле, то другие функциональные группы не затрагиваются. В ходе работы существенно расширена область применения реакции хлорметилирования. Установлено, что 4-ацетоксиметильные производные 3-ацетилфуранов и эфиров фуран-3-карбоновых кислот хлорметируются по свободному α -положению фуранового кольца, отщепления остатка уксусной кислоты при этом не происходит. Оказалось, что в апротонных растворителях диалкилфосфонаты стабильны к действию хлористого водорода в присутствии хлористого цинка даже при повышенных температурах, что позволяет хлорметилировать фосфонметилованные ацетилфураны и эфиры фуранкарбоновых кислот. Впервые установлено, что 2-фосфонметилованный 3-метоксиметилфуран ацетируется в положение 5 уксусным ангидридом в присутствии тетрахлорида олова. Разрушения фуранового кольца при этом не происходит, тогда как простая эфирная связь в боковой цепи разрывается и образуется ацетат фосфорилированного 3-фурилметанола. Метанолиз полученных ацетатов подтвердил высокую кислотность 2- и 3-гидроксиметильных производных ацетилфуранов и эфиров фуранкарбоновых кислот, требующих для снятия ацетильной защиты эквивалентного количества основания. Фосфонметилованные 2- и 3-гидроксиметильные производные ацетилфуранов и эфиров фуранкарбоновых кислот гладко окисляются комплексом трехокси хрома с пиридином в соответствующие альдегиды. Последние могут служить исходными соединениям. для синтеза гибридных гетероциклических систем, что показано на примере получения 2-фурилбензо[d]тиазола имеющего сложноэфирную и диэтоксифосфорилметильную группу в фурановом кольце.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Этил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-(ацетоксиметил)фуран-2-карбоксилат (1). К раствору 5.67 г (14.8 ммоль) этил 4-(диэтоксифосфорилметил)-5-бромметилфуран-2-карбоксилата в 50 мл ацетонитрила прибавляли 2.50 г (30 ммоль) безводного ацетата натрия и кипятили полученную смесь 10 ч при интенсивном перемешивании. После этого отфильтровывали бромид натрия, отгоняли растворитель, остаток растворяли в хлороформе и промывали последовательно 15 мл воды и 15 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Высушенный над сульфатом натрия раствор пропускали через тонкий слой силикагеля, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 4.37 г (12.0 ммоль, 81%) ацетата **1** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.35 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.06 с (3H, CH_3 -ацетат), 3.05 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 4.06 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 4.34 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.08 д (2H, OCH_2 -фуран, J_{PH} 0.8 Гц), 7.14 уш. с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.29 (CH_3 -эфир), 16.39 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 20.68 с (CH_3 -ацетат), 23.03 д (PCH_2 , $^1J_{\text{PC}}$ 142.7 Гц), 55.81 (OCH_2 -фуран), 61.14 (CH_2O -эфир), 62.75 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 117.32 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц), 119.98 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 144.37 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.3 Гц), 150.46 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.6 Гц), 158.43 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.48 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.01 м. д.

4-Хлорметил-5-бромметил-2-ацетилфуран (10). К раствору 4.93 г (28.6 ммоль) 4-хлорметил-5-метил-2-ацетилфурана **9** в 60 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 5.60 г (31.5 ммоль) N-бромсукцинимид и 50 мг азобис(изобутиронитрила). Реакционную смесь кипятили 5 ч при интенсивном перемешивании, затем отфильтровывали сукцинимид, фильтрат пропускали через тонкий слой силикагеля, отгоняли четыреххлористый углерод, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 6.10 г (24.2 ммоль, 85%) бромида **10** в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3 -ацетил), 4.50 с (2H, CH_2Cl), 4.54 с (2H, CH_2Br), 7.18 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 19.65

(CH₂Br), 26.07 (CH₃-ацетил), 35.37 (CH₂Cl), 118.53 (C³-фуран), 122.95 (C⁴-фуран), 151.70 (C²-фуран), 151.83 (C⁵-фуран), 186.52 (C=O).

Метил-4-гидроксиметил-5-метоксиметил-фуран-2-карбоксилат (12). К раствору метилата натрия, полученному из 1.5 г (65 мг-ат) натрия в 17 мл метанола прибавляли при перемешивании раствор 9.74 г (32 ммоль) этил-4-ацетоксиметил-5-бромметилфуран-2-карбоксилата **11** в 70 мл бензола и нагревали полученную смесь при 60°C 10 ч. После этого прибавляли 2.2 мл (37 ммоль) уксусной кислоты, разбавляли реакционную массу 70 мл хлороформа и промывали ее водой (2×30 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (2×20 мл) и объединенные органические фазы сушили сульфатом натрия. Отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 3.95 г (19.8 ммоль, 62%) эфира **12** в виде светло-красного масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.40 с (3H, CH₃O-простой эфир), 3.89 с (3H, CH₃O-сложный эфир), 4.52 с (2H, CH₂OH), 4.57 с (2H, CH₂O), 7.17 с (1H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 52.03 (CH₃O-сложный эфир), 55.96 (CH₂OH), 58.57 (CH₃O-простой эфир), 65.32 (CH₂O), 119.12 (C³-фуран), 125.47 (C⁴-фуран), 143.42 (C²-фуран), 152.50 (C⁵-фуран), 159.04 (C=O).

Хлорангидрид 4-хлорметил-5-метоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты (13). К раствору 3.95 г (19.8 ммоль) эфира **12** в 70 мл этанола прибавляли 1.70 г (30.4 ммоль) гидроксида калия и кипятили 10 ч при перемешивании. Реакционную массу подкисляли спиртовым раствором хлористого водорода до кислой реакции среды, перемешивали 30 мин и отфильтровывали хлористый калий. Фильтрат упаривали, остаток суспендировали в этилацетате и прибавляли 10 мл (137 ммоль) хлористого тионила и 0.3 мл ДМФА. Полученную смесь постепенно нагревали до 60°C и выдерживали до прекращения выделения газов около 3 ч. Образовавшуюся смесь перегоняли в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 128°C при 1 мм рт.ст. Выход 2.87 г (12.9 ммоль, 65%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.40 с (3H, CH₃O), 4.51 с (2H, CH₂Cl), 4.53 с (2H, CH₂O), 7.54 с (1H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 35.13 (CH₂Cl), 59.03 (CH₃O), 65.27 (CH₂O), 123.71 (C³-фуран), 125.83 (C⁴-фуран), 145.03 (C²-фуран), 155.39 (C⁵-фуран), 156.82 (C=O).

Диэтил-(4-хлорметил-5-метоксиметил-2-фурил)малонат (14). К раствору этоксимагнеиевого производного малонового эфира, полученному из 0.32 г (13.3 мг-ат) магния, 2.1 мл (13.9 ммоль) малонового эфира и 2.8 мл (48 ммоль) абсолютного этанола в 60 мл сухого эфира прибавляли по каплям при перемешивании при 8–10°C раствор 2.87 г (12.9 ммоль) хлорангидрида **13** и перемешивали реакционную массу при этой температуре 6 ч, затем оставляли на ночь. На следующий день разлагали смесь 10%-ным раствором серной кислоты, промывали органическую фазу 15 мл воды, 15 мл насыщенного раствора хлористого натрия и сушили хлористым кальцием. Отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 4.46 г (12.9 ммоль, 100%) малоната **14** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.28 т (6H, CH₃, J_{HH} 7.2 Гц), 3.40 с (3H, CH₃O), 4.28 к (4H, OCH₂-этил, J_{HH} 7.2 Гц), 4.51 с (2H, CH₂Cl), 4.53 с (2H, CH₂O), 5.09 с (1H, CH-малонат), 7.33 с (1H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 13.96 (CH₃), 35.40 (CH₂Cl), 58.76 (CH₃O), 61.33 (CH-малонат), 62.49 (OCH₂-этил), 64.96 (CH₂O-), 120.03 (C³-фуран), 123.59 (C⁴-фуран), 150.12 (C²-фуран), 154.07 (C⁵-фуран), 164.23 (C=O-малонат), 177.36 (C=O-фуран).

Этил-3-(диэтоксифосфорилметил)-5-хлорметилфуран-2-карбоксилат (18). К раствору 2.83 г (9.8 ммоль) этил 3-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоксилата **17** в 40 мл дихлорэтана прибавляли при перемешивании 0.6 г (20 ммоль) параформа и 0.4 г (3 ммоль) хлорида цинка. Через образовавшуюся смесь при 50°C пропускали 1.5 ч хлористый водород с такой скоростью, чтобы поддерживались условия насыщения им реакционной массы. После этого промывали реакционную смесь 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 2.94 г (8.7 ммоль, 87%) хлорида **18** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.40 т (3H, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 3.46 д (2H, CH₂P, J_{PH} 22.0 Гц), 4.09 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.38 к (2H, CH₂O-эфир, J_{HH}

7.2 Гц), 4.56 с (2Н, CH₂Cl), 6.62 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: 14.35 (CH₃-эфир), 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.1 Гц), 23.82 д (CH₂P, ¹J_{РС} 139.9 Гц), 36.64 (CH₂Cl), 61.08 (CH₂O-эфир), 62.25 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.6 Гц), 114.03 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 3.2 Гц), 126.19 (C³-фуран, ²J_{РС} 9.4 Гц), 141.67 д (C²-фуран, ³J_{РС} 11.3 Гц), 152.76 д (C⁵-фуран, ⁴J_{РС} 2.1 Гц), 158.89 д (C=O, ⁴J_{РС} 2.5 Гц). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 24.70 м. д.

Этил-3-(диэтоксифосфорилметил)-5-(ацетоксиметил)фуран-2-карбоксилат (2). К раствору 2.94 г (8.7 ммоль) хлорида **18** в 30 мл ацетонитрила прибавляли 1.42 г (17.3 ммоль) безводного ацетата натрия и 0.3 г (1.8 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь кипятили при перемешивании 10 ч, затем отфильтровывали осадок неорганических солей, отгоняли ацетонитрил, остаток растворяли в 50 мл хлороформа. Полученный раствор промывали 15 мл 10%-ного раствора сульфата натрия, 15 мл воды, 15 мл насыщенного раствора хлорида натрия и сушили сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.80 г (5.0 ммоль, 57%) ацетата **2** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.28 т (6Н, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.39 т (3Н, CH₃-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.09 с (3Н, CH₃-ацетат), 3.46 д (2Н, CH₂P, J_{PH} 22.0 Гц), 4.09 д. к (4Н, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.38 к (2Н, CH₂O-эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.05 с (2Н, ОСН₂-фуран), 6.62 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: 14.36 (CH₃-эфир), 16.35 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.0 Гц), 20.74 (CH₃-ацетат), 23.84 д (CH₂P, ¹J_{РС} 139.7 Гц), 61.02 (CH₂O-эфир), 62.21 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.5 Гц), 114.73 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 3.2 Гц), 126.03 (C³-фуран, ²J_{РС} 9.4 Гц), 141.00 д (C²-фуран, ³J_{РС} 11.1 Гц), 152.07 д (C⁵-фуран, ⁴J_{РС} 2.2 Гц), 159.00 д (C=O-фуран, ⁴J_{РС} 2.3 Гц), 170.33 (C=O-ацетат). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 24.79 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-5-бромметил-2-ацетилфуран (20). К раствору 0.90 г (3.3 ммоль) ацетилфурана **19** в 25 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 0.7 г (3.9 ммоль) N-бромсукцинимида и 0.05 г азобис(изобутиронитрила). Реакционную массу кипятили 5 ч при перемешивании и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, пропускали фильтрат через тонкий слой

силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.96 г (2.7 ммоль, 83%) бромид **20** в виде желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.28 т (6Н, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.50 с (3Н, CH₃-ацетил), 3.53 д (2Н, CH₂P, J_{PH} 22.0 Гц), 4.09 д. к (4Н, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.45 с (2Н, CH₂Br), 6.67 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: 16.34 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.2 Гц), 22.10 (CH₂Br), 23.41 д (CH₂P, ¹J_{РС} 139.0 Гц), 27.06 (CH₃-ацетил), 62.33 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.5 Гц), 114.87 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 3.4 Гц), 125.11 (C³-фуран, ²J_{РС} 9.5 Гц), 148.69 д (C²-фуран, ³J_{РС} 10.8 Гц), 152.15 д (C⁵-фуран, ⁴J_{РС} 2.2 Гц), 189.13 д (C=O-кетон, ⁴J_{РС} 2.1 Гц). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 24.70 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-5-ацетоксиметил-2-ацетилфуран (2а). К раствору 0.96 г (2.7 ммоль) бромид **20** в 15 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 0.45 г (5.5 ммоль) безводного ацетата натрия и полученную смесь кипятили 12 ч. Отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали 5 мл воды, 5 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля, упаривали досуха, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.63 г (1.9 ммоль, 69%) ацетата **2а** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.29 т (6Н, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.12 с (3Н, CH₃-ацетат), 2.49 с (3Н, CH₃-ацетил), 3.54 д (2Н, CH₂P, J_{PH} 22.0 Гц), 4.10 д. к (4Н, CH₂O-фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 5.06 с (2Н, ОСН₂-фуран), 6.66 с (1Н, Н⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: 16.34 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.2 Гц), 20.26 (CH₃-ацетат), 23.45 д (CH₂P, ¹J_{РС} 138.7 Гц), 27.06 (CH₃-ацетил), 57.51 (О-CH₂-фуран), 62.23 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.5 Гц), 115.43 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 3.2 Гц), 124.86 (C³-фуран, ²J_{РС} 9.5 Гц), 148.68 д (C²-фуран, ³J_{РС} 10.7 Гц), 151.45 д (C⁵-фуран, ⁴J_{РС} 2.3 Гц), 170.32 (C=O-ацетат), 189.22 д (C=O-кетон, ⁴J_{РС} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 25.01 м. д.

Этил-4-ацетоксиметил-5-метилфуран-3-карбоксилат (22). Растворяли 2.98 г (11.4 ммоль) этил-4-ацетоксиметил-5-хлорметилфуран-2-карбоксилата **21** в смеси 20 мл уксусной кислоты и 3 мл воды и при интенсивном перемешивании

прибавляли в один прием 3 г (46 мг-ат) цинкового порошка. Полученную смесь нагревали 8 ч при 70–80°C, а затем выливали в 50 мл воды и насыщали образовавшуюся смесь хлористым натрием. Экстрагировали дихлорэтаном (3×15 мл), экстракт промывали 10 мл воды, 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и сушили хлористым кальцием. Отгоняли дихлорэтан, остаток перегоняли в вакууме. Получали 0.68 г (3 ммоль, 26%) соединения **22** с т. кип. 118°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.05 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.34 с (3H, CH_3 -фуран), 4.27 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.14 с (2H, OCH_2 -фуран), 7.87 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 11.68 (CH_3 -фуран), 14.24 (CH_3 -эфир), 20.95 (CH_3 -ацетат), 56.28 (OCH_2 -фуран), 60.25 (CH_2O -эфир), 113.84 (C^4 -фуран), 118.74 (C^3 -фуран), 146.68 (C^2 -фуран), 153.60 (C^5 -фуран), 163.07 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.96 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

Этил-4-хлорметил-5-метилфуран-3-карбоксилат (23). К раствору 2.18 г (9.6 ммоль) ацетоксиметильного производного **22** в 30 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0.36 г (2.7 ммоль) хлористого цинка и насыщали полученную смесь хлористым водородом, затем поддерживали условия насыщения в течение 2 ч. Температура реакционной смеси поднималась с 20 до 27°C, а затем возвращалась к исходному значению. Образовавшийся раствор промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Высушенный раствор пропускали через тонкий слой силикагеля, хлороформ отгоняли, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.76 г (8.7 ммоль, 91%) хлорида **23** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.35 с (3H, CH_3 -фуран), 4.33 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.66 с (2H, CH_2Cl), 7.68 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 11.56 (CH_3 -фуран), 14.24 (CH_3 -эфир), 35.64 (CH_2Cl), 60.37 (CH_2O -эфир), 116.24 (C^4 -фуран), 117.86 (C^3 -фуран), 146.66 (C^2 -фуран), 153.08 (C^5 -фуран), 162.98 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран).

Этил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-метилфуран-3-карбоксилат (24). Смесь 1.76 г (8.7 ммоль) хлорида **23** и 3 мл (16.7 ммоль) триэтилфосфита постепенно нагревали при перемешивании от 110 до 160°C в течение 30 мин, затем

перегоняли в вакууме. Получали 1.43 г (4.7 ммоль, 54%) фосфоната **24** в виде бесцветного масла с т. кип. 161°C при 1 мм рт. ст. Спектральные характеристики продукта идентичны описанным ранее [Певзнер Л.М. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 2. С. 255; Pevzner L.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 2. P. 428. doi 10.1134/S1070363215020139].

Этил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-бромметилфуран-3-карбоксилат (25). К раствору 1.32 г (4.3 ммоль) эфира **24** в 25 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 0.85 г (4.7 ммоль) N-бромсукцинимид и 0.05 г азобис(изобутиронитрила). Реакционную смесь перемешивали при 78°C 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, пропускали фильтрат через тонкий слой силикагеля и отгоняли растворитель. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.55 г (4.0 ммоль, 93%) бромида **25** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.34 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 3.31 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.06 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.26 к (2H, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.61 с (2H, CH_2Br), 7.96 уш. с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.27 (CH_3 -эфир), 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 21.33 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.1 Гц), 21.70 (CH_2Br), 60.45 (CH_2O -эфир), 62.31 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 114.28 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.0 Гц), 119.25 (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.4 Гц), 148.19 (C^2 -фуран), 149.88 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 162.73 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.08 м. д.

Этил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-ацетоксиметилфуран-3-карбоксилат (3). К раствору 1.55 г (4.0 ммоль) бромида **25** в 15 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 0.66 г (8.0 ммоль) безводного ацетата натрия и полученную смесь кипятили при перемешивании 10 ч. Отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 25 мл хлороформа, промывали 8 мл воды, 8 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор пропускали через слой силикагеля, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.79 г (2.2 ммоль, 54%) ацетата **3** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.39 т (3H, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.07 с

(3Н, CH_3 -ацетат), 3.49 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.06 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.30 к (2Н, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 5.13 с (2Н, OCH_2 -фуран), 7.69 с (1Н, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.29 (CH_3 -эфир), 16.32 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 20.73 (CH_3 -ацетат), 21.06 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.7 Гц), 60.36 (CH_2O -эфир), 62.06 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 115.31 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.1 Гц), 118.89 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 148.29 (C^2 -фуран), 149.11 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 162.95 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.28 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.68 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-ацетоксиметил-3-ацетилфуран (3а). К раствору 2.24 г (7.3 ммоль) хлорида **26** в 40 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.20 г (14.6 ммоль) безводного ацетата натрия, 0.4 г (2.4 ммоль) иодида калия и полученную смесь кипятили 10 ч. Отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали, остаток растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 15 мл 10%-ного раствора сульфита натрия, 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля, упаривали досуха, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.86 г (5.6 ммоль, 77%) ацетата **3а** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.06 с (3Н, CH_3 -ацетат), 2.41 с (3Н, CH_3 -ацетил), 3.53 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 4.05 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 5.11 с (2Н, OCH_2 -фуран), 7.84 с (1Н, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.31 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 20.70 (CH_3 -ацетат), 20.81 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.0 Гц), 28.36 (CH_3 -ацетил), 56.00 ($\text{O}-\text{CH}_2$ -фуран), 62.01 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 114.87 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.1 Гц), 126.23 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 148.74 (C^2 -фуран), 149.68 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.9 Гц), 170.46 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат), 192.99 ($\text{C}=\text{O}$ -кетон). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.86 м. д.

Этил-2-бромметил-5-ацетоксиметилфуран-3-карбоксилат (28). К раствору 3.73 г (15.4 ммоль) ацетата **27** в 40 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 3.03 г (17.0 ммоль) N -бромсукцинимид и 0.10 г азобис(изобутиронитрила). Реакционную смесь кипятили 8 ч при перемешивании и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцини-

мид, пропускали фильтрат через слой силикагеля и отгоняли четыреххлористый углерод. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 4.80 г (14.9 ммоль, 97%) бромид **28** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 т (3Н, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.09 с (3Н, CH_3 -ацетат), 4.32 к (2Н, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.89 с (2Н, CH_2Br), 5.03 с (3Н, OCH_2 -фуран), 6.71 с (1Н, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.24 (CH_3 -эфир), 20.76 (CH_3 -ацетат), 20.98 (CH_2Br), 57.55 ($\text{O}-\text{CH}_2$ -фуран), 60.88 (CH_2O -эфир), 111.90 (C^4 -фуран), 116.95 (C^3 -фуран), 149.85 (C^5 -фуран), 155.67 (C^2 -фуран), 162.44 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.39 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат).

Этил-2-(диэтоксифосфорилметил)-5-ацетоксиметилфуран-3-карбоксилат (4). Смесь 4.80 г (14.9 ммоль) бромид **28** и 4 мл (22.4 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании от 90 до 120°C в течение 15 мин. За это время из реакционной массы отгоняется бромистый этил. После этого из полученной смеси отгоняли в вакууме летучие вещества с т. кип. до 48°C при 1 мм рт. ст. Остаток, 5.13 г (13.6 ммоль, 91%), светло-желтое масло, представлял собой соединение **4**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 1.27 т (3Н, CH_3 -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 2.00 с (3Н, CH_3 -ацетат), 3.65 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 4.04 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.0 Гц), 4.22 к (2Н, CH_2O -эфир, J_{HH} 7.2 Гц), 4.94 с (2Н, OCH_2 -фуран), 6.61 с (1Н, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.21 (CH_3 -эфир), 16.23 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.69 (CH_3 -ацетат), 26.38 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.8 Гц), 57.54 (OCH_2 -фуран), 60.41 (CH_2O -эфир), 62.38 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 111.57 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 116.22 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.0 Гц), 148.77 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 153.00 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.6 Гц), 162.95 д ($\text{C}=\text{O}$ -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 170.27 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.11 м. д.

2-Метил-5-хлорметил-3-ацетилфуран (30). К раствору 12.34 г (99.5 ммоль) ацетилфурана **29** в 120 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 4.50 г (150 ммоль) параформа и 3.40 г (25 ммоль) хлористого цинка. Через полученную смесь пропускали сухой хлористый водород при 22–25°C, постоянно поддерживая условия насыщения им реакционной массы. После прекращения выделения тепла выдерживали полученную

смесь еще 30 мин, затем промывали 50 мл воды, водную фазу экстрагировали 30 мл хлороформа, объединенные органические фазы промывали 50 мл воды, 50 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Отгоняли хлороформ, остаток перегоняли в вакууме. Получали 8.46 г (49 ммоль, 49%) соединения **30**, т. кип. 94–95°C при 1 мм рт. ст., т. пл. 42°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.40 с (3H, CH_3 -ацетил), 2.61 с (3H, CH_3 -фуран), 4.55 с (2H, CH_2Cl), 6.61 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.48 (CH_3 -фуран), 29.12 (CH_3 -ацетил), 35.14 (CH_2Cl), 110.27 (C^4 -фуран), 122.32 (C^3 -фуран), 147.92 (C^5 -фуран), 159.41 (C^2 -фуран), 193.99 (C=O).

2-Метил-5-ацетоксиметил-3-ацетилфуран (31). К раствору 3.75 г (21.7 ммоль) ацетилфурана **30** в 30 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 3.6 г 43.9 ммоль ацетата натрия и 0.5 г (3 ммоль) иодида калия. Полученную смесь нагревали при перемешивании при 118°C 6 ч, затем выливали в 100 мл воды, насыщали образовавшуюся смесь хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Экстракт промывали 20 мл 5%-ного раствора сульфата натрия, 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Отгоняли хлороформ, остаток перегоняли в вакууме. Получали 2.80 г (14.3 ммоль, 66%) ацетата **31**, т. кип. 119°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.05 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.36 с (3H, CH_3 -ацетил), 2.55 с (3H, CH_3 -фуран), 4.96 с (2H, CH_2O -фуран), 6.61 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.37 (CH_3 -фуран), 20.80 (CH_3 -ацетат), 29.06 (CH_3 -ацетил), 57.65 (CH_2O -фуран), 111.31 (C^4 -фуран), 122.09 (C^3 -фуран), 147.29 (C^5 -фуран), 159.10 (C^2 -фуран), 170.46 (C=O-ацетат), 193.81 (C=O-кетон).

2-Бромметил-5-ацетоксиметил-3-ацетилфуран (32). К раствору 2.80 г (14.3 ммоль) ацетата **31** в 40 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 2.81 г (15.8 ммоль) N-бромсукцинимид и 0.1 г азобис(изобутиронитрила). Полученную смесь кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали выпавший сукцинимид, фильтрат пропускали через тонкий слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 3.82 г (13.9 ммоль, 97%) бромида **32** в

виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.09 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.44 с (3H, CH_3 -ацетил), 4.77 с (2H, CH_2Br), 5.02 с (2H, O- CH_2 -фуран), 6.60 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 20.79 (CH_3 -ацетат), 21.51 (CH_2Br), 29.14 (CH_3 -ацетил), 57.50 (O- CH_2 -фуран), 111.59 (C^4 -фуран), 123.37 (C^3 -фуран), 149.87 (C^5 -фуран), 154.88 (C^2 -фуран), 170.47 (C=O-ацетат), 193.44 (C=O-фуран).

2-(Диэтоксифосфорилметил)-5-ацетоксиметил-3-ацетилфуран (4a). Смесь 3.82 г (13.9 ммоль) бромида **32** и 3 мл (16.8 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании в интервале температур 90–140°C до окончания отгонки бромистого этила в течение 15 мин. Полученную смесь растворяли в хлороформе и отгоняли летучие вещества. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при 40°C. Получали 4.23 г (12.7 ммоль, 92%) фосфоната **4a** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.00 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.34 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.68 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 4.04 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.4 Гц), 4.95 с (2H, OCH $_2$ -фуран), 6.62 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.24 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.72 (CH_3 -ацетат), 25.41 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.2 Гц), 29.03 (CH_3 -ацетил), 57.51 (OCH $_2$ -фуран), 62.38 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 111.39 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц), 123.07 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.9 Гц), 148.78 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 152.15 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.8 Гц), 170.72 (C=O-ацетат), 193.15 д (C=O-кетон, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.17 м. д.

Этил-4-ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоксилат (5). Смесь 3.12 г (10.2 ммоль) бромида **11** и 3 мл (19.4 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании от 90 до 120°C в течение 10 мин. За это время из реакционной массы отгоняется бромистый этил. После этого из полученной смеси отгоняли в вакууме летучие вещества с т. кип. до 50°C при 1 мм рт. ст. Остаток, 3.44 г (9.5 ммоль, 93%), светло-коричневое масло, представлял собой соединение **5**. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21–1.28 м (9H, CH_3 -фосфонат, CH_3 -эфир), 1.99 с (3H, CH_3 -ацетат), 3.35 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 4.00–4.10 м (6H, CH_2O -фосфонат, CH_2O -эфир), 4.92 с (2H, OCH $_2$ -фуран), 7.11 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.23 (CH_3 -эфир), 16.13 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц),

20.74 (CH₃-ацетат), 25.79 д (CH₂P, ¹J_{PC} 141.2 Гц), 56.82 (OCH₂-фуран), 60.86 (CH₂O-эфир), 62.54 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.5 Гц), 119.68 д (C³-фуран, ⁴J_{PC} 3.3 Гц), 119.81 д (C⁴-фуран, ³J_{PC} 8.1 Гц), 143.72 уш. с (C²-фуран), 148.88 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 12.3 Гц), 158.22 (C=O-фуран), 170.62 (C=O-ацетат). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 21.20 м. д.

4-Ацетоксиметил-5-метил-2-ацетилфуран (33). К раствору 1.95 г (11.2 ммоль) 4-хлорметил-5-метил-2-ацетилфурана **9** в 25 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.90 г (23 ммоль) ацетата натрия и 0.30 г (1.8 ммоль) иодида калия. Полученную смесь кипятили при перемешивании 18 ч, отфильтровывали осадок, отгоняли растворитель, остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 10 мл 5%-ного раствора сульфита натрия, 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили хлористым кальцием. Перегонкой в вакууме получали 1.46 г (7.4 ммоль, 66%) ацетата **33** в виде бесцветного масла с т. кип. 141–142°C при 2 мм рт. ст. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.07 с (3H, CH₃-ацетат), 2.24 с (3H, CH₃-ацетил), 2.25 с (3H, CH₃-фуран), 4.93 с (2H, O-CH₂-фуран), 7.16 с (1H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.25 (CH₃-фуран), 20.88 (CH₃-ацетат), 25.71 (CH₃-ацетил), 57.14 (O-CH₂-фуран), 117.90 (C⁴-фуран), 119.94 (C³-фуран), 150.74 (C²-фуран), 156.33 (C⁵-фуран), 170.81 (C=O-ацетат), 186.05 (C=O-фуран).

4-Ацетоксиметил-5-бромметил-2-ацетилфуран (34). К раствору 1.46 г (7.4 ммоль) ацетата **33** в 40 мл четыреххлористого углерода прибавляли при перемешивании 1.46 г (8.2 ммоль) N-бромсукцинимид и 50 мг азобис(изобутиронитрила). Реакционную массу кипятили при перемешивании 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день отфильтровывали сукцинимид, разбавляли фильтрат гексаном и пропускали через слой силикагеля. Отгоняли растворители, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 1.21 г (4.4 ммоль, 59%) бромида **34** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.09 с (3H, CH₃-ацетат), 2.48 с (3H, CH₃-ацетил), 4.58 с (2H, CH₂Br), 5.00 с (2H, OCH₂-фуран), 7.16 с (1H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 20.05 (CH₃-ацетат), 20.82 (CH₂Br), 26.02 (CH₃-ацетил), 56.44 (O-CH₂-фуран), 118.82 (C⁴-фуран), 121.15 (C³-фуран), 151.91 (C²-фуран),

152.49 (C⁵-фуран), 170.65 (C=O-ацетат), 186.52 (C=O-фуран).

4-Ацетоксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)-2-ацетилфуран (5a). Смесь 1.21 г (4.4 ммоль) бромида **34** и 3 мл (16.8 ммоль) триэтилфосфита нагревали при перемешивании в интервале температур 145–150°C до окончания отгонки бромистого этила в течение 10 мин. Полученную смесь растворяли в хлороформе и отгоняли летучие вещества. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при 40°C. Получали 1.37 г (4.1 ммоль, 93%) фосфоната **5a** в виде светло-коричневого масла. Соединение существует в виде смеси конформеров в соотношении 1:1. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.30 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.06 с (3H, CH₃-ацетат), 2.41 с (1.5 H, CH₃-ацетил), 2.43 с (1.5 H, CH₃-ацетил), 3.41 д (2H, CH₂P, J_{PH} 21.2 Гц), 4.05–4.15 м (4H, CH₂O-фосфонат), 4.91 с (1H, OCH₂-фуран), 4.97 д (1H, OCH₂-фуран, J_{PH} 3.2 Гц), 7.14 с (0.5 H, H³-фуран), 7.17 с (0.5 H, H³-фуран). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 16.34 д (CH₃-фосфонат, ³J_{PC} 6.2 Гц), 20.83 (CH₃-ацетат), 25.70 (CH₃-ацетил), 25.85 (CH₃-ацетил), 26.03 д (CH₂P, ¹J_{PC} 140.9 Гц), 56.86 (OCH₂-фуран), 57.13 (OCH₂-фуран), 62.63 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{PC} 6.4 Гц), 119.37 д (C⁴-фуран, ⁴J_{PC} 4.4 Гц), 120.36 д (C³-фуран, ³J_{PC} 7.9 Гц), 149.50 д (C⁵-фуран, ²J_{PC} 12.1 Гц), 151.65 д (C⁵-фуран, ⁴J_{PC} 3.6 Гц), 170.74 (C=O-ацетат), 170.78 (C=O-ацетат), 186.03 (C=O-кетон), 186.06 (C=O-кетон). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 21.09 м. д.

Метил-3-(диэтоксифосфорилметил)-4-ацетоксиметил-5-метилфуран-2-карбоксилат (6). К раствору 2.70 г (8.0 ммоль) этилового эфира 3-(диэтоксифосфорилметил)-4-хлорметил-5-метилфуран-2-карбоновой кислоты **35** в 40 мл ацетонитрила прибавляли при перемешивании 1.30 г (15.8 ммоль) ацетата натрия и 0.3 г (1.8 ммоль) иодида калия. Реакционную смесь кипятили 10 ч, отфильтровывали неорганические соли, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 15 мл 5%-ного раствора сульфита натрия, 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 2.09 г (5.8 ммоль, 72%) ацетата **6** в виде светло-желтого масла. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.26 т (6H, CH₃-фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.03 с (3H, CH₃-ацетат), 2.38 с

(3Н, CH_3 -фуран), 3.55 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.88 с (3Н, CH_3O), 4.07 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 5.07 с (2Н, OCH_2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.34 (CH_3 -фуран), 16.80 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.85 (CH_3 -ацетат), 22.83 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.8 Гц), 51.64 (CH_3O), 56.13 (OCH_2 -фуран), 62.21 д (CH_2O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 118.47 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.1 Гц), 126.45 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.8 Гц), 138.99 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.9 Гц), 155.68 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 159.35 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.69 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 24.81 м. д.

Метил-4-метоксиметил-5-хлорметилфуран-3-карбоксилат (37). К раствору 6.79 г (40 ммоль) метил 4-метоксиметилфуран-3-карбоксилата **36** в 80 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 1.7 г (57 ммоль) параформа и 1.3 г (9.6 ммоль) хлористого цинка. Через полученную смесь пропускали хлористый водород при 45–50°C 1.5 ч. После этого реакционную массу охлаждали, промывали 40 мл воды, водную фазу промывали 20 мл хлороформа. Объединенные органические фазы промывали 50 мл воды, 40 мл 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия, 40 мл раствора NaCl и сушили хлоридом кальция. Перегонкой в вакууме выделяли 5.95 г (28 ммоль, 67%) хлорида **37** в виде бесцветного масла с т. кип. 130°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.42 с (3Н, CH_3O), 3.81 с (3Н, CH_3O -сложный эфир), 4.63 с (2Н, CH_2Cl), 4.72 с (2Н, фуран- CH_2O), 7.96 с (1Н, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 35.96 (CH_2Cl), 51.53 (CH_3O -сложный эфир), 58.70 (CH_3O), 64.78 (фуран- CH_2O), 118.32 (C^4 -фуран), 120.39 (C^3 -фуран), 148.46 (C^2 -фуран), 149.62 (C^5 -фуран), 163.12 ($\text{C}=\text{O}$).

Метил-4-метоксиметил-5-метилфуран-3-карбоксилат (38). Растворяли 5.05 г (23 ммоль) хлорида **37** в смеси 20 мл (330 ммоль) уксусной кислоты и 2.8 мл (156 ммоль) воды и при интенсивном перемешивании прибавляли 5.3 г (82 мг-ат) цинковой пыли. Температура реакционной массы поднималась до 60°C. После прекращения выделения тепла реакционную массу нагревали при перемешивании 3 ч при 65–70°C, выливали в 100 мл воды и насыщали раствор хлористым натрием. Продукт экстрагировали хлороформом (4×30 мл), экстракт промывали 40 мл воды, 40 мл раствора NaCl , сушили хлористым кальцием и перегоняли в

вакууме. Получали 2.05 г (11.1 ммоль, 48%) эфира **38**, бесцветная жидкость с т. кип. 83–84°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.34 с (3Н, CH_3 -фуран), 3.39 с (3Н, CH_3O), 3.84 с (3Н, CH_3O -сложный эфир), 4.51 с (2Н, фуран- CH_2O), 7.87 с (1Н, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 11.78 (CH_3 -фуран), 51.31 (CH_3O -сложный эфир), 58.04 (CH_3O), 63.90 (фуран- CH_2O), 115.65 (C^4 -фуран), 118.30 (C^3 -фуран), 146.56 (C^2 -фуран), 152.88 (C^5 -фуран), 163.81 ($\text{C}=\text{O}$).

(4-Метоксиметил-5-метилфуран-3-ил)метанол 39. К суспензии 0.72 г (18.9 ммоль) алюмогидрида лития в 40 мл этилового эфира прибавляли по каплям при перемешивании 3.51 г (19.1 ммоль) эфира **38** при 36°C. После прекращения экзотермической реакции образовавшуюся смесь перемешивали 4 ч при 20°C и оставляли на ночь. На следующий день прибавляли по каплям при перемешивании 20 мл этилацетата, затем насыщенный раствор хлорида аммония до образования вязкого геля гидроокиси алюминия и хлорида лития и прозрачной органической фазы. Ее декантировали, сушили сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Получали 1.94 г (12.4 ммоль, 65%) спирта **39** с т. кип. 86°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.29 с (3Н, CH_3 -фуран), 3.22 уш. с (1Н, OH), 3.37 с (3Н, CH_3O), 4.33 с (2Н, фуран- CH_2O), 4.46 уш. с (2Н, фуран- CH_2OH), 7.25 с (1Н, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 11.70 (CH_3 -фуран), 57.75 (CH_3O), 55.29 (фуран- CH_2OH), 65.13 (фуран- CH_2O), 115.43 (C^4 -фуран), 125.60 (C^3 -фуран), 138.05 (C^2 -фуран), 150.69 (C^5 -фуран).

2-Хлорметил-4-метоксиметил-5-метилфуран (40). К раствору 1.94 г (12.4 ммоль) спирта **39** и 1.2 мл (14.4 ммоль) пиридина в 35 мл этилацетата прибавляли при перемешивании и охлаждении раствор 1.0 мл (13.7 ммоль) хлористого тионила в 8 мл этилацетата при 18–20°C. Реакционную массу выдерживали при этой температуре 4 ч, отфильтровывали хлористый пиридиный, промывали его этилацетатом, фильтрат промывали 10 мл 5%-ной серной кислоты, 10 мл воды, 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и 10 мл раствора NaCl . Высушенный сульфатом натрия раствор перегоняли в вакууме и получали 1.45 г (8.3 ммоль, 67%) хлорида **40** с т. кип. 58–60°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.29 с (3Н, CH_3 -фуран), 3.38 с (3Н, CH_3O), 4.37 с (2Н, фуран- CH_2O), 4.54 с

(2Н, фуран-CH₂Cl), 7.34 с (1Н, Н²-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м.д.: 11.72 (CH₃-фуран), 36.57 (фуран-CH₂Cl), 57.40 (CH₃O), 64.52 (фуран-CH₂O), 115.45 (C⁴-фуран), 122.59 (C³-фуран), 139.30 (C²-фуран), 151.66 (C⁵-фуран).

Диэтил-(4-метоксиметил-5-метилфур-3-ил)-метанфосфонат (41). К раствору диэтилфосфористого натрия, приготовленного из 1.5 мл (11.7 ммоль) диэтилфосфита и 0.2 г (8.7 мг-ат) натрия в 25 мл бензола прибавляли в один прием при перемешивании раствор 1.45 г (8.3 ммоль) хлорида **40** в 5 мл бензола и полученную смесь кипятили при перемешивании 14 ч. Реакционную массу промывали 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия и перегоняли в вакууме. Получали 1.20 г (4.4 ммоль, 53%) фосфоната **41**, т. кип. 129°C при 1 мм рт. ст. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.29 т (6Н, CH₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 2.27 с (3Н, CH₃-фуран), 2.98 д (2Н, CH₂P, J_{РН} 20.8 Гц), 3.32 с (3Н, CH₃O), 4.08 д.к (4Н, CH₂O-фосфонат, J_{НН} 7.2, J_{РН} 14.4 Гц), 4.31 с (2Н, OCH₂-фуран), 7.27 с (1Н, Н²-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м.д.: 11.78 (CH₃-фуран), 16.41 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.0 Гц), 21.36 д (CH₂P, ¹J_{РС} 142.4 Гц), 57.59 (CH₃O), 62.04 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.5 Гц), 64.51 (OCH₂-фуран), 115.25 д (C³-фуран, ²J_{РС} 8.9 Гц), 116.11 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 6.3 Гц), 138.91 д (C²-фуран, ³J_{РС} 8.1 Гц), 150.68 (C⁵-фуран). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 27.03 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-4-ацетоксиметил-5-метил-2-ацетилфуран (6а). К раствору 1.20 г (4.4 ммоль) фосфоната **41** в 3 мл (31 ммоль) уксусного ангидрида прибавляли при перемешивании 0.3 мл (2.6 ммоль) четыреххлористого олова. Реакционная масса разогрелась до 45°C, затем в течение часа самопроизвольно охладилась до комнатной температуры. На следующий день полученную смесь разложили при перемешивании 15 мл горячей (60°C) воды, после охлаждения до комнатной температуры экстрагировали хлороформом (3×20 мл) промывали экстракт водой (2×10 мл) и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор пропускали через тонкий слой силикагеля, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Получали 0.54 г (1.6 ммоль, 36%) ацетата **6а** в виде светло-коричневого масла. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: 1.26 т (6Н, CH₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 2.05 с (3Н, CH₃-ацетат), 2.41 с (3Н, CH₃-фуран), 2.46 с

(3Н, CH₃-ацетил), 3.65 д (2Н, CH₂P, J_{РН} 22.8 Гц), 4.10 д.к (4Н, CH₂O-фосфонат, J_{НН} 7.2, J_{РН} 14.4 Гц), 5.10 с (2Н, OCH₂-фуран). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: 12.44 (CH₃-фуран), 16.25 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 6.2 Гц), 20.84 (CH₃-ацетат), 22.55 д (CH₂P, ¹J_{РС} 137.4 Гц), 26.79 (CH₃-ацетил), 56.10 (OCH₂-фуран), 62.22 д (CH₂O-фосфонат, ²J_{РС} 6.7 Гц), 119.25 д (C⁴-фуран, ³J_{РС} 3.2 Гц), 124.97 д (C³-фуран, ²J_{РС} 11.0 Гц), 147.29 д (C²-фуран, ³J_{РС} 8.6 Гц), 155.07 (C⁵-фуран), 170.69 (C=O-ацетат), 188.37 (C=O-ацетил). Спектр ЯМР ³¹P: δ_P 25.14 м. д.

Метанолиз ацетатов фурановых спиртов 1–6 и 2а–6а (общая методика). К раствору 10 ммоль ацетата в 30 мл метанола прибавляли при перемешивании раствор метилата натрия, полученный растворением 10.2 мг-ат натрия в 20 мл метанола. Полученную смесь выдерживали сутки, подкисляли уксусной кислотой до pH 5 и отгоняли летучие продукты. Остаток растворяли в 40 мл хлороформа, промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор пропускали через тонкий слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. При метанолизе ацетата **1** получена смесь 5-гидроксиметильных производных метилового эфира 2-фуранкарбоновой кислоты, содержащих в положении 4 кольца диэтоксифосфорилметильную группу **42**, (метокси)(этокси)фосфорилметильную группу **43** и диметоксифосфорилметильную группу **44**. Расчетные выходы 24, 21 и 13% соответственно. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м. д.: общие сигналы, 3.87 с (3Н, CH₃O-эфир), 4.62 с (2Н, CH₂O), 7.03 с (1Н, Н³-фуран), 4.01–4.08 м (4Н, CH₂OP); соединение **42**, 1.27 с (6Н, CH₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 3.01 д (2Н, CH₂P, J_{РН} 20.8 Гц); соединение **43**, 1.27 с (3Н, CH₃-фосфонат, J_{НН} 7.2 Гц), 3.76 д (3Н, CH₃O-фосфонат, J_{РН} 11.2 Гц), 3.03 д (2Н, CH₂P, J_{РН} 20.8 Гц); соединение **44**, 3.69 д (3Н, CH₃O-фосфонат, J_{РН} 10.8 Гц), 3.04 д (2Н, CH₂P, J_{РН} 20.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ_С, м. д.: общие сигналы, 51.96 (CH₃O-эфир), 55.81 д (CH₂O, ⁴J_{РС} 1.7 Гц); соединение **42**, 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 5.8 Гц), 23.23 д (CH₂P, ¹J_{РС} 141.7 Гц), 62.91 д (CH₂OP, ²J_{РС} 7.0 Гц), 113.66 д (C⁴-фуран, ²J_{РС} 9.7 Гц), 120.69 д (C³-фуран, ³J_{РС} 4.3 Гц), 142.89 д (C²-фуран, ⁴J_{РС} 1.1 Гц), 156.78 д (C⁵-фуран, ³J_{РС} 8.2 Гц), 158.93 (C=O); соединение **43**, 16.36 д (CH₃-фосфонат, ³J_{РС} 5.8 Гц), 22.77

д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 142.0 Гц), 53.17 д (CH_3O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 62.15 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 113.44 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.9 Гц), 120.62 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 142.96 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.0 Гц), 156.74 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 158.91 (C=O); соединение **44**, 22.30 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.8 Гц), 53.41 д (CH_3O -фосфонат, $^2J_{\text{PC}}$ 7.1 Гц), 113.33 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.8 Гц), 120.55 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 143.02 уш. с (C^2 -фуран), 156.69 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.1 Гц), 158.91 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P , δ_{P} , м. д.: 26.26 (**42**), 27.53 (**43**), 28.76 (**44**) (соотношение интенсивностей 1:0.87:0.52).

Метил-3-(диметоксифосфорилметил)-4-гидроксиметил-5-метилфуран-2-карбоксилат (45). Выход 69%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.40 с (3H, CH_3 -фуран), 3.54 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 3.72 д (6H, CH_3OP , J_{PH} 10.8 Гц), 3.85 с (3H, CH_3OC), 4.40 с (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 12.13 (CH_3 -фуран), 21.76 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.0 Гц), 51.71 (CH_3OC), 53.35 (CH_2O), 53.47 д (CH_3OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 123.16 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 125.33 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 138.54 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.8 Гц), 155.29 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.6 Гц), 159.41 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 28.00 м. д.

Метил-3-(диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметилфуран-2-карбоксилат (46). Выход 72%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.46 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 3.89 с (3H, CH_3O), 4.08 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 15.2 Гц), 4.62 с (2H, CH_2O), 6.55 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 23.79 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.0 Гц), 51.75 (CH_3O), 57.44 (CH_2O), 62.35 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 111.94 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 126.36 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.5 Гц), 139.99 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 145.21 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 157.70 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.1 Гц), 159.53 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.08 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметил-2-ацетилфуран (47). Выход 66%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 2.49 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.55 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 4.09 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 4.64 с (2H, CH_2O), 6.59 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.33 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц),

23.44 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 138.7 Гц), 27.02 (CH_3 -ацетил), 57.54 (CH_2O), 62.33 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.6 Гц), 112.87 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.4 Гц), 124.92 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.6 Гц), 148.26 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.5 Гц), 156.90 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.3 Гц), 189.26 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.39 м. д.

Метил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметилфуран-3-карбоксилат (48). Выход 75%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.45 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.2 Гц), 3.83 с (3H, CH_3O), 4.04 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.0 Гц), 4.55 с (2H, CH_2O), 7.95 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.26 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 20.73 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 140.5 Гц), 51.39 (CH_3O), 55.14 (CH_2O), 62.48 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 111.61 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц), 118.14 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.8 Гц), 147.55 (C^2 -фуран), 155.30 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 163.26 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 26.71 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметил-3-ацетилфуран (49). Выход 74%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.19–1.25 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.38 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.48 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 3.96–4.05 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.49 с (2H, CH_2O), 7.97 с (1H, H^2 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.23 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 20.39 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.5 Гц), 28.27 (CH_3 -ацетил), 54.92 д (CH_2O , $^4J_{\text{PC}}$ 1.2 Гц), 62.33 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 111.05 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц), 125.98 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц), 148.25 (C^2 -фуран), 155.81 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 193.44 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 26.85 м. д.

Метил-2-(диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметилфуран-3-карбоксилат (50). Выход 82%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 3.68 д (2H, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 3.80 с (3H, CH_3O), 4.07 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц, J_{PH} 14.8 Гц), 4.51 с (2H, CH_2O), 6.53 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.26 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 26.30 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.3 Гц), 51.49 (CH_3O), 56.72 (CH_2O), 62.62 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 108.19 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 115.76 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.3 Гц), 151.94 (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.6 Гц), 154.30 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 163.80 д (C=O, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.81 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-5-гидроксиметил-3-ацетилфуран (51). Выход 42%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26–1.36 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.41 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.73 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 4.06–4.15 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.55 с (2H, CH_2O), 6.53 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 25.48 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.9 Гц), 29.11 (CH_3 -ацетил), 56.84 (CH_2O), 62.62 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 112.83 уш. с (C^4 -фуран), 126.06 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.3 Гц), 148.31 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 152.66 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.1 Гц), 193.45 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.90 м. д.

Метил-4-гидроксиметил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоксилат (52). Выход 65%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.69 д (2H, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.86 с (3H, CH_3O), 4.05–4.13 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.23 д (2H, CH_2O , J_{PH} 2.0 Гц), 7.15 с (1H, H^3 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.28 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 25.86 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.4 Гц), 51.85 (CH_3O), 58.17 (CH_2O), 62.68 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 119.72 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.1 Гц), 119.74 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.7 Гц), 143.33 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц), 147.81 (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 12.5 Гц), 158.84 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.56 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-4-гидроксиметил-5-метил-2-ацетилфуран (53). Выход 68%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26–1.34 м (6H, CH_3 -фосфонат), 2.43 с (3H, CH_3 -фуран), 2.47 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.61 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.8 Гц), 4.05–4.11 м (4H, CH_2O -фосфонат), 4.41 с (2H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.24 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 22.31 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.4 Гц), 26.80 (CH_3 -ацетил), 53.22 (CH_2O), 62.84 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.9 Гц), 123.99 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 124.12 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 10.0 Гц), 147.05 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 154.67 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.4 Гц), 188.53 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.56 м. д.

Окисление гидроксиметилфуранов реактивом Коллинза (общая методика). К раствору 120 ммоль пиридина в 50 мл хлористого метилена прибавляли небольшими порциями при комнатной температуре 60 ммоль трехокси хрома. Реакционную смесь перемешивали 3–40 мин до образования осадка красной формы комплекса трехокси хрома

с пиридином и при непрерывном перемешивании и охлаждении водой прибавляли при комнатной температуре раствор 10 ммоль гидроксиметильного производного **54–61** в 10 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали 5 ч и оставляли на ночь. На следующий день декантировали раствор и разбавляли его 300 мл гексана или легкого петroleйного эфира. После осаждения окиси хрома(III) раствор фильтровали через слой силикагеля, отгоняли растворители, остаток растворяли в 50 мл хлороформа. Полученный раствор промывали 10 мл 5%-ной соляной кислоты, 10 мл воды, 10 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор упаривали, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре.

Метил-3-(диметоксифосфорилметил)-4-формил-5-метилфуран-2-карбоксилат (54). Выход 55%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.65 с (3H, CH_3 -фуран), 3.73 д (6H, CH_3OP , J_{PH} 10.8 Гц), 3.79 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.8 Гц), 3.92 с (3H, CH_3OC), 10.02 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.37 (CH_3 -фуран), 21.59 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.8 Гц), 52.08 (CH_3OC), 52.96 д (CH_3OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 122.09 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 3.0 Гц), 124.74 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.2 Гц), 139.92 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 158.98 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 164.16 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 1.7 Гц), 185.14 ($\text{HC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 26.24 м. д. Масс-спектр, m/z : 313.0453 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{P}$: 313.0448).

Метил-3-(диэтоксифосфорилметил)-5-формилфуран-2-карбоксилат (55). Выход 36%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 6.8 Гц), 3.50 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 3.96 с (3H, CH_3O), 4.11 д. к (4H, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 6.8, J_{PH} 15.2 Гц), 7.37 с (1H, H^4 -фуран), 9.76 с (H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.36 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 23.67 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 139.9 Гц), 52.41 (CH_3O), 62.41 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 121.45 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 126.62 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 9.3 Гц), 143.53 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 10.8 Гц), 152.06 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.9 Гц), 159.00 ($\text{C}=\text{O}$), 178.85 ($\text{HC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 23.84 м. д.

Метил-4-(диэтоксифосфорилметил)-5-формилфуран-3-карбоксилат (56). Выход 40%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 т (6H, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.80 д (2H, CH_2P , J_{PH}

23.2 Гц), 3.89 с (3Н, CH_3O), 4.10 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.2, J_{PH} 14.8 Гц), 7.95 с (1Н, H^2 -фуран), 9.83 с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.26 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 21.80 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 137.7 Гц), 51.86 (CH_3OC), 52.03 (CH_3O), 62.40 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 119.20 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 4.4 Гц), 129.66 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 149.95 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.5 Гц), 151.45 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.0 Гц), 162.05 ($\text{C}=\text{O}$), 162.37 ($\text{C}=\text{O}$), 178.41 д ($\text{HC}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 25.59 м. д.

4-(Диэтоксифосфорилметил)-5-формил-3-ацетилфуран (57). Выход 40%, светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23–1.29 м (6Н, CH_3 -фосфонат), 2.42 с (3Н, CH_3 -ацетил), 3.84 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 24.4 Гц), 4.04–4.12 м (4Н, CH_2O -фосфонат), 8.17 с (1Н, H^2 -фуран), 9.83 с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.27 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 20.67 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.3 Гц), 28.43 (CH_3 -ацетил), 62.02 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.4 Гц), 114.84 д (C^4 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 8.7 Гц), 127.32 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 3.6 Гц), 143.40 д (C^5 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 148.96 уш. с (C^2 -фуран), 178.43 ($\text{HC}=\text{O}$), 193.47 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 26.61 м. д. Масс-спектр, m/z : 311.0659 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{P}$: 311.0655).

Метил-2-(диэтоксифосфорилметил)-5-формилфуран-3-карбоксилат (58). Выход 52%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.26 уш. с (6Н, CH_3 -фосфонат), 3.77 уш. д (2Н, CH_2P , J_{PH} 20.8 Гц), 3.84 уш. с (3Н, CH_3O), 4.08 уш. с (4Н, CH_2O -фосфонат), 7.46 уш. с (1Н, H^4 -фуран), 9.58 уш. с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.24 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 23.03 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 136.6 Гц), 52.00 (CH_3O), 62.39 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 5.9 Гц), 62.75 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 117.54 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.3 Гц), 121.20 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.7 Гц), 151.23 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.4 Гц), 157.99 (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.1 Гц), 162.43 ($\text{C}=\text{O}$), 177.21 ($\text{HC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 19.55 м. д.

2-(Диэтоксифосфорилметил)-5-формил-3-ацетилфуран (59). Выход 46%, желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27–1.34 м (6Н, CH_3 -фосфонат), 2.48 с (3Н, CH_3 -ацетил), 3.82 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 22.4 Гц), 4.11 уш. с (4Н, CH_2O -фосфонат), 7.47 уш. с (1Н, H^4 -фуран), 9.63 с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.28 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 27.27 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 136.2 Гц), 29.01 (CH_3 -ацетил), 62.44 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.7 Гц), 62.79 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.2 Гц), 109.94 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.2 Гц),

124.16 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 7.6 Гц), 151.13 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 2.9 Гц), 157.19 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.3 Гц), 177.47 ($\text{HC}=\text{O}$), 193.45 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 19.74 м. д.

Метил-4-формил-5-(диэтоксифосфорилметил)фуран-2-карбоксилат (60). Выход 61%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 т (6Н, CH_3 -фосфонат, J_{HH} 7.2 Гц), 3.62 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 21.6 Гц), 3.86 с (3Н, CH_3O), 4.06–4.13 м (4Н, CH_2O -фосфонат), 7.41 с (1Н, H^3 -фуран), 9.95 с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.30 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 25.90 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 141.0 Гц), 51.83 (CH_3O), 62.59 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 120.70 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 3.2 Гц), 121.75 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.2 Гц), 147.88 (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 12.4 Гц), 158.55 ($\text{C}=\text{O}$), 158.83 д (C^2 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.5 Гц), 184.33 ($\text{HC}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.46 м. д.

3-(Диэтоксифосфорилметил)-4-формил-5-метил-2-ацетилфуран (61). Выход 41%, светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24–1.29 м (6Н, CH_3 -фосфонат), 2.47 с (3Н, CH_3 -ацетил), 2.64 с (3Н, CH_3 -фуран), 3.81 д (2Н, CH_2P , J_{PH} 23.2 Гц), 4.07 д. к (4Н, CH_2O -фосфонат, J_{HH} 7.0, J_{PH} 14.0 Гц), 10.03 с (1Н, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.24 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 16.27 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 21.87 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 136.7 Гц), 27.19 (CH_3 -ацетил), 62.31 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.5 Гц), 122.55 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 2.8 Гц), 123.72 д (C^3 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 11.3 Гц), 147.38 д (C^2 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 8.8 Гц), 162.72 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.6 Гц), 185.58 ($\text{HC}=\text{O}$), 188.59 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 23.56 м. д.

2-[4-Метоксикарбонил-5-(диэтоксифосфорилметил)фур-2-ил]бензо[d]тиазол (62). Растворяли 1.83 г (6.0 ммоль) альдегида **58** и 0.8 мл (7.5 ммоль) 2-аминотиофенола в смеси 25 мл этанола и 1.7 мл воды. К полученной смеси прибавляли 0.26 г (4.9 ммоль) хлорида аммония и кипятили при перемешивании 6 ч. После этого реакционную массу упаривали, растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 15 мл воды, 15 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Остаток кипятили с 20 мл гексана, раствор декантировали, остаток растворяли в 50 мл этилацетата, фильтровали через слой силикагеля, отгоняли растворитель, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. По-

лучали 1.64 г (4.0 ммоль, 67%) продукта **62** в виде красного сиропообразного вещества. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23–1.31 м (6H, CH_3 -фосфонат), 3.68 д (2H, CH_2P , J_{PH} 22.0 Гц), 3.78 с (3H, CH_3O), 6.19 с (1H, H^3 -фуран), 6.55 уш. т (1H, H^5 -бензотиазол, J_{HH} 5.8 Гц), 6.68–6.74 уш. м (2H, $\text{H}^{6,7}$ -бензотиазол), 7.23 уш. м (1H, H^4 -бензотиазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}}$ 6.1 Гц), 26.47 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}}$ 136.6 Гц), 51.57 (CH_3O), 62.47 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 7.7 Гц), 62.58 д (CH_2OP , $^2J_{\text{PC}}$ 6.3 Гц), 107.91 д (C^3 -фуран, $^4J_{\text{PC}}$ 1.6 Гц), 110.73 (C^4 -бензотиазол), 115.25 (C^7 -бензотиазол), 118.07 (C^6 -бензотиазол), 118.60 (C^5 -бензотиазол), 120.99 д (C^4 -фуран, $^3J_{\text{PC}}$ 9.4 Гц), 131.58 (C^{7a} , бензотиазол), 148.74 (C^2 -фуран), 151.20 (C^2 -бензотиазол), 152.77 д (C^5 -фуран, $^2J_{\text{PC}}$ 13.8 Гц), 153.91 (C^{3a} , бензотиазол), 163.51 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P : δ_{P} 21.21 м. д. Масс спектр, m/z : 410.0827 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{PS}$: 410.0822).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Поняев Александр Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2510>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России (FSEN-2023-0002) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Успехи химии фурана / Под ред. Э.Я. Лукевича. Рига: Зинатне, 1978. С. 161.
2. Кучеров В.Ф., Мавров М.В., Держинский А.Р. Природные полиацетиленовые соединения. М: Наука, 1972. С. 257.
3. Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К. Алкалоиды хинолизидинового ряда. М: Наука, 1975. С. 37.

4. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Терпеноиды морских организмов. М: Наука, 1986. С. 106.
5. Bauvais C. Thèse de doctorat d'écologie chimique et microbienne. Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris. 2015. P. 66.
6. Williams H., Kaufmann P., Mosher H. // J. Org. Chem. 1955. Vol. 20. N 8. P. 1139. doi 10.1021/jo01365a024
7. Lee I.-S.H., Jeuon E.H., Chang K.L. // J. Heterocycl. Chem. 1996. Vol. 33. N 6. P. 1711. doi 10.1002/jhet.5570330627
8. Beaulieu P.L., Bousquet Y., Gauthier J., Gillard J., Marquis M., McKercher G., Pellerin C., Valois S., Kukolj G. // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. N 27. P. 6884. doi 10.1021/jm040134d
9. Ачкасова А.А., Ельчанинов М.М., Милов А.А., Лукьянов Б.С. // ХГС. 2005. Т. 41. № 13. С. 1815; Achkasova A.A., Elchaninov M.M., Milov A.A., Lukyanov B.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2005. Vol. 41. N 12. P. 1494. doi 10.1007/s10593-006-0026-1
10. Newrekar M.V. // Int. J. Pharm. Pharm. Res. 2018. Vol. 13. N 4. P. 19.
11. Kim B.H., Han R., Kim J.S., Jun Y.M., Baik W., Lee B.M. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. N 1. P. 41. doi 10.3987/COM-03-9903
12. Li Q., Chen Y., Xing S., Liao Q., Xiong B., Wang Y., Lu W., He S., Feng F., Liu W., Chen Y., Sun H. // J. Med. Chem. 2021. Vol. 64. N 10. P. 6856. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c00167
13. Liu L., Zhang F., Wang H., Zhu N., Liu B., Hong H., Han L. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2017. Vol. 192. N 4. P. 464. doi 10.1080/10426507.2016.1259227
14. Abdellaoui F., nYoussef C., Ben Ammar H., Soulé J-F., Doucet H. // Synthesis. 2014. Vol. 46. N 24. P. 3341. doi 10.1055/s-0034-1379021
15. Pat. WO 2004033652A2 (2004).
16. Kidwai M., Sapra P. // Org. Prep. Proc. Int. 2001. Vol. 33. N 4. P. 381. doi 10.1080/00304940109356606
17. Pat. WO 2018055235A1 (2018).
18. Jumppanen M., Kinnunen S.M., Välimäki M.J., Talman V., Auno S., Bruun T., Boije af Gennäs G., Xhaard H., Aumüller I.B., Ruskoaho H., Yli-Kauhaluoma J. // J. Med. Chem. 2019. Vol. 62. P. 8284. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01086
19. Pat. TW 201802094A (2018).
20. Pat. US 2007167622A (2007).
21. Pat. WO 2011159067A2 (2011).
22. Pat. WO 2015191630A1 (2015).
23. Dufert M.A., Billingsley K.L., Buchwald S.L. // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135. N 34. P. 12877. doi 10.1021/ja4064469
24. Pat. WO 2006091592A1 (2006).
25. Pt. WO 2007014023A1 (2007).
26. Pat. WO 2008062026A1 (2008).

27. Pat. WO 2008034863A2 (2008).
28. Garg A., Borah N., Sultana J., Kulshrestha A., Kumar A., Sarma D. // *Appl. Organomet. Chem.* 2021. Vol. 35. N 9. P. e6298. doi 10.1002/aoc.6298
29. Quan X.-J., Ren Z.-H., Wang Y.-Y., Guan Z.-H. // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. N 21. P. 5728. doi 10.1021/ol5027975
30. Kuzmich D., Mulrooney C. // *Synthesis.* 2003. Vol. 11. P. 1671. doi 10.1055/s-2003-40884
31. Pat. WO 2008046582A1 (2008).
32. Певзнер Л.М., Поняев А.И. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. Вып. 9. С. 1387. doi 10.31857/S0044460X22090074; Pevzner L.M., Ponyaev A.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1637. doi 10.1134/S1070363222090079
33. Певзнер Л.М., Поняев А.И. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. Вып. 4. С. 556. doi 10.31857/S0044460X21040107; Pevzner L.M., Ponyaev A.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 4. P. 636. doi 10.1134/S1070363221040107
34. Певзнер Л.М., Завгородний В.С. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 3. С. 411; Pevzner L.M., Zavgorodnii V.S. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 3. P. 439. doi 10.1134/S1070363218030106
35. Fernandez S.J., Oltra J.E., Pallares A., Zafra M.J. // *Anales de Quimica.* 1991. Vol. 87. N 2. P. 274.
36. Williams P.H., Payne G.B., Sullivan W.J., Van Ess P.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1960. Vol. 82. N 18. P. 4883. doi 10.1021/ja01503a033
37. Corey E.J., Ghosh A.K. // *Chem. Lett.* 1987. Vol. 16. N 1. P. 223. doi 10.1246/cl.187.223
38. Певзнер Л.М. // *ЖОХ.* 2016. Т. 86. Вып. 5. С. 782; Pevzner L.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 5. P. 1046. doi 10.1134/S107036321605011X
39. Maleki B., Salehbadi H. // *Eur. J. Chem.* 2010. Vol. 1. N 4. P. 377. doi 10.5155/eurjchem.1.4.377-380.165

Phosphonomethylated Acetoxymethyl Derivatives of Acetylfurans and Alkyl Furoates with the Remote Location of Substituents: Synthesis and Further Transformations

L. M. Pevzner^{a,*} and A. I. Ponyaev^a

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

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Received December 23, 2022; revised January 31, 2023; accepted February 2, 2023

Methods of synthesis of phosphonomethylated acetoxymethyl derivatives of acetylfurans and alkyl furoates with the remote location of functional groups were developed. Investigation of methanolysis of these compounds in presence of sodium methylate showed that complete transesterification of acetates is achieved when the equimolar amount of base is used. It takes place due to high acidity of furan alcohols. If acetoxymethyl group is located in the position 3 of the furan ring, and diethoxyphosphorylmethyl one – in the position 2, cleavage of P–C bond takes place. If phosphonomethyl group is located in the position 3, and acetoxymethyl one occupies position 2 or 4, transesterification of ester groups of phosphonate takes place, but P–C bond is not touched. The ester group of carbonic acid is transesterified in any case. The alcohols formed are oxidized according to Kollins to give the corresponding aldehydes. 2-Furylbenzo[d]thiazole having ester and diethoxyphosphorylmethyl groups in the furan ring was synthesized by reacting methyl 2-(diethoxyphosphorylmethyl)-5-formylfuran-3-carboxylate with 2-aminothiophenol.

Keywords: hydroxymethylacetylfuran, hydroxymethylfuroic acids, furylmethanephosphonates, chloromethylation, furaldehydes, benzothiazole

СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ И ИОНОХРОМНЫЕ СВОЙСТВА РОДАМИНА В, СОДЕРЖАЩЕГО ТЕРМИНАЛЬНЫЙ (4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛ)-ТРИФЕНИЛФОСФОНИЙХЛОРИДНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

© 2023 г. Л. Д. Попов¹, Е. Н. Шепеленко², В. А. Подшибякин³, Т. М. Валова⁴,
О. В. Венидиктова⁴, А. О. Айт⁴, А. Д. Дубоносов^{2,*}

¹ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

² Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук,
пр. Чехова 41, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

³ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

⁴ Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук,
Москва, 119333 Россия

*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Поступило в редакцию 3 ноября 2022 г.

После доработки 21 декабря 2022 г.

Принято к печати 30 декабря 2022 г.

Синтезировано производное родамина В, содержащее терминальный (4-гидроксibenзил)трифенилфосфонийхлоридный заместитель. Его строение установлено при помощи ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Изучены спектрально-люминесцентные свойства и комплексообразование полученного соединения в растворах с катионами Co²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺ и Zn²⁺. Эти ионы вызывают контрастный иохромный naked-eye эффект с изменением бесцветной окраски раствора на красно-малиновую, связанной с изомеризацией спиролактamной формы родамина в открытую форму. Процесс сопровождается появлением флуоресценции в области 560–600 нм. Особо интенсивной эмиссией характеризуется комплекс с катионом цинка(II), что придает полученному родмину свойства высокочувствительного и эффективного хемосенсора на ионы Zn²⁺.

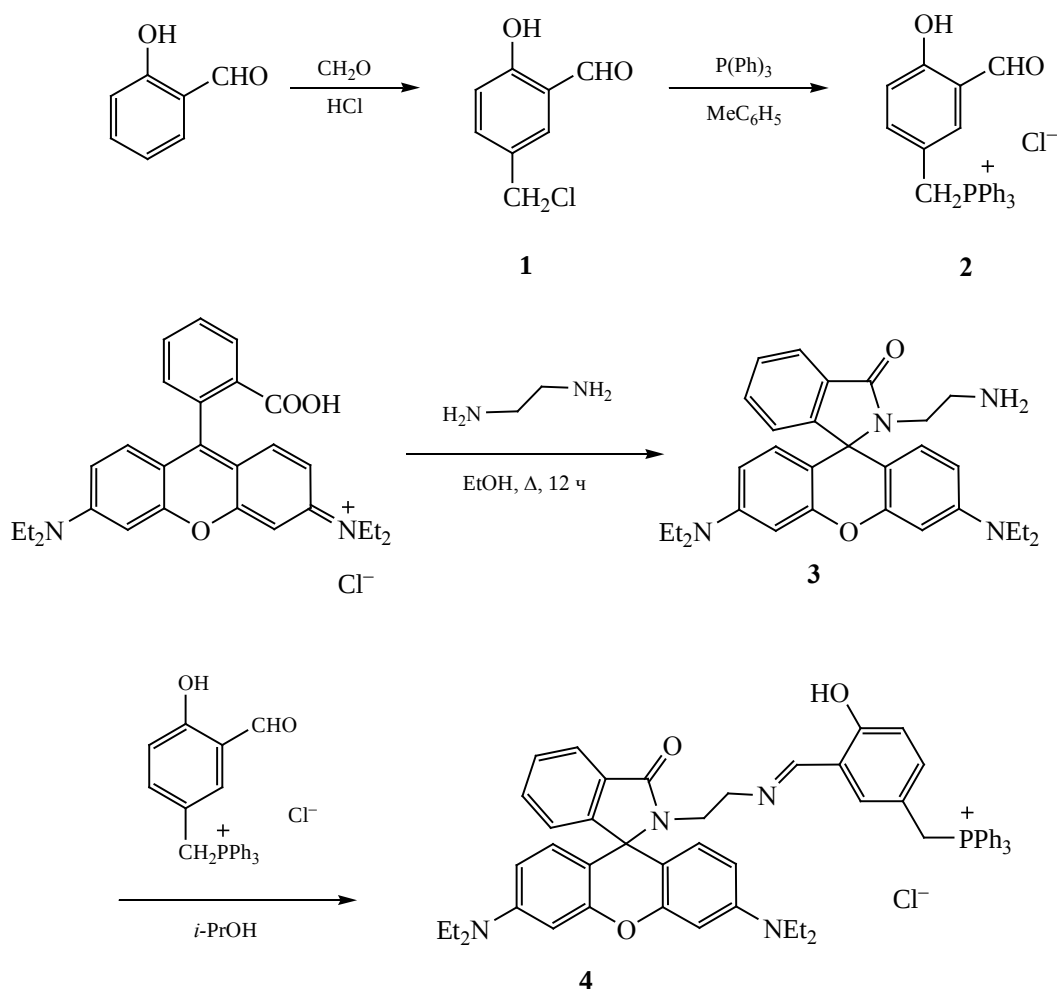
Ключевые слова: родамин, производные родамина В, иохромный эффект (naked-eye эффект), органические хемосенсоры

DOI: 10.31857/S0044460X23030095, **EDN:** OSQXWJ

Создание органических хемосенсоров для детектирования неорганических катионов или анионов составляет активно развивающееся направление органической, биологической и аналитической химии [1–5]. Органический хемосенсор представляет собой молекулярную систему, которая способна к селективному взаимодействию

между рецепторной частью сенсора и аналитом и преобразованию этого процесса в соответствующие оптические или электрохимические сигналы. Особенно привлекательны оптические методы определения ионов (абсорбция, флуоресценция), поскольку зачастую процесс детектирования может быть различим невооруженным глазом

Схема 1.



[6–11]. Современные хромогенные и флуорогенные сенсоры обладают высокой селективностью и чувствительностью [12–24]. В качестве основы для получения ионохромных и флуоресцентных сенсоров такого типа часто используются производные дибензопирана (родамины В и 6G, флуоресцеин) [25–28]. Их спиролактамные изомерные формы как правило слабо окрашены и не флуоресцируют. В присутствии катионов металлов может происходить раскрытие спирокольца, приводящее к окрашиванию вследствие формирования новых максимумов поглощения, а также к появлению интенсивной длинноволновой эмиссии [29–33].

С целью создания новых флуоресцентных хромогенных хемосенсоров было получено производ-

ное родамина В, содержащее терминальный (4-гидроксифенил)трифенилфосфонийхлоридный заместитель (схема 1), исследованы его спектрально-люминесцентные и ионохромные свойства по отношению к катионам Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} .

Строение полученного соединения установлено при помощи данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. В ИК спектре соединения 4 проявляются полосы валентных колебаний карбонильной группы родамина при 1690 см^{-1} и группы OH в области 2960 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H соединения 4 наблюдаются сигналы протонов родаминового ядра и синглетные сигналы протонов групп CH и OH при 7.89 и 13.00 м. д. соответственно. Сигнал группы CH_2 , связанной с трифенилфосфониевым

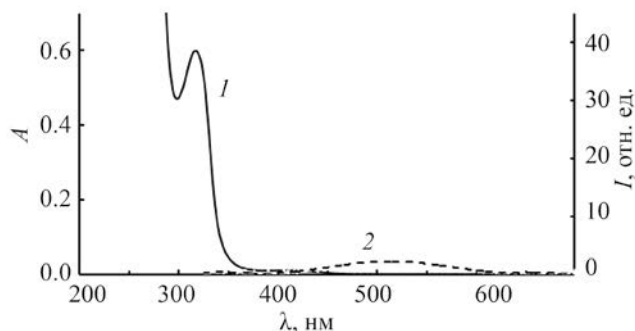


Рис. 1. Спектры поглощения (1) и флуоресценции (2) ($\lambda_{\text{возб}}$ 315 нм) родамина **4** в ацетонитриле (c 4.0×10^{-5} моль/л).

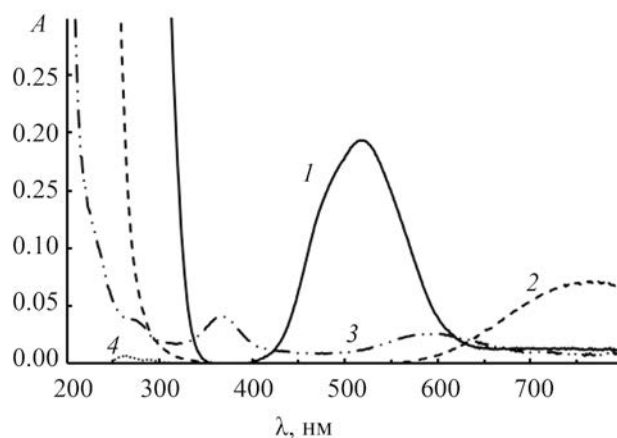


Рис. 2. Спектры поглощения растворов солей $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1), $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2), $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3) и $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (4) в ацетонитриле (c 4×10^{-3} моль/л, что соответствует мольному соотношению роданин **4**/катион $\text{Me} = 1:100$).

фрагментом, проявляется в виде двух синглетов при 5.09 и 5.14 м. д., что свидетельствует о затрудненном вращении вокруг метиленовой связи.

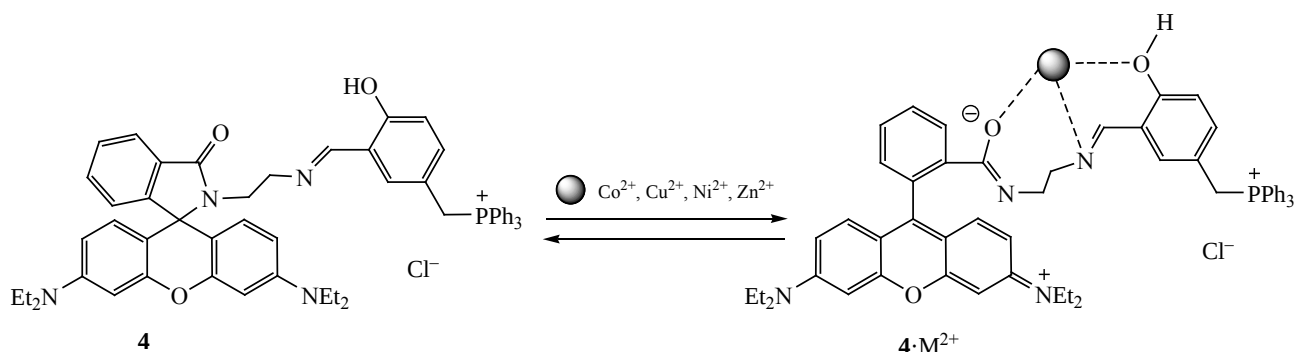
Родамин **4** обладает полосой поглощения с максимумом при 319 нм (рис. 1). Отсутствие какого-либо поглощения в области 400–600 нм соответствует спиролактамной изомерной форме родамина [27, 28]. Соединение **4** демонстрирует чрезвычайно малоинтенсивную флуоресценцию в области 500 нм (рис. 1).

В ранее проводившихся исследованиях сенсорных свойств роданиновых производных [34–36], как правило, не проводился учет влияния

собственной окраски растворов солей d -металлов в ацетонитриле. Чтобы избежать возможных неточностей, мы исследовали поглощение солей $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ в заведомо больших концентрациях (рис. 2).

Добавление катионов кобальта(II) к раствору родамина **4** приводит к проявлению naked-eye хромогенного эффекта [18] с изменением бесцветной окраски раствора на красно-малиновую вследствие ион-индуцированного раскрытия спиролактамного изомера. В области 520 нм появляется новая длинноволновая полоса поглощения, а

Схема 2.



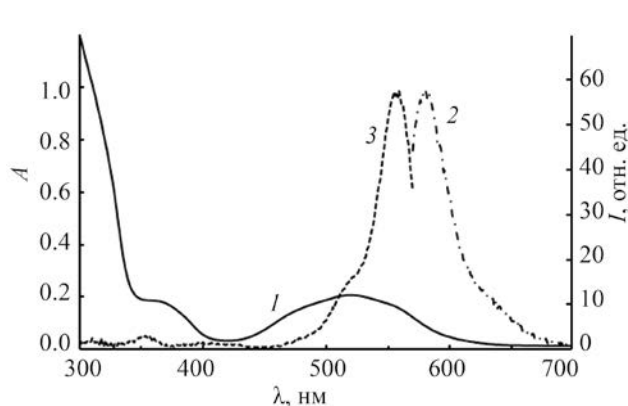


Рис. 3. Спектры поглощения (1), флуоресценции (2) ($\lambda_{\text{возб}}$ 560 нм) и возбуждения флуоресценции (3) ($\lambda_{\text{набл}}$ 580 нм) родамина **4** в ацетонитриле (c 4.0×10^{-5} моль/л) в присутствии ионов Co^{2+} (1:100) через 24 ч темного хранения.

новая эмиссия возникает в области 578 нм (рис. 3, табл. 1). Практически сходными свойствами обладают и катионы меди(II), тогда как катионы никеля(II) вызывают чрезвычайно слабый naked-eye хромогенный эффект (табл. 1).

Катионы цинка(II) вызывают исключительно контрастный эффект naked-eye, а интенсивность флуоресценции в области 585 нм многократно возрастает (рис. 4, табл. 1), что позволяет считать родамин **4** высокочувствительным сенсором на ионы Zn^{2+} .

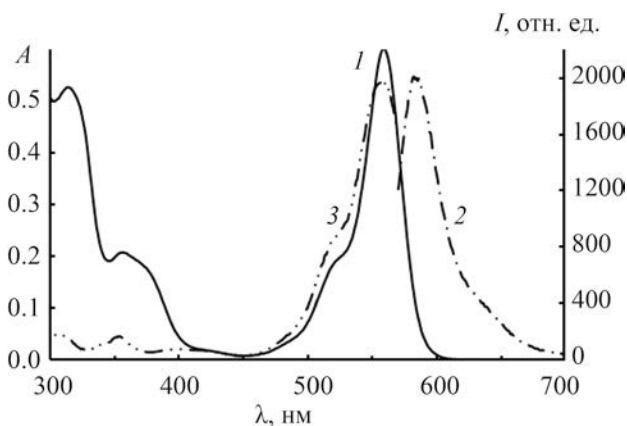


Рис. 4. Спектры поглощения (1), флуоресценции (2) ($\lambda_{\text{возб}}$ 560 нм) и возбуждения флуоресценции (3) ($\lambda_{\text{набл}}$ 580 нм) родамина **4** в ацетонитриле (c 4.0×10^{-5} моль/л) в присутствии ионов Zn^{2+} (1:100) через 24 ч темного хранения.

Согласно данным [23, 26–28] совокупность вышеописанных спектрально-люминесцентных свойств, индуцированных катионами Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} , обусловлена активацией карбонильной группы и изомеризацией спиролактаманной формы родамина **4** в открытую форму (предполагаемый механизм взаимодействия представлен на схеме 2).

Впервые показано, что добавление катионов d-металлов в ацетонитрильный раствор спиролактаманых производных родамина **4** с мольным соот-

Таблица 1. Спектральные характеристики солей металлов (c 4×10^{-3} моль/л), соединения **4** и его комплексов с ионами металлов (1:100) в ацетонитриле^a

Соединение	$\lambda_{\text{абс}}^{\text{max-соль}}$, нм (A^{max})	$\lambda_{\text{абс}}^{\text{max}}$, нм (A^{max})	$\lambda_{\text{возб.}}^{\text{max}}$, нм	$\lambda_{\text{фл}}^{\text{max}}$, нм ($I_{\text{фл}}^{\text{max}}$, отн. ед.)
4 (свободный лиганд)	—	315 (0.60), 410 (0.01)	315	510 (~2)
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	< 350, 520 (0.197)	пл 360 (0.19), пл 475 (0.15), 520 (0.21), пл 550 (0.18)	560	580 (60)
$\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	< 320, 748 (0.07)	350 (0.21), 530 (0.13)	350 530	460 (45), 545 (25) 555 (190)
$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	< 300, 364 (0.03), 596 (0.04)	315 (0.61), 375 (0.18), 560 (0.05)	560	580 (310)
$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$	< 300 (< 0.01)	315 (0.53), 350 (0.21), 560 (0.60)	370 560	450 (140), 585 (70) 585 (2000)

^a $\lambda_{\text{абс}}^{\text{max-соль}}$ — длина волны максимума полосы поглощения соли; $\lambda_{\text{абс}}^{\text{max}}$, $\lambda_{\text{возб}}^{\text{max}}$, $\lambda_{\text{фл}}^{\text{max}}$ — длины волн максимумов полос поглощения, возбуждения флуоресценции и флуоресценции комплекса соответственно; A^{max} и $I_{\text{фл}}^{\text{max}}$ — оптическая плотность и интенсивность флуоресценции в максимумах полос поглощения и флуоресценции соответственно.

ношением лиганд/катион = 1:100, приводит к появлению полос поглощения в области 500–600 нм, отличных от полос поглощения солей металлов и лиганда, что свидетельствует об образовании комплексов с открытой изомерной формой $4 \cdot M^{2+}$.

Таким образом, синтезировано производное родамина В, содержащее терминальный (4-гидроксibenзил)трифенилфосфонийхлоридный заместитель. Изучены спектрально-люминесцентные свойства и комплексообразование полученного соединения в растворах с катионами Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} . Соединение является бифункциональным хромофлуорогенным хемосенсором на катионы, реагирующим на указанные ионы с проявлением хромогенного naked-eye эффекта с изменением бесцветной окраски раствора на красно-малиновую вследствие катион-индуцированного раскрытия спиролактаманного цикла. Одновременно наблюдается появление флуоресценции в области 560–600 нм. Особо интенсивную эмиссию вызывает ион цинка(II), что придает полученному родмину свойства высокочувствительного и эффективного флуоресцентного хемосенсора на катионы Zn^{2+} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker Avance Neo 300 (300 МГц для 1H и 75 МГц для ^{13}C) в $DMCO-d_6$. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы протонов дейтерорастворителя. Колебательные спектры записывали на приборе FT/IR-6800 FTIR (JASCO). Электронные спектры поглощения снимали на спектрофотометре Cary 60 bio (Agilent Technologies) в кварцевой кювете с длиной оптического пути l 1 см. Рабочая концентрация раствора родамина составляла c 4×10^{-5} моль/л. Флуоресцентные измерения проводили на спектрофлуориметре CARY ECLIPSE (Varian) в кварцевой кювете с длиной оптического пути l 1 см. Рабочая концентрация растворов составляла c 4×10^{-5} моль/л. Напряжение на фотоумножителе спектрофлуориметра составляло 600 В. Ширина щелей монохроматоров испускания и возбуждения – 5 нм. Для исследования с ионами цинка ширина щели уменьшалась до 2.5 нм из-за высокой интенсивности флуоресценции с после-

дующим пересчетом с использованием коэффициента 5.2 для соответствия с измерениями остальных комплексов. Для приготовления растворов использовали ацетонитрил спектральной чистоты, перхлораты или нитраты d -металлов (Aldrich). Для комплексообразования соли металлов добавляли в мольных соотношениях лиганд/Me = 1:100. Температуру плавления измеряли в стеклянных капиллярах на приборе ПТП-М. Элементный анализ выполняли классическим методом [37]. Экспериментальные данные получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Южного федерального университета «Молекулярная спектроскопия».

2-Гидрокси-5-хлорметилбензальдегид (1) получали по модифицированной методике [38]. К смеси 0.14 моль (17.2 г) салицилового альдегида, 4.74 моль (150 мл) 37%-ной соляной кислоты и 0.57 моль (10.8 мл) 37%-ного формальдегида добавляли хлорид цинка в качестве катализатора (0.01%) и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Смесь насыщали газообразным HCl и оставляли на 24 ч. Продукт отфильтровывали, промывали смесью диэтиловый эфир–вода (1:1), затем этанолом и сушили. Выход 13.80 г (89%), белый порошок, т. пл. 86–87°C.

(4-Гидрокси-3-формилбензил)трифенилфосфонийхлорид (2) получали по модифицированной методике [39]. К раствору 11.7 ммоль (2.0 г) альдегида **1**, в 100 мл толуола добавляли 11.8 ммоль (3.1 г) трифенилфосфина. Смесь кипятили 2 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 4.81 г (95%), белый порошок, т. пл. 275–276°C.

2-(2-Аминоэтил)-3',6'-бис(диэтиламино)спиро[изоиндолин-3,9'-ксантен]-1-он (3) получали по методике [40].

(3-[(2-{3',6'-Бис(диэтиламино)-3-оксо-спиро[изоиндолин-1,9'-ксантен]-2-ил}этил)имино]метил}-4-гидроксibenзил)трифенилфосфонийхлорид (4). К раствору 1.0 ммоль (0.48 г) ксантена **3** в 5 мл изопропилового спирта добавляли 1 ммоль (0.90 г) фосфонийхлорида **2**. Реакционную смесь кипятили 4 ч, упаривали до объема 1.5 мл и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.80 г (89%), желтый порошок, т. пл. 271–273°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1614 (C=C),

1633 (C=N), 1690 (C=O), 2960 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.07 т (12H, 4Me, J 7.2 Гц), 3.24–3.32 м (12H, 6CH₂), 5.09 с (1H, CH₂), 5.14 с (1H, CH₂), 6.27 уш. с (4H_{Ar}), 6.39 уш. с (2H_{Ar}), 6.68–6.71 м (1H_{Ar}), 6.87–6.90 м (2H_{Ar}), 7.05–7.07 м (1H_{Ar}), 7.52–7.56 м (2H_{Ar}), 7.62–7.73 м (12H_{Ar}), 7.78–7.86 м (4H_{Ar}), 7.89 с (1H, CHN), 13.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 12.9, 44.1, 56.5, 64.5, 97.7, 105.4, 108.6, 117.4, 117.7, 118.9, 119.1, 122.8, 124.2, 128.8, 128.9, 130.4, 130.5, 130.6, 130.7, 130.8, 133.3, 133.9, 134.4, 134.6, 134.6, 134.8, 135.4, 135.5, 148.9, 153.2, 153.7, 155.6, 160.9, 165.1, 167.6. Найдено, %: C 74.76; H 6.27; N 8.25. C₅₆H₅₆N₄O₃PCl. Вычислено, %: C: 74.78; H: 6.28; N: 6.23.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Попов Леонид Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-8005>

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

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

Валова Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2103-8011>

Венидиктова Ольга Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2289-0863>

Айт Антон Оскарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1992-3775>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра коллективного пользования «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. Дубонос) и государственного задания Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» РАН (тема № 119040590066-7).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chemosensors: Principles, Strategies, and Applications / Eds E.V. Anslyn, B. Wang. Hoboken: Wiley, 2011.
2. Sensors in Water Pollutants Monitoring: Role of Material / Eds. D. Pooja, P. Kumar, P. Singh, S. Patil. Singapore: Springer, 2020.
3. Dongare P.R., Gore A.H. // ChemistrySelect. 2021. Vol. 6. P. 5657. doi 10.1002/slct.202101090
4. You L., Zha D., Anslyn E.V. // Chem. Rev. 2015. Vol. 115. P. 7840. doi 10.1021/cr5005524
5. Chhatwal M., Kumar A., Singh V., Gupta R.D., Awasthi S.K. // Coord. Chem. Rev. 2015. Vol. 292. P. 30. doi 10.1016/j.ccr.2015.02.009
6. Advances in Spectroscopy: Molecules to Materials / Eds D.K. Singh, S. Das, A. Materny. Singapore: Springer, 2019.
7. Lakowicz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Singapore: Springer, 2006.
8. Saleem M., Lee K.H. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 72150. doi 10.1039/C5RA11388A
9. Kaur B., Kaur N., Kumar S. // Coord. Chem. Rev. 2018. Vol. 358. P. 13. doi 10.1016/j.ccr.2017.12.002
10. 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
11. Kaur N., Kumar S. // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. P. 9233. doi 10.1016/j.tet.2011.09.003
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. Daly B., Ling J., de Silva P. // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. P. 4203. doi 10.1039/C4CS00334A

17. *Fu Y., Finney N.S.* // RSC Adv. 2018. Vol. 8. P. 29051. doi 10.1039/C8RA02297F
18. *Yeung M.C., Yam V.W.* // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. P. 4192. doi 10.1039/C4CS00391H
19. *Lee M.H., Kim J.S., Sessler J.L.* // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. P. 4185. doi 10.1039/C4CS00280F
20. *Carter K.P., Young A.M., Palmer A.E.* // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. P. 4564. doi 10.1021/cr400546e
21. *Sun W., Li M., Fan J., Peng X.* // Acc. Chem. Res. 2019. Vol. 52. P. 2818. doi 10.1021/acs.accounts.9b00340
22. *Wan H., Xu Q., Gu P., Li H., Chen D., Li N., He J., Lu J.* // J. Hazard. Mater. 2021. Vol. 403. Article 123656.
23. *Popova O.S., Revinskii Yu.V., Tkachev V.V., Utenyshev A.N., Karlutova O.Yu., Starikov A.G., Dubonosov A.D., Bren V.A., Aldoshin S.M., Minkin V.I.* // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 1199. Article 127013. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127013
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. *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
26. *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
27. *Chen X., Pradhan T., Wang F., Kim J.S., Yoon J.* // Chem. Rev. 2012. Vol. 112. P. 1910. doi 10.1021/cr200201z
28. *Zheng H., Zhan X.Q., Bian Q.N., Zhang X.J.* // Chem. Commun. 2013. Vol. 49. P. 429. doi 10.1039/C2CC35997A
29. *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. V. 109. Article 132710. doi 10.1016/j.tet.2022.132710
30. *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
31. *Choudhury N., Ruidas B., Mukhopadhyay C.D., De P.* // ACS Appl. Polymer Mater. 2020. Vol. 2. P. 5077. doi 10.1021/acsapm.0c00878
32. *Mondal S., Bandyopadhyay C., Ghosh K.* // Supramol. Chem. 2019. Vol. 31. P. 1. doi 10.1080/10610278.2018.1522444
33. *Mondal S., Ghosh K.* // Supramol. Chem. 2019. Vol. 31. P. 645. doi 10.1080/10610278.2019.1632456
34. *Deng F., Dongsheng Sun D., Yang S., Huang W., Huang C., Xu Z., Liu L.* // Spectrochim. Acta (A). 2022. Vol. 268. Article 120662. doi 10.1016/j.saa.2021.120662
35. *Sun J., Tian-rong Li T., Yang Z.* // J. Photochem. Photobiol. (A). 2021. Vol. 411. Article 113207. doi 10.1016/j.jphotochem.2021.113207
36. *Karuk Elmas S.N., Dinckan S., Arslan F.N., Aydin D., Savran T., Yilmaz I.* // J. Photochem. Photobiol. (A). 2021. Vol. 421. Article 113521. doi 10.1016/j.jphotochem.2021.113521
37. *Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М., Резл В.* Методы количественного органического элементного микроанализа. М.: Химия, 1987.
38. *Wei Z., Liu Y.Q., Wang S.Z., Yao L., Nie H.F., Wang Y.A., Liu X.Y., Zheng Z.B., Li S.* // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. P. 4497. doi 10.1016/j.bmc.2017.06.041
39. *Kureshy R.I., Prathap K.J., Roy T., Maity N.C., Khan N.H., Abdi S.H.R., Bajaj H.C.* // Adv. Synth. Catal. 2010. Vol. 352. P. 3053. doi: 10.1002/adsc.201000428
40. *Shu H., Wu X., Zhou B., Han Y., Jin M., Zhu J., Bao X.* // Dyes Pigm. 2017. Vol. 136. P. 535. doi 10.1016/j.dyepig.2016.08.063

Synthesis, Spectral-Luminescent and Ionochromic Properties of Rhodamine B Containing Terminal (4-Hydroxybenzyl)triphenylphosphonium Chloride Substituent

L. D. Popov^a, E. N. Shepelenko^b, V. A. Podshibyakin^c, T. M. Valova^d,
O. V. Venidiktova^d, A. O. Ayt^d, and A. D. Dubonosov^{b,*}

^a Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

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

^c Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^d Federal Scientific Research Center "Crystallography and Photonics" of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, 119333 Russia

*e-mail: aled@ipoc.sfedu.ru

Received November 3, 2022; revised December 21, 2022; accepted December 30, 2022

A rhodamine B derivative containing a terminal (4-hydroxybenzyl)triphenylphosphonium chloride substituent was synthesized. Its structure was determined using IR, ¹H NMR and ¹³C spectroscopy. The spectral luminescent properties and complexation of the compound obtained in solutions with Co²⁺, Cu²⁺, Ni²⁺ and Zn²⁺ cations were studied. These ions cause a contrasting ionochromic naked-eye effect with the change of colorless solution to crimson-red color due to the isomerization of the spirolactam form of rhodamine into an open form. The process is accompanied by the appearance of fluorescence in the region of 560–600 nm. The complex with zinc(II) cation exhibits particularly intensive emission, which gives the obtained rhodamine the properties of a highly sensitive and effective chemosensor for Zn²⁺ ions.

Keywords: rhodamine, rhodamine B derivatives, ionochromic effect (naked eye effect), organic chemosensors

МЕХАНИЗМ ХЛОРТРИФЛАМИДИРОВАНИЯ ВИНИЛСИЛАНОВ N,N-ДИХЛОРТРИФЛАМИДОМ

© 2023 г. Н. Н. Чипанина¹, Л. П. Ознобихина¹, И. В. Ушакова¹, Б. А. Шаинян^{1,*}

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

*e-mail: bagrat@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 23 декабря 2022 г.

После доработки 2 февраля 2023 г.

Принято к печати 4 февраля 2023 г.

Теоретически методом DFT изучен механизм реакции винилсиланов с N,N-дихлортрифламидом и влияние заместителя у атома кремния на ход реакции и на зарядовое распределение в субстратах и их углеродных аналогах. Связь C=C в винилсиланах и алкенах поляризована противоположным образом. Реакция идет в две стадии: хлорирование субстрата с образованием хлорониевого иона, и его раскрытие по связи C_β–Cl N-хлортрифламидным анионом. Рассчитаны переходные состояния двух стадий. Продукты реакции гидролизуются до NH-производных, для них изучены ИК спектры и супрамолекулярная структура, включающая циклические и линейные димеры, рассчитанные в газовой фазе и в полярной среде.

Ключевые слова: винилсиланы, хлортрифламидирование, механизм реакции, квантово-химические расчеты, ИК спектроскопия

DOI: 10.31857/S0044460X23030101, **EDN:** OWHEEA

Взаимодействие неопределенных субстратов с N,N-дигалогенсульфонамидами [1, 2] представляет собой альтернативу реакциям окислительного сульфонамидирования в присутствии внешних окислителей [3]. Сильные электроноакцепторные свойства трифлильной группы CF₃SO₂ в молекуле N,N-дихлортрифламида CF₃SO₂NCl₂ повышают легкость генерирования электрофильного атома хлора и, соответственно, его активность в реакциях галогенамидирования на первой стадии хлорирования двойной связи C=C. Это показано нами ранее на примере реакций N,N-дихлортрифламида с моно- и дивинилсиланами, которые приводят к образованию ряда продуктов трифламидирования одной или двух связей C=C, а также в некоторых случаях к продуктам дальнейшей циклизации [4–6]. Взаимодействие винилсиланов с N,N-дихлортрифламидом идет как хлораминирование по одной или двум связям субстрата региоселективно с присоединением атома хлора к

интернальному, а трифламидного остатка – к терминальному олефиновому атому углерода.

Настоящая работа направлена на теоретическое исследование реакции винилсиланов **1** и **2** с N,N-дихлортрифламидом **3** с помощью метода DFT, изучения влияния заместителя у атома кремния на ход реакции и на зарядовое распределение в молекулах **1**, **2** и, для сравнения, в их углеродных аналогах – 3,3-диметилбут-1-ене **4** и 6-хлор-3,3-диметилгекс-1-ене **5** (схема 1).

Рассмотрено влияние заместителя на кислотные свойства группы NH путем расчета и анализа ИК спектров продуктов реакции, а также на энергетические и структурные характеристики их ассоциатов при сопоставлении с результатами расчета колебательных спектров мономерных молекул и их самоассоциатов.

Соединение **2** может существовать в различных конформациях, отличающихся диэдральным углом C=C–Si–C, при оптимальных углах Si–C–C–C и

Схема 1.

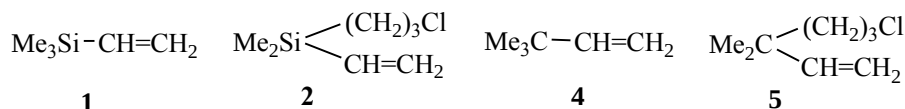
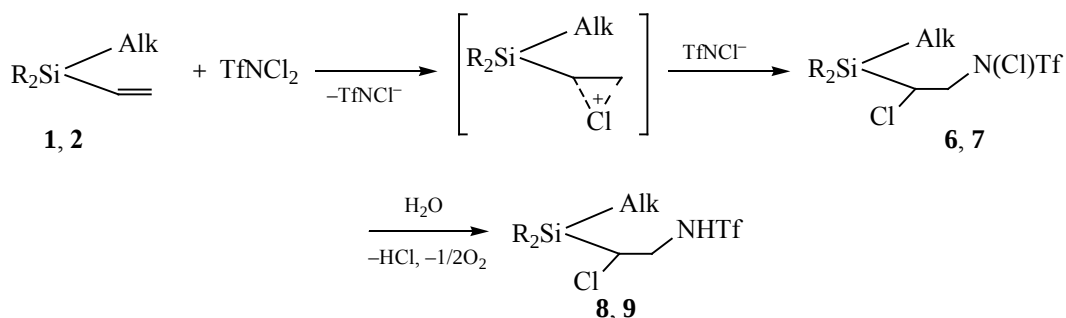


Схема 2.



Tf = CF₃SO₂; R = Me; Alk = Me (**1**, **6**, **8**), (CH₂)₃Cl (**2**, **7**, **9**).

C–C–Cl, равных 180°. Расчет с полной оптимизацией геометрии позволил установить, что наиболее стабильным является конформер, у которого угол C=C–Si–C близок к нулю; он и был использован в дальнейших расчетах. Все другие конформеры лежат выше по энергии (ΔE_{ZPE}) на 0.3–1.6 ккал/моль.

Реакция хлортрифламидирования винилсиланов идет в несколько стадий (схема 2).

Первая стадия представляет собой электрофильное хлорирование субстрата по двойной C=C связи дихлортрифламидом **3** с образованием промежуточного хлорониевого катиона. На второй

стадии хлорониевый катион раскрывается по связи C_β–Cl путем *backside*-атаки анхимерно стабилизированного цикла N-хлортрифламидным анионом с образованием продуктов **6**, **7**; последние неустойчивы и легко гидролизуются до продуктов хлортрифламидирования **8**, **9**.

Распределение зарядов в молекулах винилсиланов **1**, **2** и их углеродных аналогов **4**, **5**, вычисленных методами NBO (Natural bond orbital population analysis) [7, 8] и CHelpG (Charges from electrostatic potentials using a grid-based method) [9–11] представлено в табл. 1. Можно было предположить, что суммарная электронная плотность

Таблица 1. Заряды NBO и CHelpG q (e) на атомах кремния и углерода и полярность связи C=C $\Delta q = q(\text{C}_\alpha) - q(\text{C}_\beta)$ в молекулах **1**, **2**, **4**, **5**

Молекула	NBO				CHelpG			
	$q(\text{Si/C})$	$q(\text{C}_\alpha)$	$q(\text{C}_\beta)$	Δq	$q(\text{Si/C})$	$q(\text{C}_\alpha)$	$q(\text{C}_\beta)$	Δq
1	1.556	–0.623	–0.339	–0.284	0.829	–0.351	–0.224	–0.127
2	1.582	–0.627	–0.333	–0.294	0.746	–0.323	–0.225	–0.098
4	–0.127	–0.159	–0.390	0.231	0.614	–0.208	–0.346	0.138
5	–0.116	–0.160	–0.385	0.225	0.560	–0.208	–0.331	0.123

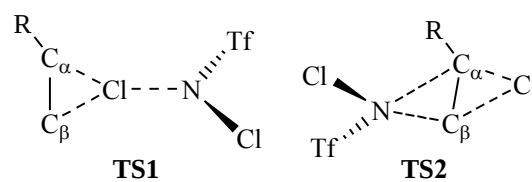
Таблица 2. Полные E_{ZPE} и свободные энергии G^{298} , энергии реакции и активации (ΔE^0 , ΔG^{298} , $\Delta E^\ddagger$, $\Delta G^\ddagger$) реакции хлортрифламинирования

R	Структура	$-E_{ZPE}$, а. е.	$-G^{298}$, а. е.	ΔE^0 ($\Delta E^\ddagger$), ккал/моль	ΔG^{298} ($\Delta G^\ddagger$), ккал/моль
Me ₃ Si	1 + 3	2348.651450	2348.723736	0	0
	TS1	2348.608239	2348.660042	27.12	39.97
	INT1	2348.650796	2348.703433	0.41	12.74
	TS2	2348.618369	2348.669430	20.76	34.08
Me ₂ Si(CH ₂) ₃ Cl	6	2348.725170	2348.778038	-46.26	-34.07
	2 + 3	2886.871827	2886.951613	0	0
	TS1	2886.823291	2886.882002	30.46	43.68
	INT2	2886.869835	2886.928829	1.25	14.30
<i>t</i> -Bu	7	2886.833689	2886.892447	23.93	37.13
	4 + 3	2886.944901	2887.004955	-45.85	-33.47
	TS1	2097.202198	2097.271055	0	0
	TS1	2097.158108	2097.206871	27.67	40.28
	INT3	2097.199618	2097.248457	1.62	14.18
	TS2	2097.166480	2097.214818	22.41	35.29
	10	2097.273862	2097.323256	-44.97	-32.76

на двойной связи в винилсиланах **1**, **2** будет больше, чем в алкенах **4**, **5**, из-за гораздо меньшей электроотрицательности кремния ($\chi_{Si} = 1.74$) по сравнению с углеродом ($\chi_C = 2.50$). Однако, это справедливо лишь для натуральных зарядов $q_{NBO} = q(C_\alpha) + q(C_\beta)$, равных -0.96 для винилсиланов и -0.55 для алкенов, тогда как заряды q_{CHelpG} во всех молекулах практически одинаковы, (-0.55) – (-0.57) . Электростатические заряды, как отмечалось ранее [12], лучше согласуются с химическими представлениями и в данном случае отражают компенсацию индуктивного донорного эффекта сильнейшего заместителя акцепторным эффектом сопряжения двойной связи с вакантными орбиталями атома кремния. Независимо это подтверждает противоположная полярность связи $C=C$, определяемая как разность $\Delta q = q(C_\alpha) - q(C_\beta)$ и направленная в обоих методах к атому C_α в винилсиланах ($C_\beta \rightarrow C_\alpha$), и к атому C_β в алкенах ($C_\alpha \rightarrow C_\beta$).

Для винилсиланов **1**, **2** и углеродного аналога **4** были рассчитаны переходные состояния обеих стадий **TS1** и **TS2** (схема 3) и продукты **6**, **7** (схема 2), а также углеродный аналог продукта **6**, N-хлор-N-(2-хлор-3,3-диметилбутил)трифламид, *t*-BuCH(Cl)CH₂N(Cl)Tf **10** (табл. 2).

Структура переходных состояний **TS1** почти не зависит от заместителя в анхимерно стабилизированном цикле: для всех R атом хлора примерно равноудален от атомов C_α , C_β и N на расстояние 2.1–2.2 Å. Все переходные состояния имеют единственную мнимую частоту, равную 362*i*, 362*i* и 354*i* см⁻¹ для R = Me₃Si, Me₂Si(CH₂)₃Cl и *t*-Bu соответственно. Для переходных состояний **TS2**, расстояние N...C_α несколько увеличивается в ряду R = Me₃Si, Me₂Si(CH₂)₃Cl, *t*-Bu и составляет 2.581, 2.592 и 2.760 Å соответственно. Расстояние N...C_β немного меньше и почти не меняется (2.45–2.47 Å). Несколько неожиданно, длина разрывающейся связи C_β...Cl в переходном состоянии **TS2** на 0.10–0.17 Å меньше длины упрочняющейся связи C_α...Cl. По-видимому, это связано с триго-

Схема 3.

R = Me₃Si, Me₂Si(CH₂)₃Cl, *t*-Bu.

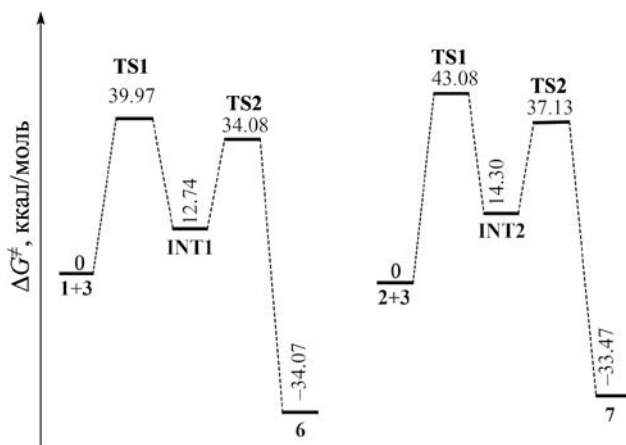


Рис. 1. Энергетическая диаграмма реакции хлор-трифламирования винилсиланов **1** и **2** (схема 2).

нально-бипирамидальной структурой фрагмента $N\cdots CH_2\cdots Cl$, сохраняющейся в переходном состоянии **TS2**.

Ввиду принципиально различной структуры переходных состояний **TS1** и **TS2**, непосредственный переход между ними вдоль координаты реакции

невозможен; наиболее вероятно, что предшественником **TS2** является предреакционный комплекс хлорониевого катиона с анионом $[TfNCl]^-$, присутствующими в реакции в результате распада **TS1**. Однако, попытка расчета такого комплекса, в ходе оптимизации геометрии, приводит к конечным продуктам **6**, **7** и **10**; очевидно, переходному состоянию **TS2** предшествует синхронный распад **TS1** и координация аниона $[TfNCl]^-$ от другого **TS1** к связи C–C хлорониевого иона с тыльной стороны. Данное предположение представляется логичным и подтверждается локализацией переходного состояния **TS2**, однако расчет такого громоздкого ассоциата требует много структурных допущений, поэтому он вряд ли имеет смысл. Как разумная альтернатива, для построения энергетической диаграммы в качестве предшественника **TS2** был принят комплекс, имеющий структуру, подобную **TS2**, но при его оптимизации расстояние $N\cdots C_\beta$ было зафиксировано равным 2.5 Å (рис. 1).

Для оценки влияния атома кремния на термодинамику реакции трифламирования был проведен ее расчет для 3,3-диметилбут-1-ена

Таблица 3. Полные энергии E_{ZPE} , энергии димеризации E_{dim} , длины водородных связей $NH\cdots O=S$ l_{HB} и частоты $\nu(NH)$ соединений **8**, **9** и их циклических (D1) и линейных (D2) димеров

Соединение	$-E_{ZPE}$, а. е.	$-E_{dim}$, ккал/моль	l_{HB} , Å	$\nu(NH)$, cm^{-1} ^a
8	1889.152560			3567
8	1889.164654 ^b			3550
8-D1	3778.321031	9.93	1.929	3424
			1.932	
8-D1	3778.337990	5.45	1.968	3435
			1.973	
8-D2	3778.334591	3.32	1.941	3556
				3438
9	2427.372387			3552
9	2427.387523			3571
9-D1	4854.760273	9.73	1.922	3420
			1.923	
9-D1	4854.783849	5.52	1.964	3435
			1.964	
9-D2	4854.780912	3.68	1.944	3559
				3434

^a Немасштабированные частоты нормальных колебаний в гармоническом приближении.

^b Растворитель – ДМСО (курсив).

$\text{Me}_3\text{CSH}=\text{CH}_2$ **4**, углеродного аналога винилсилана **1**. Однако, независимо от заместителя R в молекуле $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ($\text{R} = \text{Me}_3\text{Si}$, $\text{Me}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, *t*-Bu), все реакции оказываются примерно одинаково экзотермичны и экзоэргичны: значения ΔE^0 и ΔG^{298} лежат в интервале (–45)–(–46) и (–33)–(–34) ккал/моль соответственно. Энергии и свободные энергии активации $\Delta E^\ddagger$ и $\Delta G^\ddagger$ также отличаются незначительно, будучи несколько выше для $\text{R} = \text{Me}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ (табл. 2).

Как отмечено выше, продукты **6**, **7** неустойчивы и легко гидролизуются до продуктов хлортрифламирования **8**, **9**. Высокая NH кислотность производных трифламида связана с сильной электроноакцепторной способностью трифлильной группы. Для соединений **8**–**10** была вычислена газофазная кислотность, определяемая как энтальпия диссоциации (ΔH^{298}) реакции $\text{TfNHR} \leftrightarrow [\text{TfNR}]^- + \text{H}^+$ [13, 14]. Величины ΔH^{298} увеличиваются в ряду 323.85 (**9**) < 326.31 (**8**) < 326.93 (**10**) ккал/моль, отражая понижение кислотности на 2.46 и 0.62 ккал/моль. Наличие кислых NH групп определяет их супрамолекулярную структуру за счет образования как циклических D1, так и линейных D2 димеров, расчет которых для соединений **8**, **9** выполнен для изолированных частиц в газе и в полярной среде ДМСО (табл. 3).

Нужно отметить, что при оптимизации геометрии в газовой фазе линейные димеры переходят в циклические, тогда как в полярной среде существуют оба типа димеров. Энергия образования (E_{dim}) однотипных димеров соединений **8** и **9** мало отличается. Она у циклических димеров D1 почти в два раза выше, чем у линейных D2, и понижается в полярной среде. Длины межмолекулярных водородных связей $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$, формирующих димеры, также близки (1.92–1.97 Å). В циклических димерах они увеличиваются в полярной среде и превышают длину водородной связи в линейных димерах на 0.02 Å. Однако, это не сказывается на расчетных значениях частот $\nu(\text{NH})$, лежащих в интервале 3434–3438 cm^{-1} у димеров обоих типов.

В ИК спектрах соединений **8** и **9**, полученных в пленке, полосы $\nu(\text{NH})$ их ассоциатов со связями $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$ наблюдаются при 3306 и 3312 cm^{-1} , что согласуется с близкими значениями вычисленной газофазной NH-кислотности, которые на-

ходятся в интервале, характерном для широкого ряда самоассоциатов производных трифламида и, по аналогии с ними, характеризуют линейные полиассоциаты [15]. Мы сопоставили полученные результаты со спектрами продуктов реакции N,N-дихлораренсульфонамидов с близкими аналогами, N-[2-хлор-(3-хлорметил)(диметил)силил]пропил)-4-хлорбензолсульфонамидом, $\text{Me}_2\text{Si}(\text{CH}_2\text{Cl})\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ (**11**) и N-([3-аллил(дифенил)силил]-2-хлорпропил)толиламидом $\text{Ph}_2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Tol}$ (**12**), ожидая проявления в ИК спектрах меньшей кислотности группы ArSO_2NH в сравнении с TfNH. Однако полосы колебаний ассоциированных групп NH в ИК спектрах пленок соединений **11** и **12** оказались смещены в область низких частот до 3278 и 3280 cm^{-1} . В спектрах растворов в хлористом метиле соединений **8** и **11**, **12** в результате диссоциации наблюдаются только полосы колебаний свободных групп NH при 3344 (**8**) и 3362 cm^{-1} (**11**, **12**). Их разность $\Delta\nu(\text{NH})$ с частотами групп NH, участвующих в образовании ассоциатов, характеризует прочность водородных связей и составляет соответственно 38, 84 и 82 cm^{-1} . Такое различие в пользу соединений **11** и **12** может свидетельствовать о значительном повышении в их молекулах основности атомов кислорода группы SO_2 при одновременном понижении кислотности групп NH.

Таким образом, в отличие от алкенов, в которых двойная связь поляризована в направлении от алкильного заместителя, в винилсиланах она поляризована в обратном направлении за счет сопряжения π -связи с вакантными орбиталями атома кремния. Изучение механизма хлортрифламирования винилсиланов и их углеродного аналога по реакции с N,N-дихлортрифламидом показало, что реакция идет в две стадии – хлорирование по связи $\text{C}=\text{C}$ с образованием хлорониевого иона, и его последующее раскрытие по связи $\text{C}_\beta-\text{Cl}$ с образованием α -хлор- β -[N-(хлор)трифламидо]этилсилана. Свободные энергии активации двух стадий $\Delta G^\ddagger$ слабо зависят от заместителя при двойной связи и составляют 40–43 ккал/моль для первой и 34–37 ккал/моль для второй стадии. Полученные аддукты легко гидролизуются по связи $\text{N}-\text{Cl}$; полосы $\nu(\text{NH})$ в их спектрах в пленке лежат в интервале,

характерном для ассоциатов трифламидов со связями $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$. В спектрах растворов в хлористом метиле наблюдаются только полосы свободных групп NH. Их разность с частотами ассоциатов свидетельствует о повышении основности атомов кислорода группы SO_2 и понижении NH-кислотности. Супрамолекулярную структуру формируют циклические и линейные димеры, расчет которых выполнен в газе, и в полярной среде. Длины межмолекулярных водородных связей $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$ лежат в интервале 1.92–1.97 Å.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений описан в работах [4–6]. ИК спектры жидких образцов снимали в пленке, полученной испарением растворов в CDCl_3 , и в растворах хлористого метилена. Квантово-химические расчеты, включая распределение зарядов методами NBO [7, 8] и CHelpG [9–11], выполнены с использованием программы Gaussian09 [16], гибридного функционала B3LYP [17, 18] и базисного набора 6-311G++(d,p) [19] при полной оптимизации геометрии молекул и расчете их колебательных спектров. Принадлежность стационарных точек к минимумам доказана положительными значениями гессиана. Относительные энергии с ZPE коррекцией (ΔE_{ZPE}) рассчитаны по отношению к наиболее стабильным формам. Энергии димеризации (E_{dim}) вычислены как разность между энергией димеров (ΔE_{ZPE}) и суммой энергий мономеров. Для учета эффекта полярности среды использовали формализм интегральных уравнений модели поляризуемого континуума (IEF-PCM) с ДМСО в качестве растворителя. Переходные состояния локализовали с помощью методов QST2 и QST3 [20] на уровне B3LYP/6-311G++(d,p)//HF/6-31G*, так как при оптимизации геометрии методом DFT найти переходные состояния не удается. Их принадлежность к седловым точкам первого порядка подтверждена наличием единственного колебания с мнимой частотой, связывающего реагенты и продукты реакции.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шаинян Баграт Арменович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4296-7899>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 22-13-00036) с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мирскова А.Н., Дроздова Т.И., Левковская Г.Г., Воронков М.Г. // Усп. хим. 1989. Т. 58. С. 417; Mirskova A.N., Drozdova T.I., Levkovskaya G.G., Voronkov M.G. // Russ. Chem. Rev. 1989. Vol. 58. P. 250. doi 10.1070/RC1989v058n03ABEH003438
2. Левковская Г.Г., Дроздова Т.И., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н. // Усп. хим. 1999. Т. 68. С. 638; Levkovskaya G.G., Drozdova T.I., Rozentsveig I.B., Mirskova A.N. Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. P. 581. doi 10.1070/RC1999v068n07ABEH000476
3. Шаинян Б.А. // Усп. хим. 2022. Т. 91. RCR5052; Shainyan B.A. // Russ. Chem. Rev. 2022. Vol. 91. RCR5052. doi 10.1070/RCR5052
4. Ushakova I.V., Shainyan B.A. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 117. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.039
5. Ushakova I.V., Shainyan B.A. // Mendeleev Commun. 2020. Vol. 30. P. 794. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.039; Idem. ibid. 794.
6. Ушакова И.В., Шаинян Б.А. // ЖОрХ. 2022. Т. 58. С. 387. doi 10.31857/S0514749222040036; Ushakova I.V., Shainyan B.A. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. P. 484. doi 10.1134/S1070428022040030
7. Weinhold F., Landis C.R. Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-acceptor Perspective. Cambridge: University Press, 2005.
8. Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold F. NBO Version 3.1. Gaussian. Inc. Pittsburgh. PA. CT 2003.
9. Breneman C.M., Wiberg K.B. // J. Comput. Chem. 1990. Vol. 11. P. 361. doi 10.1002/jcc.540110311. S2CID 96760978
10. Jensen F. Introduction to Computational Chemistry. Chichester: Wiley, 2006.
11. Cramer C.J. Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. Chichester: Wiley, 2004.
12. Shainyan B.A., Kirpichenko S.V., Freeman F. // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126. P. 11456. doi 10.1021/ja047083u

13. Alkorta I., Rozas I., Mó O., Yáñez M., Elguero J. // *J. Phys. Chem. (A)*. 2001. Vol. 105. P. 7481. doi 10.1021/jp0116407
14. Smith B.J., Radom L. // *Chem. Phys. Lett.* 1995. Vol. 245. P. 123. doi 0009-2614(95)00988-4
15. Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Sterkhova I.V., Ganin A.S., Shainyan B.A. // *J. Mol. Struct.* 2020. Vol. 1219. P. 128534. doi 10.1016/j.molstruc.2020.128534
16. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
17. Becke A.D. // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
18. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. (B)*. 1988. Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
19. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. // *J. Chem. Phys.* 1980. Vol. 72. P. 650. doi 10.1063/1.438955
20. Peng C., Ayala P.Y., Schlegel H.B., Frisch M.J. // *J. Comput. Chem.* 1996 Vol. 17. P. 49. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(19960115)17:1<49::AID-JCC5>3.0.CO;2-0

Mechanism of Chlorotriflamidation of Vinylsilanes with *N,N*-Dichlorotriflamide

N. N. Chipanina^a, L. P. Oznobikhina^a, I. V. Ushakova^a, and B. A. Shainyan^{a,*}

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

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

Received December 23, 2022; revised February 2, 2023; accepted February 4, 2023

The mechanism of the reaction of vinylsilanes with *N,N*-dichlorotriflamide and the effect of a substituent at the silicon atom on the reaction course and on the charge distribution in substrates and their carbon analogues were studied by DFT method. The C=C bond in vinylsilanes and alkenes is polarized in the opposite way. The reaction proceeds in two stages: chlorination of the substrate with the formation of a chloronium ion, and its opening at the C_β-Cl bond by the *N*-chlorotriflamide anion. Transition states of two stages were calculated. The reaction products are hydrolyzed to NH-derivatives; their IR spectra and supramolecular structure, including cyclic and linear dimers, calculated in the gas phase and in a polar medium, were studied.

Keywords: vinylsilanes, chlorotriflamidation, reaction mechanism, quantum chemical calculations, IR spectroscopy

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ (1-ГИДРОКСИЭТИЛИДЕН)ДИФОСФОНАТОВ ЦИНКА(II) И МАРГАНЦА(II) С ВОДНЫМ РАСТВОРОМ 3-АМИНОПРОПИЛТРИЭТОКСИСИЛАНА

© 2023 г. Т. И. Куликова¹, Н. В. Золотарёва¹, Т. И. Лопатина¹, Е. Н. Разов^{2,3}, В. В. Семенов^{1,*}

¹ Институт металлоорганической химии имени Г. А. Разуваева Российской академии наук, ул. Тропинина 49, Нижний Новгород, 603950 Россия

² Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603950 Россия

³ Институт проблем машиностроения Российской академии наук – филиал Федерального исследовательского центра «Институт прикладной физики Российской академии наук», Нижний Новгород, 603024 Россия

*e-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

Поступило в редакцию 24 декабря 2022 г.

После доработки 1 марта 2023 г.

Принято к печати 2 марта 2023 г.

Взаимодействием водного раствора 3-аминопропилтриэтоксисилана с (1-гидроксиэтилиден)дифосфонатами цинка(II) $H_2ZnL \cdot 2H_2O$ и марганца(II) $H_2MnL \cdot 3H_2O$ получены тетрагидрат бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоната цинка(II) и тригидрат бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоната марганца(II). Полученные соединения исследованы методами элементного, термического, рентгенофазового анализа, ИК спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии. Измерены удельные площади поверхности исходных ксерогелей и продуктов их термического разложения.

Ключевые слова: 3-аминопропилтриэтоксисилан, 3-аминопропилсилсесквиоксан, цинк(II), марганец(II), (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновая кислота, золь-гель процессы

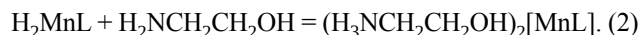
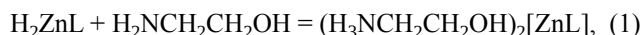
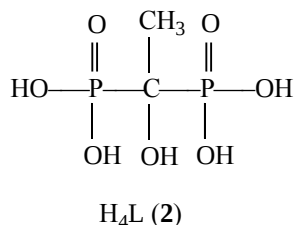
DOI: 10.31857/S0044460X23030113, **EDN:** PBNOQO

(1-Гидроксиэтилиден)дифосфонаты цинка $H_2ZnL \cdot 2H_2O$ и марганца $H_2MnL \cdot 3H_2O$ плохо растворяются в водной среде из-за полимерного строения и являются малопригодными для использования в качестве хелатных микроудобрений [1]. Производные цинка с установленной методом РСА структурой получены гидротермальным синтезом из оксида или галогенидов цинка и (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислоты в присутствии органических аминов, таких как 4,4'-бипиридин [2], 1,10-фенантролин [3], 2,4,6-трис(4-пиридил)-1,3,5-триазин [4], диметиламин [5], алкилдендиамины $H_2N(CH_2)_nNH_2$ ($n = 2, 4, 5, 6$) [6–8]. Без дополнительных лигандов совершенные

кристаллы получить не удастся. Второй способ заключается в синтезе кристаллических двойных солей [9], обычно калия или натрия. Соединения цинка с фосфоновыми кислотами использованы в составе сложных микроудобрений [10, 11], ингибиторов коррозии стали [12–18] и косметических препаратов [19].

Перевод труднорастворимых хелатных соединений цинка и марганца в растворимую форму достигается обработкой их аминами [20–22]. Наилучшим промотором растворимости оказался 2-аминоэтанол (моноэтаноламин, коламин). Процесс сопровождается протеканием реакций (1), (2).

Схема 1.



Для соединения цинка было показано [23], что реакции могут быть успешно реализованы также с триэтил-, диэтил-, ди-*n*-бутиламинами, не имеющими в своем составе гидроксильной группы, способствующей увеличению растворимости в водной среде. Было сделано заключение, что растворение обусловлено не только присоединением амина, но также процессом деструкции координационного полимера.

3-Аминопропилтриэтоксисилан **1** отличается от многих широко распространенных золь-гель мономеров [24, 25] способностью образовывать устойчивый водный раствор. Большинство прочих мономеров конденсируются до органосилсесквиоксанов $(\text{RSiO}_{1.5})_n$ и выпадают в осадок. Существующие в водном растворе частицы можно представить как молекулы частично и полностью гидролизованного силана **1**, в том числе и сконденсированные до олигомеров: $(\text{HO})(\text{EtO})_2\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(\text{HO})_2(\text{EtO})\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(\text{HO})_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Высушенный гидролизат – ксерогель 3-аминопропилсилсесквиоксана $\text{O}_{1.5}\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ – не теряет растворимости в воде. В настоящей работе изучены реакции водного раствора 3-аминопропилтриэтоксисилана **1** с (1-гидроксиэтилиден)дифосфонатами цинка $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и марганца $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. В работе [26] были изучены реакции аминопропилтриэтоксисилана **1** с (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислотой **2** (схема 1) в этиловом спирте.

В молекулах (1-гидроксиэтилиден)дифосфонатов цинка $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и марганца $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ металл нейтрализует две из имеющихся четырех

кислотных групп (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислоты **2**. Оставшиеся две свободные группировки $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ придают соединениям в целом кислотный характер и обеспечивают легкое присоединение двух молекул амина. Водные суспензии хелатов марганца и цинка имеют кислую среду, поскольку $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, хотя и незначительно, но в воде растворяются. Взаимодействие с раствором аминопропилтриэтоксисилана **1** может привести к двум независимо протекающим процессам: растворению, вызванному присоединением кремнийорганического амина, и образованию осадка из-за конденсации гидролизованного силана **1**. Проверка показала, что визуально проявляется, прежде всего, второй процесс. Особенно наглядно он проявляется в случае соединения цинка. Через 10 мин после смешивания реагентов мутная реакционная смесь становится прозрачной из-за быстрого образования тяжелого крупнозернистого осадка цинксодержащего органосилсесквиоксана. Реакция с хелатом марганца протекает медленно и завершается через 2 ч. Образовавшиеся осадки промывали водой и сушили на воздухе. Упаривание фильтратов показало, что в реакции соединения цинка растворимых соединений не образуется, а в реакции соединения марганца они представляют только очень малую часть (менее 2%).

Состав и строение твердых продуктов определяли методами элементного анализа, ИК спектроскопии, рентгеновского фазового анализа (РФА), а также сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Данные элементного анализа свидетельствовали о том, что (1-гидроксиэтилиден)дифосфонат цинка связывает две молекулы 3-аминопропилсилсесквиоксана. В образовавшемся кремнийорганическом цинксодержащем соединении содержались также 4 молекулы воды $(\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5})_2\text{ZnL} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

По данным РФА, $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ представляют собой кристаллические продукты. Кристаллическая структура $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ выражена (рис. 1, кривая 1) более ярко, в то время как $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (рис. 2, кривая 1) имеет примесь аморфной фазы. Взаимодействие с водным раствором аминопропилтриэтоксисилана **1** вызвало аморфизацию твердых продуктов. Рентгенограммы имеют вид аморфных гало, на которые накла-

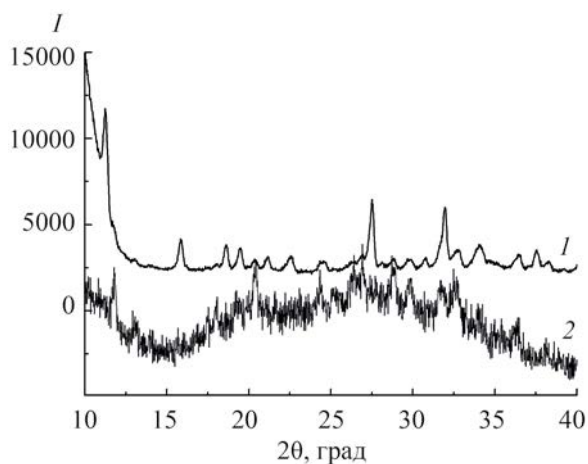


Рис. 1. Дифрактограммы $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1) и продукта его реакции с водным раствором 3-аминопропилсилсесквиоксана **1** (2).

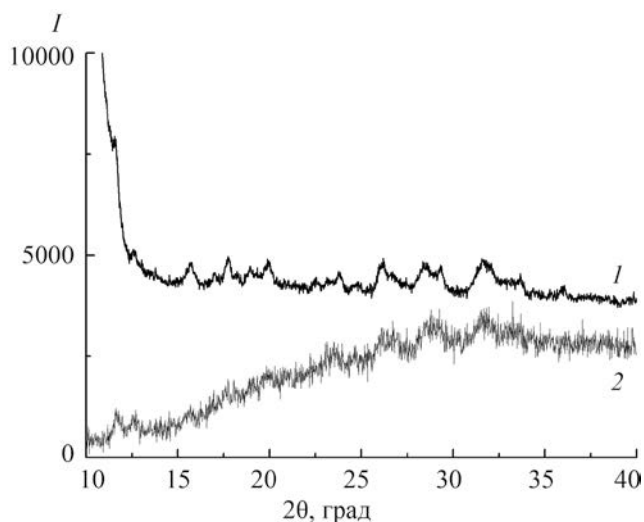


Рис. 2. Дифрактограммы $\text{H}_2\text{MnL} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1) и продукта его реакции с водным раствором 3-аминопропилсилсесквиоксана **1** (2).

дываются слабо выраженные рефлексы плохо закристаллизованных соединений (рис. 1, 2, кривая 2).

Известно, что полиорганосилсесквиоксаны представляют собой аморфные тела. Полученные данные свидетельствовали о том, что полученный осадок представлял собой аморфный тетрагидрат бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоната цинка ($\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiO}_{1.5}$)₂ $\text{ZnL} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, который

содержал микропримесь непрореагировавшего исходного дифосфоната цинка. Данные сканирующей электронной микроскопии подтвердили результаты, полученные методом РФА. На рис. 3 показаны СЭМ-изображения исходного $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и продукта его реакции с водным раствором аминпропилтриэтоксисилана **1**. Из рисунка следует, что исходное соединение имеет вид нитевидных кристаллов, а продукт реакции пред-

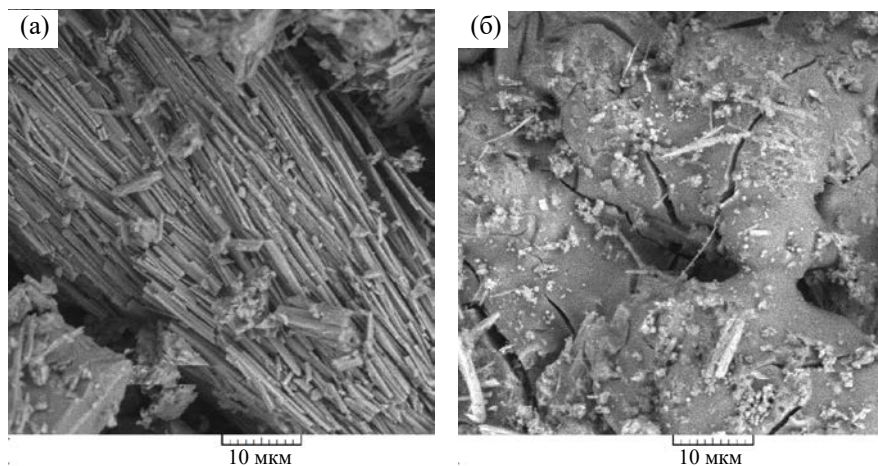


Рис. 3. СЭМ-Изображение $\text{H}_2\text{ZnL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (а) и продукта его реакции с водным раствором 3-аминопропилсилсесквиоксана **1** (б).

Таблица 1. Удельные площади поверхности и потери массы ксерогелей тетрагидрата бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоната цинка **1-2-Zn**, бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислоты **1-2**, 3-аминопропилсилсесквиоксана **1** и продуктов их отжига на воздухе (O_2 , 700°C) и в потоке аргона (Ar , 700°C)

Соединение	Исходный	O_2 , 700°C		Ar , 700°C	
	$S_{уд}$, м ² /г	$S_{уд}$, м ² /г	Δm , %	$S_{уд}$, м ² /г	Δm , % ^a
1-2-Zn	1.3	0.7	32	0.5	29 (23)
1-2	4.3	17.3	40	5.1	42 (37)
1	0.3	3.0	44	0.2	42 (35)

^a В скобках указаны значения потери массы по данным ТГА.

ставляет собой аморфное соединение с характерными извилистыми трещинами и округлыми краями. Некоторая часть трансформировавшихся (склеенных) нитевидных кристаллов сохраняется и проявляется на рентгенограмме в виде размытых рефлексов на фоне аморфного гало.

Металлосодержащие ксерогели используются в качестве гетерогенных катализаторов и адсорбентов. Нагревание до высокой температуры на воздухе или в инертной атмосфере приводит к трансформации металлосодержащей компоненты. Важной характеристикой материала является удельная площадь поверхности ($S_{уд}$), которая может суще-

ственно изменяться в процессе термообработки. В табл. 1 представлены значения $S_{уд}$ для исходных ксерогелей и продуктов их термообработки на воздухе и в потоке аргона. Металлосодержащий ксерогель состоит из фрагментов аминопропилтриэтоксисилана **1**, (1-гидроксиэтилиден)дифосфоновой кислоты **2** и цинка. Для сравнения были выполнены аналогичные эксперименты с безметалльными ксерогелями **1-2** и аминопропилтриэтоксисиланом **1**. Синтез ксерогеля **1-2** представлен в работе [26].

Из данных табл. 1 следует, что полученные ксерогели имеют малую площадь поверхности. Нагревание цинксодержащего продукта вызывает еще большее уменьшение величины $S_{уд}$, фосфорсодержащего – увеличение, особенно заметное при отжиге на воздухе. Удельная площадь поверхности гидролизованного аминопропилтриэтоксисилана **1** возрастает в 10 раз после нагревания на воздухе и незначительно уменьшается при отжиге в потоке аргона.

На рис. 4 показаны кривые потери массы ксерогелей при нагревании до 650°C в потоке аргона. Значения Δm (табл. 1) несколько меньше, чем полученные при более продолжительном (30 мин) нагревании в экспериментах по отжигу образцов с целью последующего измерения $S_{уд}$. Присутствие цинка стабилизирует соединение. Удаление продуктов термического разложения происходит равномерно без каких-либо экзо- или эндотермических эффектов. Потеря массы (23%) меньше, чем при разложении безметалльных ксерогелей (37 и 35%). Фосфорсодержащий ксерогель разлагается в две стадии при 220–350 и 370–540°C. Основная

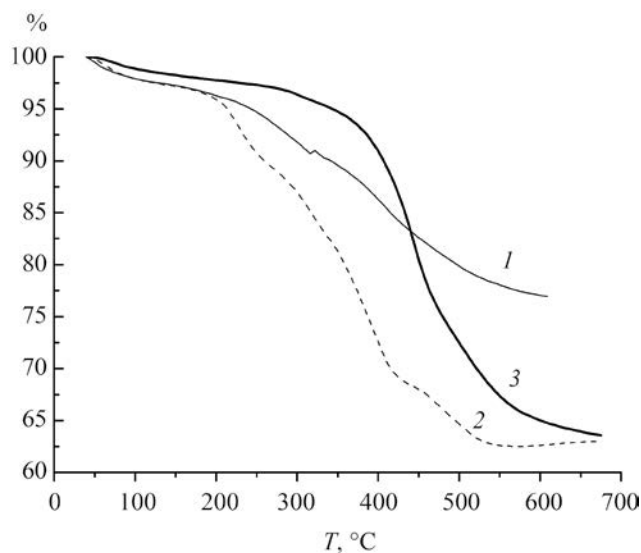


Рис. 4. Термогравиметрический анализ ксерогелей **1-2-Zn** (1), **1-2** (2), 3-аминопропилсилсесквиоксана (3).

потеря массы полиметилсилсесквиоксана происходит в диапазоне 350–570°C.

Таким образом, проведенное исследование показало, что водный раствор кремнийорганического амина способен вызывать эффект аминирования, подобный действию водорастворимого амина, но он осложняется конденсацией гидролизованного аминопропилтриэтоксисилана и образованием металлосодержащего полиорганосилсесквиоксана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали (1-гидроксиэтилиден)-дифосфовую кислоту $H_4L \cdot H_2O$ квалификации Ч (ТУ 6-09-713-76, ЧПО «Химпром», Новочебоксарск) и 3-аминопропилтриэтоксисилан (АО «Алтайхимпром»).

ИК спектры соединений в виде суспензии в вазелиновом масле между пластинами KBr регистрировали на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1201. Элементный анализ выполнен на автоматическом элементном анализаторе Vario EL cube (Elementar Analysensysteme GmbH) в конфигурации CHNS, газ-носитель – гелий марки 6.0. Удельные площади поверхности образцов определяли методом тепловой десорбции азота из газовой гелиево-азотной смеси на газометре ГХ-1, оснащенном детектором по теплопроводности. Термогравиметрический анализ выполнен на приборе синхронного термического анализа TGA/DSC 3+ METTLER TOLEDO, скорость нагрева составляла 5 град/мин, скорость подачи аргона – 20 мл/мин. Измерения проводили в температурном интервале от 25 до 650°C.

Реакция дигидрата (1-гидроксиэтилиден)-дифосфоната цинка с водным раствором 3-аминопропилтриэтоксисилана. К суспензии 2.00 г (6.55×10^{-3} моль) мелкорастертого $H_2ZnL \cdot 2H_2O$ в 30 мл H_2O прибавляли при перемешивании 14.90 мл (1.31×10^{-2} моль) раствора, полученного растворением 9.52 г (4.30×10^{-2} моль) 3-аминопропилтриэтоксисилана **1** в 30 мл H_2O . Наблюдали быстрое (за 10 мин) образование тяжелого крупнозернистого осадка. Смесь перемешивали 2 ч, затем фильтровали. Осадок промывали водой, метанолом и ацетоном, сушили в вакууме без нагревания. Получили 3.51 г (6.25×10^{-3} моль, 95%) тетрагидрата бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-

гидроксиэтилиден)дифосфоната цинка в виде белого порошка. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3700–2200 ш, 1689, 1632, 1531, 1411, 1337, 1307, 1221, 1093, 1045, 994, 950, 923, 810, 747, 720, 667, 580, 476. Найдено, %: С 17.14; Н 5.81; N 4.62. $C_8H_{30}N_2O_{14}P_2Si_2Zn$. Вычислено, %: С 17.10; Н 5.38; N 4.99.

Реакция тригидрата (1-гидроксиэтилиден)-дифосфоната марганца с водным раствором 3-аминопропилтриэтоксисилана. К суспензии 1.00 г (3.19×10^{-3} моль) $H_2MnL \cdot 3H_2O$ в 20 мл H_2O прибавляли при перемешивании 7.50 мл (6.39×10^{-3} моль) раствора, полученного растворением 9.52 г (4.30×10^{-2} моль) 3-аминопропилтриэтоксисилана **1** в 30 мл H_2O . Смесь перемешивали 2 ч, затем фильтровали. Осадок промывали водой и сушили при 110°C. Получили 1.15 г тригидрата бис(3-аминийпропилсилсесквиоксан)(1-гидроксиэтилиден)дифосфоната марганца в виде красноватого порошка. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3700–2200 ш, 1632, 1584 пл, 1551, 1304, 1158, 1137, 1090, 1075, 1045 пл, 1006 пл, 953, 917, 812, 661, 583, 556, 485, 458. Найдено, %: С 17.89; Н 5.45; N 5.03. $C_8H_{28}N_2O_{13}P_2Si_2Mn$. Вычислено, %: С 18.01; Н 5.29; N 5.25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликова Татьяна Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8397-0146>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены в рамках госзадания (тема № 45.4 «Химия функциональных материалов», рег. № 0094-2016-0012) с использованием оборудования Аналитического центра Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН за счет средств гранта «Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием» (уникальный идентификатор RF 2296.61321X0017, номер соглашения 075-15-2021-670). При выполнении работы использовано оборудование Научно-образовательного центра «Физика твердотельных наноструктур» Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. Эксперименты с использованием

сканирующей электронной микроскопии выполнены в рамках государственного задания Института прикладной физики РАН на проведение фундаментальных научных исследований на 2021–2023 г. г. (тема № 0030-2021-0025).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. М.: Химия, 1988. 544 с.
2. Ma Y.J., Han S.D., Mu Y., Pan J., Li J.H., Wang G.M. // Dalton Trans. 2018. Vol. 47. N 5. P. 1650. doi 10.1039/C7DT04542E
3. Wang W.N., Sun Z.G., Zhu Y.Y., Dong D.P., Li J., Tong F., Huang C.Y., Chen K., Li C., Jiao C.Q. // Cryst. Eng. Comm. 2011. Vol. 13. N 20. P. 6099. doi 10.1039/C1CE05291H
4. Wang G., Li J., Han S., Bao Z. // Faming Zhuanli Shenqing. 2017. CN 106281301 A 20170104.
5. Tong F., Zhu Y., Sun Z., Wang W., Zhao Y., Xu L., Gong J. // Inorg. Chim. Acta. 2011. Vol. 368. N 1. P. 200. doi 10.1016/j.ica.2011.01.009
6. Paul A.K., Kanagaraj R., Pant N., Naveen K. // Crystal Growth Design. 2017. Vol. 17. N 11. P. 5620. doi 10.1021/acs.cgd.7b01110
7. Chen H., Sun Z., Dong D., Meng L., Zheng X., Zhu Y., Zhao Y., Zhang J. // J. Coord. Chem. 2008. Vol. 61. N 8. P. 1316. doi 10.1080/00958970701573186
8. Song H.H., Zheng L.M., Wang Z., Yan C.H., Xin X.Q. // Inorg. Chem. 2001. Vol. 40. N 19. P. 5024. doi 10.1021/ic010033v
9. Трунова О.К., Шовкова Г.В., Бон В.В., Гудима А.О. // Укр. хим. ж. 2009. Т. 75. № 11–12. С. 71.
10. Пат. РФ 2580962. (2016).
11. Пат. РФ 2419272. (2011).
12. Кузнецов Ю.И., Чиркунов А.А., Филиппов И.А. // Электрохимия. 2013. Т. 49. № 12. С. 1107; Kuznetsov Yu.I., Chirkunov A.A., Filippov I.A. // Russ. J. Electrochem. 2013. Vol. 49. N 12. P. 1107. doi 10.1134/S1023193513120045
13. Appa R.B.V., Srinivasa R.S. // Res. J. Recent Sci. 2012. Vol. 1. P. 93.
14. Шабанова И.Н., Чаусов Ф.Ф., Наймушина Е.А., Казанцева И.С. // ЖСХ. 2011. Т. 52. № 7. С. S113; Shabanova I.N., Chausov F.F., Naimushina E.A., Kazantseva I.S. // J. Struct. Chem. 2011. Vol. 52. N 7. P. S109.
15. Gogoi P.K., Barhai B. // Indian J. Chem. Technol. 2010. Vol. 17. N 4. P. 291.
16. Пат. РФ 2391348. (2010).
17. Reznik L.Y., Sathler L., Cardoso M.J.B., Albuquerque M.G. // Mater. Corrosion. 2008. Vol. 59. N 8. P. 685. doi 10.1002/maco.200804108
18. Awad H.S. // Anti-Corrosion Methods and Materials. 2005. Vol. 52. N 1. P. 22. doi 10.1108/00035590510574880
19. Pat. Jpn. 2001010920 A (2001).
20. Пат. РФ 2609787. (2017). Бюлл. № 4.
21. Семенов В.В., Золотарева Н.В., Петров Б.И., Новикова О.В., Куликова Т.И., Разов Е.Н., Круглов А.В., Котомина В.Е., Гейгер Е.Ю., Варламова Л.Д., Титова В.И., Корченкина Н.А., Саков А.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. № 2. С. 336; Semenov V.V., Zolotareva N.V., Petrov B.I., Novikova O.V., Kulikova T.I., Razov E.N., Kruglov A.V., Kotomina V.E., Geiger E.Yu., Varlamova L.D., Titova V.I., Korchenkina N.A., Sakov A.P. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. N 2. P. 336. doi 10.1007/s11172-018-2079-6
22. Семенов В.В., Золотарева Н.В., Петров Б.И., Лазарев Н.М., Разов Е.Н., Сюбаева А.О., Кодочилова Н.А. // Агрохимия. 2020. № 2. С. 51. doi 10.31857/S000218812002012X
23. Семенов В.В., Золотарева Н.В., Новикова О.В., Петров Б.И., Лазарев Н.М., Фукин Г.К., Черкасов А.В., Разов Е.Н. // Известия АН. Сер. хим. 2022. №5. С. 980; Semenov V.V., Zolotareva N.V., Petrov B.I., Lazarev N.M., Fukin G.K., Cherkasov A.V., Razov E.N. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N. 5. P. 980. doi 10.1007/s11172-022-3500-8
24. Золотарева Н.В., Семенов В.В. // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 10. С. 964. doi 10.1070/RC2013v082n10ABEH004364; Zolotareva N.V., Semenov V.V. // Russ. Chem. Rev. 2013. Vol. 82. N 10. P. 964. doi 10.1070/RC2013v082n10ABEH004364
25. Семенов В.В. // Вестн. ЮУГУ. Сер. Химия. 2021. Т. 13. № 4. С. 19; Semenov V.V. // Bull. South Ural State Univ. Chem. 2021. Vol. 13. N 4. P. 19. doi 10.14529/chem21040
26. Куликова Т.И., Золотарева Н.В., Новикова О.В., Семенов В.В. // ЖОХ. 2021. Вып. 91. № 12. С. 1929. doi 10.31857/S0044460X2112012X; Kulikova T.I., Zolotareva N.V., Novikova O.V., Semenov V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2441. doi 10.1134/S1070363221120124

Reaction of Zinc(II) and Manganese(II) (1-Hydroxyethylidene)diphosphonates with Aqueous Solution of 3-Aminopropyltriethoxysilane

T. I. Kulikova^a, N. V. Zolotareva^a, T. I. Lopatina^a, E. N. Razov^{b,c}, and V. V. Semenov^{a,*}

^a G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^b N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^c Institute for Mechanical Engineering Problems of the Russian Academy of Sciences,
Branch of the Federal Research Center "Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences",
Nizhny Novgorod, 603024 Russia
*e-mail: vvsemenov@iomc.ras.ru

Received December 24, 2022; revised March 1, 2023; accepted March 2, 2023

An aqueous solution of 3-aminopropyltriethoxysilane reacts with suspensions of crystalline zinc(II) (1-hydroxyethylidene)diphosphonates $H_2ZnL \cdot 2H_2O$ and manganese(II) $H_2MnL \cdot 3H_2O$ to give heavy precipitates of amorphous bis(3-aminiumpropylsilsesquioxane)(1-hydroxyethylidene)zinc(II) diphosphonate tetrahydrate and bis(3-aminium propylsilsesquioxane)(1-hydroxyethylidene)manganese(II) diphosphonate trihydrate. Structure of the prepared compounds was studied by elemental, thermal, X-ray phase analysis, IR spectroscopy, and scanning electron microscopy. The specific surface areas of the initial xerogels and products of their thermal decomposition were measured.

Keywords: 3-aminopropyltriethoxysilane, 3-aminopropylsilsesquioxane, zinc(II), manganese(II), (1-hydroxyethylidene)diphosphonic acid, sol-gel processes

СИНТЕЗ И ЭКСТРАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ К КАТИОНАМ МЕТАЛЛОВ АМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНАРЕНА И 1,1'-ДИНАФТИЛМЕТАНА

© 2023 г. В. В. Глушко¹, О. С. Серкова^{1,*}, А. В. Камкина¹, С. А. Исаева¹,
И. Ю. Торопыгин², В. И. Масленникова¹

¹ Институт биологии и химии, Московский педагогический государственный университет,
ул. Кибальчича 6, Москва, 129164 Россия

² Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва, 119121 Россия
*e-mail: os.serkova@mpgu.su

Поступило в редакцию 22 декабря 2022 г.

После доработки 6 марта 2023 г.

Принято к печати 10 марта 2023 г.

Аминолизом сложноэфирных производных 1,1'-динафтилметана и *rcitt*-каликс[4]резорцинарена получена серия лигандов, различающихся структурой молекулярной платформы, количеством электронодонорных заместителей, природой терминального амидного компонента, природой и размером спейсеров, связывающих полициклический каркас с амидной группой. С использованием метода жидкостной экстракции изучено влияние структурных особенностей лиганда на его способность к распознаванию и связыванию катионов *s*-, *p*-, *d*- и *f*-металлов, рассчитана стехиометрия образующихся комплексов.

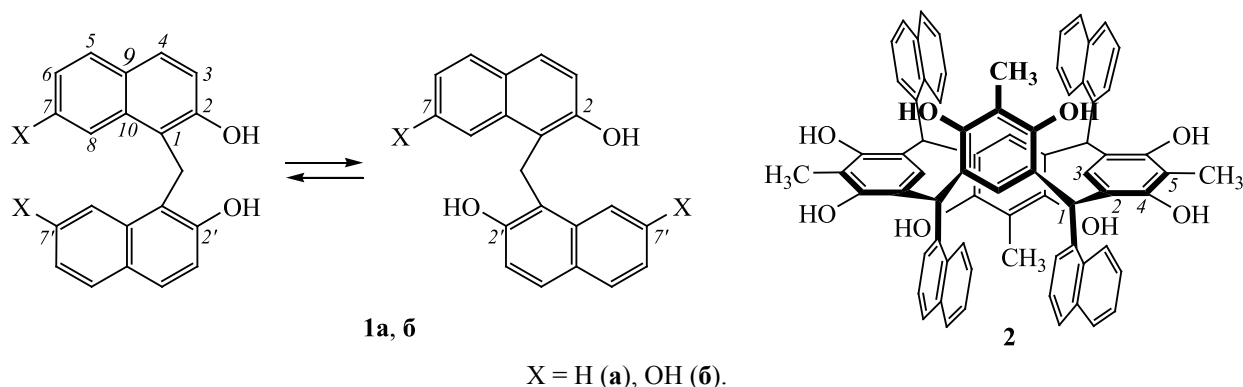
Ключевые слова: 1,1'-динафтилметаны, каликс[4]резорцинарены, амиды, рецепторные системы, жидкостная экстракция, катионы металлов

DOI: 10.31857/S0044460X23030125, **EDN:** PHTZAS

Активная техногенная деятельность человека неизменно приводит к увеличению содержания в окружающей среде соединений металлов, не подверженных биodeградации, способных к накоплению в различных организмах и нарушению жизненно-важных процессов, что является одной из важных экологических проблем [1, 2]. В связи с этим в последние десятилетия активно разрабатываются методы мониторинга, детектирования и извлечения катионов металлов из различных сред. Одним из подходов к созданию функциональных систем, способных к избирательному распознаванию, связыванию, межфазному транспорту и концентрированию катионов, является синтез по-

литопных рецепторных соединений, область применения и эффективность которых определяются сочетанием природы электронодонорных групп и структурных особенностей остова, на котором они закреплены. Большим потенциалом в этом аспекте обладают производные гидроксиароматических соединений, регуляция степени жесткости остова которых позволяет определенным образом ориентировать в пространстве вводимые электронодонорные сайты [3–7]. Например, введение ионоформных амидных групп в структуру пиллараренов [8, 9], каликс- и тиакаликсаренов [10–13], *rcss*-резорциаренов [14–16], кавитандов [17], 1,1'-бинафтилов [18, 19] и 1,1'-диарилметанов

Схема 1.



[16, 20] приводит к рецепторным системам с высоким сродством к широкому ряду катионов металлов.

С целью выявления молекулярных рецепторов, способных к распознаванию и эффективно связыванию катионов *s*-, *p*-, *d*- и *f*-металлов, в данной работе были исследованы экстракционные способности ранее неописанных амидных производных 1,1'-динафтилметана и *rc**tt*-резорцинкаликс[4]арена, различающихся структурой молекулярной платформы, количеством функциональных заместителей, природой амидных групп, а также природой и размером спейсеров, связывающих их с полициклическим каркасом.

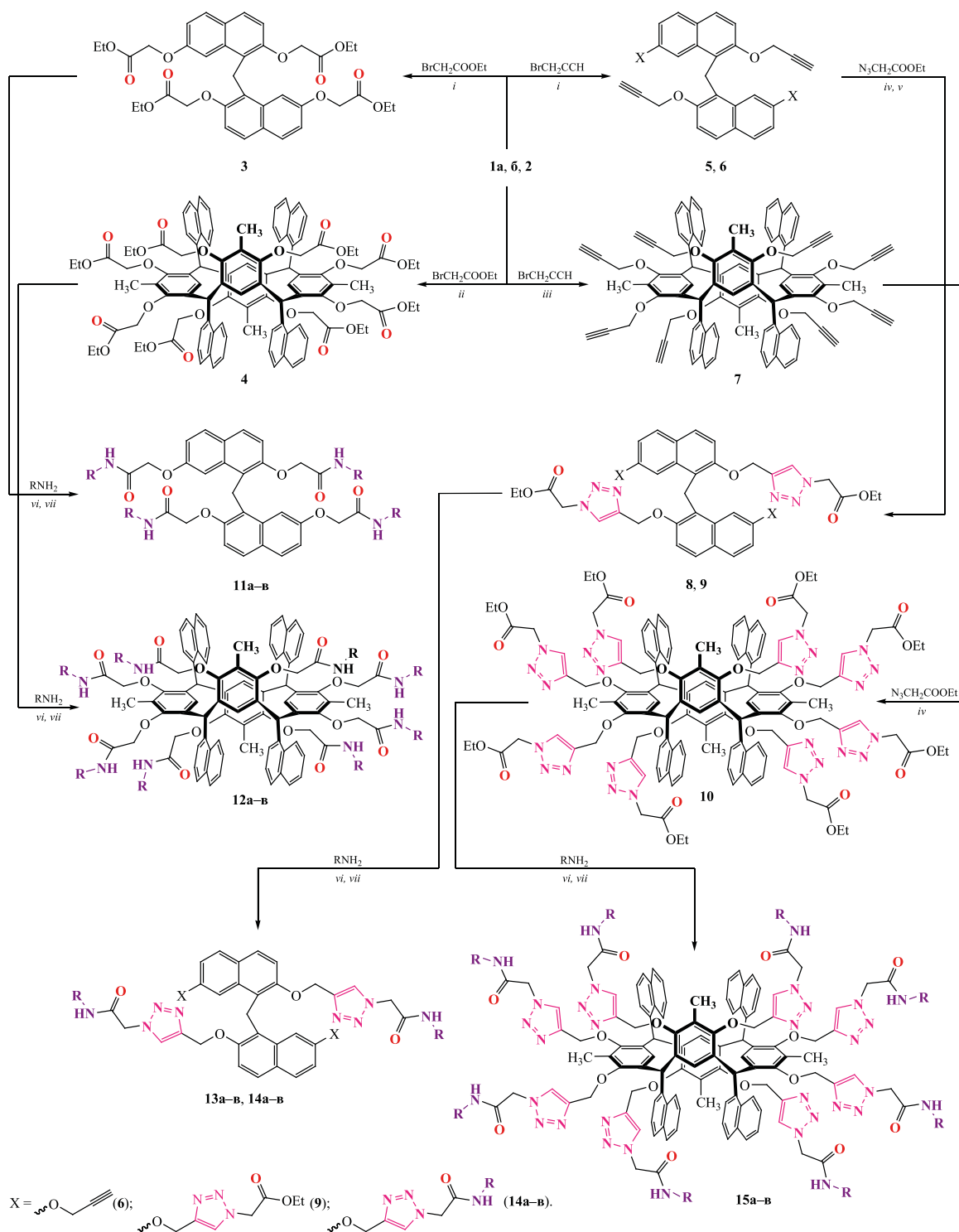
Базовой платформой для синтеза амидсодержащих рецепторов служили 2,2'-дигидрокси- и 2,2',7,7'-тетрагидрокси-1,1'-динафтилметаны **1а**, **б** и *rc**tt*-октагидрокси-*орто*-метилтетра-С-нафтилрезорцинкаликс[4]арен **2** (схема 1). Ди- и тетрагидроксидинафтилметаны **1а** (DDM) и **1б** (TDM) относятся к конформационно-подвижным системам, в которых два нафталиновых ядра связаны метиленовым звеном и расположены по отношению к друг другу под углом, величина которого определяется конформационным состоянием молекулы в растворе [21, 22]. Функционализированные динафтилметаны могут содержать в молекуле одну или две хелатные пары заместителей. *rc**tt*-Тетранафтилрезорцинкаликс[4]арен **2** (RC[4]A) является представителем конформационно-жесткого типа соединений, его молекула находится в конформации *кресло*, бензольные кольца

макроциклического остова попарно зафиксированы в пространстве: два ориентированы горизонтально, два других – вертикально [23, 24].

Для синтеза рецепторов с терминальными амидными группировками было разработано два подхода (схема 2). Первый включал в себя две стадии: алкилирование соединений **1б** и **2** этилбромацетатом и аминолиз полученных эфиров, приводящий к лигандам **11а–в** и **12а–в**, в которых электронодонорные фрагменты соединены с полициклической матрицей коротким метиленовым спейсером. Второй состоял из трех стадий: алкилирование соединений **1а**, **б** и **2** пропаргилбромидом, каталитическое циклоприсоединение к алкинам 2-азидоэтилацетата и аминолиз. В этом случае результатом последовательных превращений стали лиганды **13–15**, содержащие спейсеры с дополнительным ионофорным фрагментом – триазольным циклом.

Исчерпывающее О-алкилирование 2,2'-дигидрокси-, 2,2',7,7'-тетрагидроксидинафтилметанов **1а**, **б** и октагидроокситетранафтилрезорцинарена **2** этилбромацетатом (схема 2, *i*, *ii*) и пропаргилбромидом (схема 2, *i*, *iii*) проводили в ацетонитриле в присутствии карбоната калия, используя полуторный избыток реагента по отношению к субстрату. Для полной конверсии субстратов **1а**, **б** потребовалось нагревание реакционной смеси при 80–85°C в течение 5 ч, а для резорцинарена **2** – 8–10 ч в колбе или 5 ч в условиях микроволнового синтеза [25–28].

Схема 2.



Условия реакций: *i*, MeCN, K_2CO_3 , 80°C, 5 ч; *ii*, MeCN, K_2CO_3 , 80°C, 8 ч или MW, 5 ч; *iii*, MeCN, K_2CO_3 , 80°C, 10 ч или MW, 5 ч; *iv*, ТГФ– H_2O (2:1), CuSO_4 –аскорбат натрия, 75–80°C, 1 ч (7) или 2 ч (6); *v*, DMAA, CuSO_4 –аскорбат натрия, 70–75°C, 1 ч (5); *vi*, 20–25°C, 24 ч (3, 8, 9) или 6 сут (4); *vii*, MW, DCB, 130°C, 6–14 ч.

Таблица 1. Условия синтеза амидов **11–15**

Эфир	Амин	Эфир: амин	<i>T</i> , °C	Растворитель	Время	Продукт реакции
3	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	—	20–25	—	24 ч	11a
	NH ₂ CH ₂ Ph	1:8	130, MW	DCB	14 ч	11б
	NH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	1:8	130, MW	DCB	9 ч	11в
4	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	—	20–25	—	6 сут	12a
	NH ₂ CH ₂ Ph	1:16	130, MW	DCB	10 ч	12б
	NH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	1:16	130, MW	DCB	9 ч	12в
8	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	—	20–25	—	24 ч	13a
	NH ₂ CH ₂ Ph	1:4	130, MW	DCB	7 ч	13б
	NH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	1:4	130, MW	DCB	7 ч	13в
9	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	—	20–25	—	24 ч	14a
	NH ₂ CH ₂ Ph	1:8	130, MW	DCB	5 ч	14б
	NH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	1:8	130, MW	DCB	3 ч	14в
10	NH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	—	20–25	—	24 ч	15a
	NH ₂ CH ₂ Ph	1:16	130, MW	DCB	8 ч	15б
	NH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	1:16	130, MW	DCB	6 ч	15в

Для создания триазолсодержащего спейсера алкины **5–7** вводили в реакцию медь-катализируемого азид-алкильного циклоприсоединения с этилазидоацетатом (схема 2, *iv*, *v*). Условия взаимодействия определялись физико-химическими свойствами субстрата. Циклоприсоединение азид-а к тетраалкилдинафтилметану **6** и октаалкилрезорцинарену **7** осуществляли в водном растворе ТГФ. Для завершения процесса требовалось кипячение реакционной смеси в течение 1 (**7**) или 2 ч (**6**). В случае диалкилдинафтилметана **5**, плохо растворяющегося в ТГФ, реакцию проводили в *N,N*-диметилацетамиде при 70–75 °C в течение 1 ч. Во всех случаях использовали каталитическую систему сульфат меди–аскорбат натрия [27].

Для введения терминальных амидных фрагментов и получения лигандов **11–15** осуществляли аминолиз синтезированных эфиров **3**, **4**, **8–10** *N,N*-диметилпропандиамином или бензил- и фенетиламинами (схема 2, *vi*, *vii*). Условия реакции определялись природой амина (табл. 1). Взаимодействие соединений **3–7** с *N,N*-диметилпропандиамином осуществляли при комнатной температуре, используя амин как реагент и как растворитель. Длительность процесса зависела от выбранного субстрата: для резорцинарена **4** пол-

ную конверсию наблюдали через 6 сут, а в случае тетрадинафтилметана **3** и всех триазолсодержащих производных **8–10** – уже через 24 ч. Модификацию бензил- и фенетиламинами проводили в более жестких условиях: трансформация эфиров **3**, **4**, **8–10** в амиды происходила в микроволновом реакторе в 1,2-дихлорбензоле (DCB) при 130 °C. Амиды **11–15** были выделены с высокими выходами.

В ИК спектрах амидов **11–15** помимо интенсивной полосы поглощения карбонильной группы фиксировали появление пика в области 3300–3200 см^{–1}, характерной для связей N–H. В случае триазолсодержащих амидов **13–15** также наблюдали сохранение полосы средней интенсивности, соответствующей связям N=N гетероцикла. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **11–15** присутствовали все необходимые сигналы протонов/углеродов введенных амидных фрагментов. Для тетрафункционализированных динафтилметанов **11a–в**, **14a–в** в спектрах фиксировали удвоение сигналов всех групп атомов водорода и углерода введенных заместителей, обусловленное неэквивалентностью фрагментов, закрепленных в положениях 2,2' и 7,7' [21, 22]. В спектрах амидов **12a–в**, **15a–в** помимо удвоения сигналов ароматических ядер и заместителей у атомов кислорода,

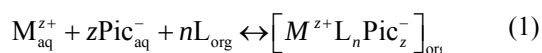
Таблица 2. Константы экстракции и стехиометрия образующихся комплексов ионов металлов с амидами **11б**, **12а**, **13а**, **14в**, **15а**

№	Катион (M ^{z+})	Стехиометрия L:M ^{z+}	lgK _{ex}	№	Катион (M ^{z+})	Стехиометрия L:M ^{z+}	lgK _{ex}
11б	Cu ²⁺	1:1	10.5±0.1	13а	Pb ²⁺	2:1	12.7±0.2
	Cd ²⁺	1:1	8.9±0.2			1:1	9.9±0.1
	Hg ²⁺	3:1	16.5±0.1		Ag ⁺	1:1	5.7±0.1
		1:2	7.5±0.1		Tb ³⁺	3:2	14.4±0.2
	Yb ³⁺	1:1	12.7±0.1		Yb ³⁺	1:1	13.0±0.1
	Pb ²⁺	2:1	14.8±0.3	14в	Cu ²⁺	1:1	10.8±0.1
12а	Cu ²⁺	3:1	17.6±0.4		Cd ²⁺	1:1	9.0±0.2
		1:2	7.8±0.1		Hg ²⁺	2:1	15.6±0.1
	Nd ³⁺	1:1	12.9±0.1		Yb ³⁺	3:2	15.4±0.1
	Tb ³⁺	1:1	13.6±0.1		Pb ²⁺	1:2	8.4±0.3
	Yb ³⁺	1:2	10.4±0.1	15а	Cu ²⁺	1:2	7.6±0.2
					Ag ⁺	1:2	5.9±0.1

расположенных в планарной и вертикальной плоскостях, что характерно для *rcitt*-резорцинаренов, имеющих C_{2h}-симметрию [23, 24], наблюдали дополнительное усложнение сигналов вертикально ориентированных амидных фрагментов, обусловленное возникающими в молекуле стерическими затруднениями. Данные элементного анализа и масс-спектрометрии полностью соответствовали перфункционализированному производным **11–15**.

Для оценки рецепторной активности эфиров **3**, **4**, **9**, **10** и амидов **11–15** использовали пикратный метод жидкостной экстракции катионов щелочных (Li⁺, K⁺), пост-переходных (Pb²⁺) и переходных металлов (Cu²⁺, Ag⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Nd³⁺, Tb³⁺, Yb³⁺) из водной фазы в органическую (хлороформ). Эксперименты проводили при pH 6.0 по методике, аналогичной описанной в статьях [11–14] для гидразидов и гидразонов каликс-, тиакаликсаренов и резорцинкаликсаренов.

В данном случае процесс экстракции может быть описан уравнением (1):



где M^{z+}_{aq} – концентрация катиона металла в водной фазе; Pic[–]_{aq} – концентрация пикриновой кислоты в водной фазе; L_{org} – концентрация лиганда в органической фазе; [M^{z+}L_nPic_z[–]]_{org} – комплекс в органической фазе; org и aq – обозначения, соответствующие нахождению образца в органической и водной фазе, соответственно.

Поглощение пикрата металла в водной фазе определяли методом УФ спектроскопии, измеряя значения оптической плотности водной фазы до и после экстракции. Константу экстракции (K_{ex}) рассчитывали по уравнению (2).

$$K_{ex} = [M^{z+}L_nPic_z^{-}]_{org} / [M^{z+}]_{aq} [Pic^{-}]_{aq}^z [L]_{org}^n \quad (2)$$

Результаты экстракции эфиров **3**, **4**, **9**, **10** и амидов **11–15** 1,1'-динафтилтанов и *rcitt*-резорцинаренов приведены на рис. 1 и в табл. 2. Проведенные эксперименты показали, что тетра- (**3**) и окта-эфиры (**4**) с коротким метиленовым спейсером не проявляют акцепторных свойств по отношению к исследуемым металлам. Введение триазольного цикла в линкер, соединяющий полициклическую матрицу и ионофорную группу, изменило активность тетра- и октапроизводных (рис. 1а). Так, ди-

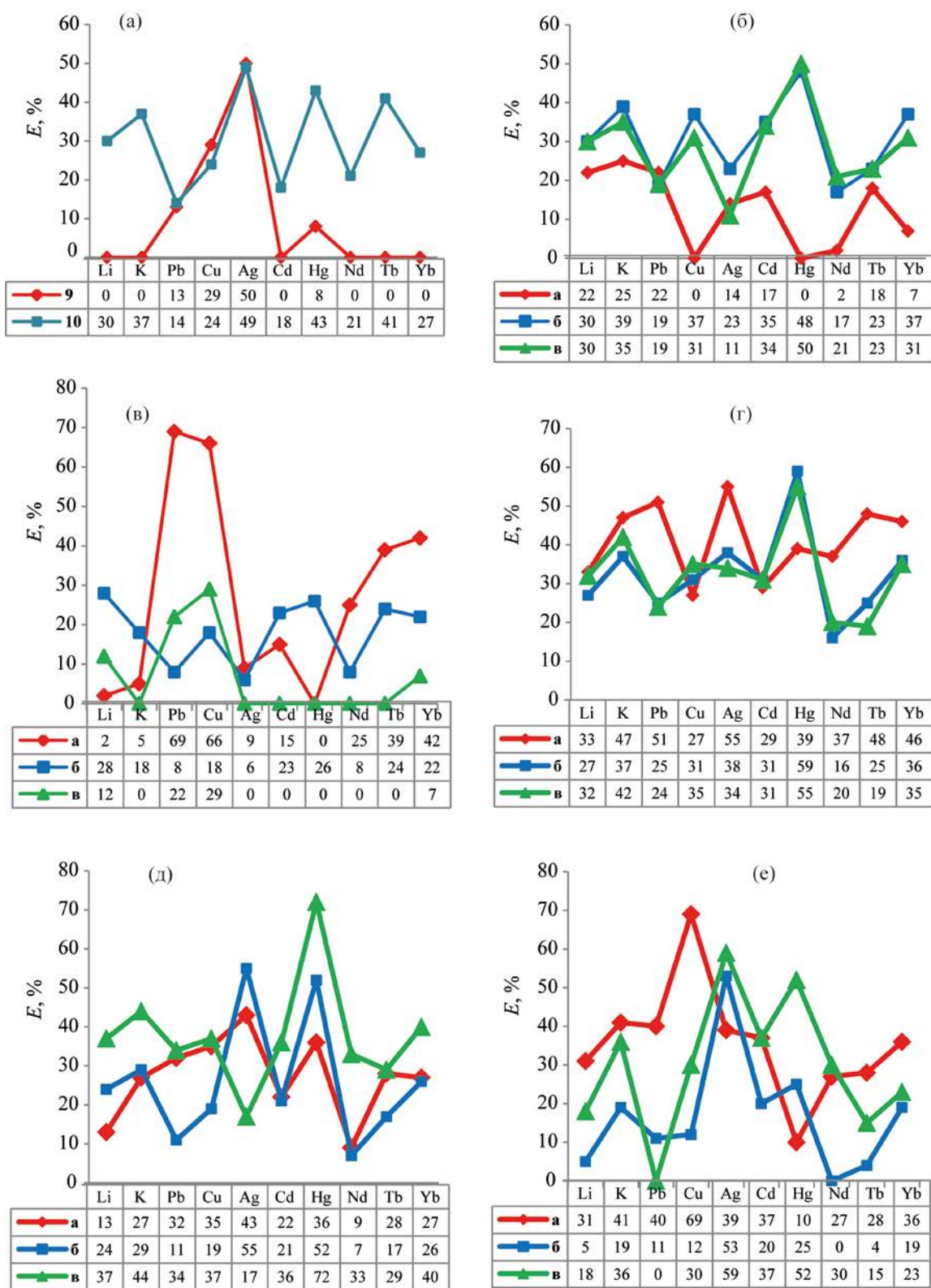


Рис. 1. Степень экстракции (E , %) пикратов металлов из воды в CHCl_3 при 25°C динафтилметаном **9** и резорцинареном **10** (а), амидами **11а–в** (б), **12а–в** (в), **13а–в** (г), **14а–в** (д), **15а–в** (е). $[\text{HPic}] = 2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{M}^{2+}] = 1 \times 10^{-2} \text{ M}$, $[\text{L}] = 2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$.

нафтилметан **9** продемонстрировал селективность при связывании серебра (E_{Ag^+} 50%) и меди ($E_{Cu^{2+}}$ 28%), в то время как экстракция других катионов металлов не наблюдалась или была незначительна ($E \leq 13\%$). Другие результаты были получены для октатриазолилрезорцинарена **10**. Закрепление 8 ионофорных группировок на жестком каркасе привело к исчезновению селективности и появлению эффективности извлечения всех ионов металлов, максимум экстракции переходных металлов сохранялся для Ag^+ при значительном росте степени извлечения Hg^{2+} ($E_{Hg^{2+}}$ 8%→43%) и лантаноидов ($E_{Tb^{3+}}$ 0%→41%). Приведенные данные явно демонстрируют влияние предорганизации базовой платформы на экстракционную активность исследуемых лигандов.

Замещение в сложноэфирных производных **3**, **4** этоксильных групп на амидные привело к появлению экстракционных способностей по отношению к большинству исследуемых металлов, эффективность же их извлечения из водной фазы определялась природой введенного амина и пространственной организацией полициклического остова, что наглядно проиллюстрировано на рис. 1б, в. Динафтилметановый лиганд **11а**, содержащий алифатический заместитель, продемонстрировал невысокую степень извлечения катионов ($E \approx 2$ –25%), наибольший процент приходился на щелочные металлы (E_{K^+} 25%) (рис. 1б). Введение ароматических групп в аминный заместитель привело к увеличению эффективности экстракции и сместило ее максимум от K^+ к Hg^{2+} [$E_{11б}(Hg^{2+})$ 48%, $E_{11в}(Hg^{2+})$ 50%], связывания которого не наблюдалось для соединения **11а**. Резкое увеличение фиксировали также для Cu^{2+} (от 0% для амида **11а** до 37% для амида **11б**) и Yb^{3+} (от 7% для амида **11а** до 37% для амида **11б**). В то же время при переходе от эфирного (**4**) к амидным (**12а–в**) производным *rcitt*-резорцинарена мы наблюдаем обратный эффект (рис. 1в). В этом случае наиболее эффективным экстрагентом оказался лиганд **12а** с терминальными алифатическими амид-аминными фрагментами. Он продемонстрировал неплохую степень извлечения *f*-элементов ($E \approx 25$ –42%) и высокую степень извлечения катионов свинца ($E_{Pb^{2+}}$ 69%) и меди ($E_{Cu^{2+}}$ 66%), селективность их связывания по сравнению с другими переходными металлами составляла 4.6 ($S = E_{Pb^{2+}}/E_{Cd^{2+}}$) и 4.4 ($S =$

$E_{Cu^{2+}}/E_{Cd^{2+}}$) соответственно. Замена аминного фрагмента на терминальные ароматические группы привела к снижению степени извлечения всех катионов металлов. Для резорцинарена **12б**, содержащего остатки бензиламина, не наблюдалось ярко выраженного максимума экстракции, а эффективность не превышала 28%. Удаление ароматического кольца от амидной группы на CH_2 -звено при переходе к лиганду **12в** привело к резкому снижению его акцепторных способностей: большинство катионов металлов не экстрагировались, небольшую степень извлечения фиксировали для ионов Li^+ (12%), Pb^{2+} (22%), Cu^{2+} (29%), Yb^{3+} (7%).

Степень изменения эффективности экстракции при переходе от амидов **11**, **12** с коротким метиленовым спейсером к лигандам **13–15**, в которых терминальные амидные группы связаны с полициклической матрицей через ионофорный триазольный цикл, зависела от сочетания структурных элементов в молекуле лиганда (рис. 1г–е). Для замещенных производных 1,1'-динафтилметана **13б**, **в**, **14б**, **в** с фенильными терминальными группами профили экстракции подобны (рис. 1г, д). Максимум экстракции, как и в случае соединений **11б**, **в**, фиксировали для ионов Hg^{2+} ($E_{13б}$ 59%, $E_{13в}$ 55%, $E_{14б}$ 52%, $E_{14в}$ 72%). Интересно отметить, что степень извлечения Ag^+ возрастала в 1.7 раз для амида **13б** (23%→38%) и 2.4 раза для амида **14б** (23%→55%), в 3.1 раза для амида **13в** (11%→34%) и в 1.5 раза для амида **14в** (11%→17%), что, по-видимому, связано с наличием относительно мягких атомов азота триазольных циклов. В то же время, динафтилметаны **13а**, **14а** с алифатическими диаминными фрагментами проявили более сильные экстракционные свойства, чем их аналог **11а**, максимум экстракции смещался от K^+ к Ag^+ (рис. 1б, г, д). Следует отметить интересный факт, выявленный при сравнении ди- (**13а–в**) и тетрафункционализированных (**14а–в**) амидов (рис. 1г, д). Увеличение количества донорных центров и возможность образования двух хелатных пар в молекулах динафтилметанов **14а**, **б** не привели к росту степени извлечения, в большинстве случаев диамида **13а**, **б** были более эффективны. Этот эффект можно объяснить большей стерической нагруженностью тетразамещенных производных **14а**, **б** и невозможностью кооперативного участия электродонорных групп, что особенно

заметно для соединений **13a** и **14a**, содержащих алифатические амид-аминные фрагменты. Удвоение числа связывающих групп при переходе от динафтилметана **13в** к амиду **14в**, на периферии молекул которых закреплены остатки фенетиламина, наоборот, привело к увеличению степени экстракции, видимо для соединения **14в** комбинация донорных групп дает возможность их совместного участия в связывании катионов металлов.

Профили экстракции резорцинаренами **12a** и **15a** с терминальными аминными группами подобны (рис. 1в, е), однако эффективность экстракции ионов щелочных металлов триазолсодержащим лигандом **15a** по сравнению с лигандом **12a** с метиленовым спейсером возрастала в ~15 раз для Li^+ (E_{15a}/E_{12a}) и в ~8 раз для K^+ (E_{15a}/E_{12a}). Степень извлечения ионов лантаноидов не изменилась, а для Ag^+ , Cd^{2+} и Hg^{2+} увеличилась, максимум экстракции сместился от Pb^{2+} к Cu^{2+} . Похожие экстракционные картины наблюдали для амидов **12б** и **15б** с бензиламидными группами (рис. 1в, е), но для триазолсодержащего лиганда **15б** фиксировали резкое изменение в случае с Ag^+ – степень его извлечения выросла в ~8.8 раза ($E_{15б}/E_{12б}$) и составила 53%.

Совсем другие результаты продемонстрировал резорцинарен **15в**, содержащий остатки фенетиламина (рис. 1е). Введение триазольного цикла в структуру электронодонорных заместителей привело к значительному росту степени экстракции как *s*-металлов (0%→36% для K^+), так и переходных металлов (0%→59% для Ag^+ ; 0%→52% для Hg^{2+}) и лантаноидов (0%→30% для Nd^{3+}). Максимум экстракции, как и в случае соединения **15б**, приходился на Ag^+ . Таким образом, введение мягкого центра (триазольный цикл) в функциональную ветвь наряду с уже имеющимися в амиде **15в** жестким карбонильным кислородом и фенильным радикалом сделало его эффективным экстрагентом для широкой линейки металлов.

Сравнивая между собой лиганды на двух полициклических матрицах можно сделать вывод, что вне зависимости от природы спейсера производные 1,1'-динафтилметана с аминным терминальными фрагментами (**11a**, **13a**, **14a**) проявляют наибольшее сродство к ионам серебра, а с фенильными группами (**11б**, **в**, **13б**, **в**, **14б**, **в**) – к катионам ртути, тогда как у резорцинаренов макси-

мум экстракции сильно зависит от используемого спейсера.

Стехиометрию комплексов катионов металлов с некоторыми из исследуемых амидов и константы их экстракции (K_{ex}) определяли графически из данных зависимости $\lg Q$ от $\lg [L]_{\text{орг}}$ (рис. 2). На графиках зависимости $\lg Q$ от $\lg [L]_{\text{орг}}$ для некоторых ионов металлов различали две области, которые характеризуются разной стехиометрией образующихся комплексов. Результаты расчетов для соединений **11б**, **12a**, **13a**, **14в**, **15a** приведены в табл. 2.

Анализ результатов показал, что тетразамещенный динафтилметан **11б** с коротким метиленовым спейсером и фенильными терминальными группами с катионами Cu^{2+} , Cd^{2+} и Yb^{3+} образует комплексы состава $L:M = 1:1$ (рис. 2a). При достаточно близких значениях степеней экстракции константа экстракции Cu^{2+} ($10^{10.5}$) была на 1.5 порядка выше, чем для Cd^{2+} ($10^{8.9}$). С ионом Hg^{2+} в изученном диапазоне концентраций стехиометрия образующихся комплексов различалась: при избытке лиганда она составляла $L:M = 3:1$ и характеризовалась высокой константой экстракции ($K_{\text{ex}} 10^{16.5}$), а в области недостатка переходила в $1:2$ с более низкой K_{ex} ($10^{7.5}$).

Введение триазольного цикла в линкер, связывающий в динафтилметане **14в** полициклический каркас с амидной группой, привело к образованию с Hg^{2+} и Yb^{3+} полилигандных комплексов составом $L:M = 2:1$ и $3:2$ соответственно, тогда как для Cu^{2+} и Cd^{2+} стехиометрия комплексов не изменялась и составляла $1:1$ (табл. 2, рис. 2г). Незменной для Cu^{2+} и Cd^{2+} осталась и эффективность их связывания с более высоким значением $K_{\text{ex}}(\text{Cu}^{2+})$ по сравнению с $K_{\text{ex}}(\text{Cd}^{2+})$.

Уменьшение количества функциональных ветвей при переходе к амиду **13a** привело к изменению состава комплекса с Yb^{3+} ($L:M = 1:1$), тогда как с другим представителем *f*-элементов Tb^{3+} фиксировали образование аналогичной с амидом **14в** полилигандной структуры состава $3:2$ (табл. 2, рис. 2в). С катионом Pb^{2+} динафтилметан **13a** образовывал комплексы состава $L:M = 2:1$ и $1:1$, а с Ag^+ – только $1:1$.

Резорцинарен **12a** связывал ионы металлов в комплексы различного состава (табл. 2, рис. 2б).

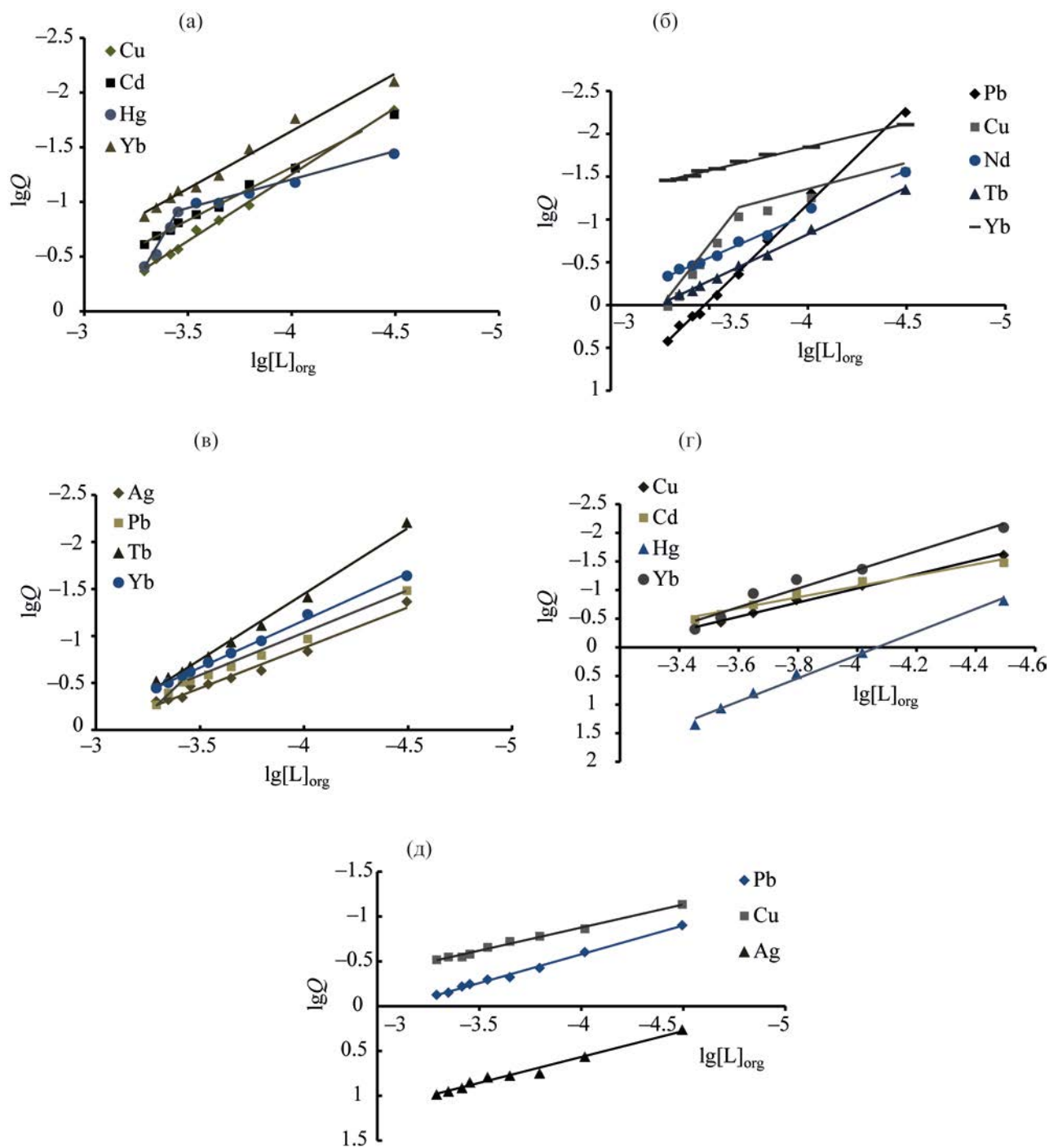


Рис. 2. Зависимость $\lg Q - \lg[L]_{\text{org}}$ для амидов **11б** (а), **12а** (б), **13а** (в), **14в** (г), **15а** (д). $[HPic] = 2.5 \times 10^{-4}$ М., $[M^{2+}] = 1 \times 10^{-2}$ М.

Катионы Pb^{2+} образовывали комплексы со стехиометрией $L:M = 2:1$, а катионы $Cu^{2+} - 3:1$ и $1:2$; для f -элементов были характерны комплексы состава $1:1$ (Nd^{3+} , Tb^{3+}) и $1:2$ (Yb^{3+}). Образование координационно-насыщенных систем с Cu^{2+} и Pb^{2+} , возможно, является одной из причин их высокой экстракции октаамидом **12a**.

Переход от амида **12a** к его триазолсодержащему аналогу **15a** привел не только к изменению эффективности экстракции, но и к изменению стехиометрии образующихся комплексов: для всех исследованных ионов наблюдали формирование структур, в которых на одну молекулу резорцинарена приходилось два катиона металла (табл. 2, рис. 2д).

По совокупности полученных данных, можно сделать вывод о том, что исследованные амиды **11b**, **12a**, **13a**, **14b**, **15a** способны к образованию с ионами металлов комплексов различного состава. Наибольшая эффективность экстракции соответствует формированию полилигандных структур с высокими значениями констант экстракции, характерных как для динафтилметанов, так и для резорцинаренов.

Таким образом, получена серия полифункционализированных производных 1,1'-динафтилметана и *rcctt*-каликс[4]резорцинарена, содержащих терминальные амидные группы и способных к акцептированию и связыванию катионов щелочных и переходных металлов. Рассмотрено влияние на эффективность экстракции структуры молекулярной платформы, ее конформационной лабильности, количества функциональных заместителей, природы терминального амидного компонента, а также природы и размера спейсеров, связывающих полициклический каркас с амидной группой. Выявлено, что увеличение числа связывающих групп не всегда приводит к росту акцепторных способностей лиганда, а введение триазольного цикла в состав электронодонорного заместителя увеличивает степень связывания переходных металлов. Продemonстрировано, что наиболее эффективными экстрагентами для Pb^{2+} и Cu^{2+} являются каликс[4]резорцинарены с N-[3-(диметиламино)пропил]ацетамидными фрагментами, для Hg^{2+} и Ag^+ – динафтилметановые лиганды и триазолилрезорцинарены с алкилфенильными терминальными заместителями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперименты с использованием микроволнового облучения проводили в реакторе CEM Discover (Focused Microwave TM Synthesis System Discover, 50–150 Вт, 2455 МГц). Спектры ЯМР 1H , ^{13}C записывали на спектрометрах Jeol ECX-400 (с рабочей частотой для ядер 1H 400.1 МГц, ^{13}C 100.5 МГц) и Bruker Avance III-500 (с рабочей частотой для ядер 1H 500.1 МГц, ^{13}C 125.8 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей или ядер углерода дейтерорастворителя ($CDCl_3$, $DMCO-d_6$). Для точного отнесения сигналов синтезированных соединений **11–15** проводили эксперименты двумерной ЯМР спектроскопии COSY, 1H – ^{13}C HSQC, 1H – ^{13}C HMBC с использованием стандартных импульсных последовательностей из библиотеки спектрометра. Масс-спектры (MALDI) регистрировали на приборе Bruker Ultraflex TOF/TOF (Bruker Daltonics GmbH), матрица – 1,8,9-тригидроксиантрацен. ИК спектры регистрировали на спектрометре NICOLETTE 380 Thermo в режиме отражения в диапазоне 4000–500 cm^{-1} на ZnSe стекле. Элементный анализ проводили на CHN анализаторе Thermo Flash EA112. Спектры УФ поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра SHIMADZU PharmaSpec UV 1700 в диапазоне длин волн от 200 до 900 нм.

Соединения **1a** [29], **16** [30], **2** [23], **3** [28], **4** [25], **5**, **6**, **8**, **9** [27], **7**, **10** [26] синтезированы по ранее опубликованным методикам.

Общая методика синтеза амидов 11–15. а. 0.03 ммоль динафилметана **3**, **8**, **9** или 0.06 ммоль резорцинарена **4**, **10** растворяли в 1–2 мл N,N-диметил-1,3-диаминопропана (для полного растворения соединения **8** получившуюся суспензию нагревали при 50°C в течение 15 мин), затем реакционную смесь выдерживали в условиях, указанных в табл. 1. Для выделения амидов **11a**, **12a**, **14a**, **15a** смесь прибавляли по каплям в 50 мл охлажденного до 0°C гексана. Осадок (**11a**, **12a** и **15a**) отфильтровывали, промывали 15 мл гексана и сушили в вакууме 6 ч при 30–35°C (1 мм рт. ст.). Продукт **14a** концентрировался в виде маслообразного слоя. Растворитель декантировали, остаток промывали гексаном (3×5 мл) и сушили в вакууме 6 ч при 30–35°C (1 мм рт. ст.).

Амид **13a** самопроизвольно выпадал в осадок из реакционной смеси; после ее разбавления 5 мл гексана, осадок отфильтровывали, промывали 15 мл гексана и сушили в вакууме 6 ч при 30–35°C (1 мм рт. ст.).

б. В ампулу микроволнового реактора к раствору 0.03 ммоль динафтилметана **3**, **8**, **9** или 0.06 ммоль резорцинарена **4**, **10** в 1 мл 1,2-дихлорбензола добавляли бензиламин или фенетиламин. Ампулу помещали в микроволновый реактор и выдерживали в условиях, указанных в табл. 1, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 10 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 15 мл гексана и сушили в вакууме в течение 6 ч при 30–35°C (1 мм рт. ст.).

2,2',7,7'-Тетра-{N-[3-(диметиламино)пропил]ацетиамидо}динафт-1-илметан (11a). Выход 91%, белый порошок, т. пл. 136–137°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 с (C=O), 3205 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.51 м (4H, CH₂CH₂CH₂, ³J_{HH} 5.9 Гц), 1.65 м (4H, CH₂CH₂CH₂, ³J_{HH} 6.5 Гц), 1.91 с (12H, NMe), 2.06 с (12H, NMe), 2.22 т (4H, CH₂N, ³J_{HH} 6.4 Гц), 2.28 т (4H, CH₂N, ³J_{HH} 6.5 Гц), 3.3 м (8H, NHCH₂, ³J_{HH} 5.9 Гц), 4.28 с (4H, OCH₂), 4.64 с (4H, OCH₂), 4.88 с (2H, CH₂), 6.94 д. д (2H, H⁶, ³J_{HH} 9.2, ³J_{HH} 2.8 Гц), 7.17 д (2H, H³, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.33 д (2H, H⁸, ³J_{HH} 2.2 Гц), 7.64 д (2H, H^{4/5}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.65 д (2H, H^{4/5}, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.76 уш. т (2H, NH, ³J_{HH} 5.5 Гц), 8.12 уш. т (2H, NH, ³J_{HH} 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 22.4 (CH₂), 25.5 (CH₂CH₂CH₂), 26.7 (CH₂CH₂CH₂), 38.4 (NHCH₂), 39.2 (NHCH₂), 45.1 (NMe), 45.3 (NMe), 58.0 (NCH₂), 58.6 (NCH₂), 67.1 (OCH₂), 70.4 (OCH₂), 103.9 (C⁸), 113.8 (C³), 116.7 (C⁶), 123.2 (C¹), 126.1 (C⁹), 128.6 (C^{4/5}), 130.4 (C^{4/5}), 134.5 (C¹⁰), 154.0 (C²), 156.1 (C⁷), 168.0 (C=O), 168.4 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 901.60 (95) [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 65.79; H 8.14; N 12.65. C₄₉H₇₂N₈O₈. Вычислено, %: C 65.31; H 8.05; N 12.43.

2,2',7,7'-Тетра-(N-бензилацетиамидо)динафт-1-илметан (11b). Выход 82%, светло-коричневый порошок, т. пл. 86–89°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1652 с (C=O), 3307 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 4.21 с (4H, OCH₂), 4.29 д (4H, CH₂Ph, ³J_{HH} 6.0 Гц), 4.33 д (4H, CH₂Ph, ³J_{HH} 6.0 Гц), 4.51 с (4H, OCH₂), 4.75 с (2H, CH₂), 6.97 уш. т (4H, NH, ³J_{HH} 5.9 Гц), 7.10 уш. с (2H, H⁶),

7.18–7.28 м (22H, H³, H-Ph), 7.37 уш. с (2H, H⁸), 7.61 д (2H, H^{4/5}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.64 д (2H, H^{4/5}, ³J_{HH} 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.2 (CH₂), 42.3 (CH₂Ph), 42.4 (CH₂Ph), 66.5 (OCH₂), 69.3 (OCH₂), 103.8 (C⁸), 113.1 (C³), 115.9 (C⁶), 122.3 (C¹), 125.6 (C⁹), 126.8 (C-Ph), 126.9 (C-Ph), 127.0 (C-Ph), 127.1 (C-Ph), 127.9 (C-Ph), 128.1 (C-Ph), 128.2 (C^{4/5}), 130.3 (C^{4/5}), 133.7 (C¹⁰), 137.2 (C-Ph), 137.4 (C-Ph), 153.2 (C²), 155.4 (C⁷), 167.5 (C=O), 167.6 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 943.45 (98) [$M + Na$]⁺, 959.47 (56) [$M + K$]⁺. Найдено, %: C 74.69; H 5.24; N 6.45. C₅₇H₅₂N₄O₈. Вычислено, %: C 74.33; H 5.69; N 6.08.

2,2',7,7'-Тетра-(N-фенетилацетиамидо)динафт-1-илметан (11в). Выход 98%, розово-коричневый порошок, т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640 с (C=O), 3314 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 2.71 м (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 8.0 Гц), 3.54 м (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 8.0 Гц), 4.19 с (4H, OCH₂), 4.62 с (6H, OCH₂, CH₂), 6.62 т (2H, NH, ³J_{HH} 5.0 Гц), 6.89 т (2H, NH, ³J_{HH} 5.0 Гц), 6.93 д. д (2H, H⁶, ³J_{HH} 8.9, ³J_{HH} 2.0 Гц), 7.04–7.07 м (12H, H-Ph), 7.12 д (2H, H³, ³J_{HH} 9.0 Гц), 7.17 м (8H, H-Ph), 7.30 д (2H, H⁸, ³J_{HH} 2.2 Гц), 7.68 д (4H, H^{4/5}, ³J_{HH} 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 21.9 (CH₂), 34.8 (NHCH₂CH₂Ph), 35.0 (NHCH₂CH₂Ph), 39.56 (NHCH₂CH₂Ph), 39.60 (NHCH₂CH₂Ph), 66.4 (OCH₂), 69.5 (OCH₂), 103.6 (C⁸), 113.2 (C³), 116.0 (C⁶), 122.4 (C¹), 125.6 (C⁹), 125.8 (C-Ph), 126.0 (C-Ph), 127.9 (C^{4/5}), 128.0 (C-Ph), 128.1 (C-Ph), 130.1 (C^{4/5}), 133.8 (C¹⁰), 137.9 (C-Ph), 138.0 (C-Ph), 153.1 (C²), 155.3 (C⁷), 167.3 (C=O), 167.8 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 999.54 (50) [$M + Na$]⁺, 1015.56 (91) [$M + K$]⁺. Найдено, %: C 74.79; H 6.14; N 5.65. C₆₁H₆₀N₄O₈. Вычислено, %: C 74.98; H 6.19; N 5.73.

2,8,14,20-Тетрадинафт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-(2-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-2-оксоэтокси)-пентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25), 3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (12a). Выход 85%, красно-оранжевый порошок, т. пл. 113–115°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1658 с (C=O), 3301 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.02 м (8H, CH₂CH₂CH₂, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.72 м (8H, CH₂CH₂CH₂, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.79 м (4H, CH₂N, ³J_{HH} 6.9 Гц), 1.85 с (24H, NMe), 1.88 м (4H, CH₂N, ³J_{HH} 5.9 Гц), 2.05 с (6H, C⁵Me), 2.20 с (24H, NMe), 2.35

с (6H, C⁵Me), 2.43 м (8H, CH₂N, ³J_{HH} 5.9 Гц), 2.95 м (8H, NHCH₂, ³J_{HH} 6.4 Гц), 3.42 м (8H, NHCH₂, ³J_{HH} 5.9 Гц), 3.80 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 3.92 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 4.12 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 4.14 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 5.23 с (2H, H^{3h}), 6.18 д (4H, H²-Naph, ³J_{HH} 7.4 Гц), 6.27 с (4H, H¹), 6.29 с (2H, H^{3v}), 6.56 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.3 Гц), 6.77 д. д (4H, H⁶-Naph, ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 7.3 Гц), 6.91 д. д (4H, H³-Naph, ³J_{HH} 7.3, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.00 д (4H, H⁵-Naph, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.09 д. д (4H, H⁷-Naph, ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.29 д (4H, H⁴-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.43 д (4H, H⁸-Naph, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.18 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.31 (C⁵Me), 10.58 (C⁵Me), 26.25 (CH₂CH₂CH₂), 26.63 (CH₂CH₂CH₂), 37.59 (NHCH₂), 38.99 (NHCH₂), 40.26 (C¹), 45.09 (NMe), 45.40 (NMe), 57.34 (CH₂N), 58.34 (CH₂N), 70.99 (OCH₂), 71.98 (OCH₂), 122.43 (C⁵-Naph), 123.50 (C⁵), 124.17 (C³-Naph), 125.22 (C⁷-Naph), 125.58 (C⁸-Naph), 125.66 (C⁶-Naph), 125.97 (C⁵), 127.65 (C⁴-Naph), 128.74 (C⁸-Naph), 129.77 (C³), 130.19 (C²), 130.27 (C³), 132.43 (C²), 133.04 (C⁹-Naph), 133.29 (C¹⁰-Naph), 136.77 (C¹-Naph), 153.51 (C⁴), 153.64 (C⁴), 167.40 (C=O), 167.57 (C=O). Масс-спектр (MALDI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 2186.89 (96) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: C 70.12; H 7.76; N 10.19. C₁₂₈H₁₆₈N₁₆O₁₆. Вычислено, %: C 70.30; H 7.74; N 10.25.

2,8,14,20-Тетрафлафт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-(2-бензиламино-2-оксоэтокси)пентацикло[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]-октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (126). Выход 87%, розовый порошок, т. пл. 117–119°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1653 с (C=O), 3300 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.72 с (6H, C⁵Me), 2.27 с (6H, C⁵Me), 3.57 д (4H, CH₂Ph, ³J_{HH} 14.6 Гц), 3.58 уш. д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц), 3.87 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 3.96 д. д (4H, CH₂Ph, ²J_{HH} 14.7, ³J_{HH} 6.4 Гц), 4.11 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.7 Гц), 4.29 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.6 Гц), 4.37 д. д (8H, CH₂Ph, ²J_{HH} 15.1, ³J_{HH} 6.0 Гц), 5.13 с (2H, H^{3h}), 6.07 с (2H, H^{3v}), 6.13 т (4H, NH, ³J_{HH} 6.0 Гц), 6.18 д (H, H²-Naph, ³J_{HH} 8.3 Гц), 6.20 с (4H, H¹), 6.79 м (8H, NH, H-Ph), 6.85 д. д (4H, H⁶-Naph, ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 7.3 Гц), 6.96–7.21 м (48H, H^{3,4,7}-Naph, H-Ph), 7.34 д (4H, H⁵-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.49 д (4H, H⁸-Naph, ³J_{HH} 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.37 (C⁵Me), 10.58 (C⁵Me), 40.64 (C¹), 42.48 (CH₂Ph), 42.61 (CH₂Ph),

42.91 (CH₂Ph), 70.90 (OCH₂), 71.56 (OCH₂), 122.33 (C³-Naph), 124.10 (C⁶-Naph), 125.38 (C⁵), 125.65 (C^{7,5}-Naph), 125.73 (C²-Naph), 126.01 (C⁴-Naph), 126.16 (C⁵), 127.40 (C-Ph), 127.59 (C-Ph), 127.82 (C-Ph), 128.59 (C⁸-Naph, C-Ph), 129.41 (C³), 130.14 (C²), 130.19 (C³), 130.62 (C-Ph), 132.39 (C²), 133.15 (C⁹-Naph), 133.27 (C¹⁰-Naph), 136.21 (C¹-Naph), 137.39 (C-Ph), 137.59 (C-Ph), 153.00 (C⁴), 153.27 (C⁴), 167.17 (C=O), 167.62 (C=O). Масс-спектр (MALDI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 2226.51 (20) [*M* + *H*]⁺, 2249.89 (85) [*M* + *Na*]⁺. Найдено, %: C 77.68; H 5.79; N 5.03. C₁₄₄H₁₂₈N₈O₁₆. Вычислено, %: C 77.75; H 5.83; N 4.96.

2,8,14,20-Тетрафлафт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-(2-фенетиламино-2-оксоэтокси)пентацикло[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]-октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (12в). Выход 93%, розовый порошок, т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1657 с (C=O), 3279 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.91 с (6H, C⁵Me), 2.16 м (4H, NHCH₂CH₂Ph), 2.19 с (6H, C⁵Me), 2.71 м (4H, NHCH₂CH₂Ph), 2.83 м (8H, NHCH₂CH₂Ph), 3.06 м (4H, NHCH₂CH₂Ph), 3.39 м (4H, NHCH₂CH₂Ph), 3.53 м (8H, NHCH₂CH₂Ph), 3.76 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 3.90 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 4.00 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 4.16 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 14.2 Гц), 5.18 с (2H, H^{3h}), 5.95 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.7 Гц), 6.16 д (4H, H²-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 6.20 с (6H, H¹, H^{3v}), 6.74 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.7 Гц), 6.84 м (12H, H³-Naph, H-Ph), 6.91 д. д (4H, H⁶-Naph, ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.01 д (4H, H⁴-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.12–7.27 м (36H, H⁷-Naph, H-Ph), 7.37 д (4H, H⁵-Naph, ³J_{HH} 7.8 Гц), 7.49 д (4H, H⁸-Naph, ³J_{HH} 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 10.36 (C⁵Me), 10.58 (C⁵Me), 34.35 (NHCH₂CH₂Ph), 35.54 (NHCH₂CH₂Ph), 35.69 (NHCH₂CH₂Ph), 39.89 (NHCH₂CH₂Ph), 40.13 (C¹), 40.36 (NHCH₂CH₂Ph), 40.49 (NHCH₂CH₂Ph), 70.99 (OCH₂), 71.67 (OCH₂), 122.39 (C⁴-Naph), 124.13 (C⁶-Naph), 125.58 (C²-Naph), 126.01 (C³-Naph), 126.42 (C⁵), 126.58 (C⁵), 126.72 (C⁷-Naph), 127.92 (C⁵-Naph), 128.49 (C-Ph), 128.55 (C-Ph), 128.69 (C-Ph), 128.75 (C-Ph), 128.83 (C-Ph), 129.04 (C⁸-Naph), 130.17 (C³), 130.22 (C³), 132.42 (C²), 133.08 (C²), 133.31 (C⁹-Naph), 136.43 (C¹⁰-Naph), 138.47 (C-Ph), 138.61 (C-Ph), 138.69 (C¹-Naph), 153.24 (C⁴), 153.31 (C⁴), 167.41 (C=O), 167.67 (C=O). Масс-спектр (MALDI), *m/z* (*I*_{отн.}, %):

2338.84 (20) $[M + H]^+$, 2359.85 (90) $[M + Na]^+$. Найдено, %: C 78.13; H 6.23; N 4.74. $C_{152}H_{144}N_8O_{16}$. Вычислено, %: C 78.06; H 6.21; N 4.79.

2,2'-Ди-[(1-{N-[3-(диметиламино)пропил]-ацетиамидо}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]динафт-1-илметан (13a). Выход 79%, зеленый порошок, т. пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1459 ν (N=N), 1698 ν (C=O), 3228 ν (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.54 уш. с (4H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.97 с (12H, NMe), 2.26 уш. с (4H, $NHCH_2$), 3.32 уш. с (4H, CH_2N), 4.79 с (2H, CH_2), 4.82 с (4H, OCH_2), 5.02 с [4H, $NCH_2C(O)$], 6.51 с (2H, H^5 -триазол), 7.32 уш. м (6H, $H^{3,6,7}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.69 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.75 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.99 уш. с (2H, NH), 8.19 д (2H, H^8 , $^3J_{HH}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 23.0 (CH_2), 24.7 ($CH_2CH_2CH_2$), 40.6 (CH_2N), 45.2 (NMe), 53.1 [$NCH_2C(O)$], 59.2 ($NHCH_2$), 62.8 (OCH_2), 115.0 (C^3), 123.6 (C^8), 124.1 (C^5 -триазол), 124.4 ($C^{6,1}$), 126.2 (C^7), 127.9 ($C^{4/5}$), 128.5 ($C^{4/5}$), 129.7 (C^9), 133.8 (C^{10}), 144.4 (C^4 -триазол), 153.3 (C^2), 165.2 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 747.44 (88) $[M + H]^+$, 809.39 (57) $[M - H + Cu]^+$. Найдено, %: C 65.93; H 6.43; N 18.67. $C_{41}H_{50}N_{10}O_4$. Вычислено, %: C 65.95; H 6.75; N 18.75.

2,2'-Ди-{[1-(N-бензилацетиамидо)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метокси}динафт-1-илметан (13b). Выход 94%, светло-коричневый порошок, т. пл. 124–126°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1446 ν (N=N), 1659 ν (C=O), 3251 ν (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 4.37 д (4H, CH_2Ph , $^3J_{HH}$ 4.7 Гц), 4.80 с (2H, CH_2), 4.82 с (4H, OCH_2), 4.95 с [4H, $NCH_2C(O)$], 6.57 с (2H, H^5 -триазол), 6.57 с (2H, NH), 7.19–7.38 уш. м (16H, $H^{3,6,7}$, H-Ph), 7.67 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.6 Гц), 7.76 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.19 д (2H, H^8 , $^3J_{HH}$ 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.4 (CH_2), 43.1 (CH_2Ph), 52.4 [$NCH_2C(O)$], 61.8 (OCH_2), 114.7 (C^3), 123.1 ($C^{6/7}$), 123.8 (C^8), 124.0 (C^5 -триазол), 125.6 ($C^{6/7}$), 126.8 (C^1), 127.1 (C-Ph), 127.2 (C-Ph), 127.8 ($C^{4/5}$), 128.4 ($C^{4/5}$, C-Ph), 130.0 (C^9), 133.1 (C^{10}), 136.8 (C-Ph), 144.5 (C^4 -триазол), 152.7 (C^2), 164.4 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 758.24 (35) $[M + H]^+$, 795.27 (75) $[M + K]^+$. Найдено, %: C 71.73; H 5.43; N 14.67. $C_{45}H_{40}N_8O_4$. Вычислено, %: C 71.41; H 5.33; N 14.81.

2,2'-Ди-{[1-(N-фенетилацетиамидо)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метокси}динафт-1-илметан (13v). Выход 98%, порошок светло-коричневого цвета, т. пл. 138–140°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1451 ν (N=N), 1663 ν (C=O), 3262 ν (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 2.75 т (4H, $NHCH_2CH_2Ph$, $^3J_{HH}$ 6.8 Гц), 3.46 м (4H, $NHCH_2CH_2Ph$, $^3J_{HH}$ 6.0 Гц), 4.77 с [4H, $NCH_2C(O)$], 4.83 с (2H, CH_2), 5.02 с (4H, OCH_2), 6.29 с (2H, NH), 6.53 с (2H, H^5 -триазол), 7.08 д (4H, H-Ph), 7.21–7.37 м (12H, $H^{3,6,7}$, H-Ph), 7.70 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.77 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 8.20 д (2H, H^8 , $^3J_{HH}$ 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 22.4 (CH_2), 34.8 ($NHCH_2CH_2Ph$), 40.4 ($NHCH_2CH_2Ph$), 52.4 [$NCH_2C(O)$], 62.1 (OCH_2), 114.6 (C^3), 123.1 (C^6), 123.8 (C^8), 124.0 (C^5 -триазол), 125.6 (C^7), 126.1 (C-Ph), 127.2 (C^1), 127.8 ($C^{4/5}$), 128.1 (C-Ph), 128.12 ($C^{4/5}$, C-Ph), 129.1 (C^9), 133.1 (C^{10}), 137.7 (C-Ph), 144.1 (C^4 -триазол), 152.7 (C^2), 164.4 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 785.38 (87) $[M + H]^+$, 846.97 (45) $[M - H + Cu]^+$. Найдено, %: C 71.93; H 5.43; N 14.57. $C_{47}H_{44}N_8O_4$. Вычислено, %: C 71.92; H 5.65; N 14.28.

2,2',7,7'-Тетра-(1-{N-[3-(диметиламино)пропилацетиамидо]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метокси}динафт-1-илметан (14a). Выход 85%, зеленый порошок, т. пл. 114–115°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1448 ν (N=N), 1666 ν (C=O), 3209 ν (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д.: 1.51 м (8H, $CH_2CH_2CH_2$, $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 2.03 с (12H, NMe), 2.06 с (12H, NMe), 2.17 м (8H, CH_2N , $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 3.07 м (8H, $NHCH_2$, $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 4.77 с (2H, CH_2), 4.86 с (4H, OCH_2), 5.03 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.05 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.34 с (4H, OCH_2), 6.84 д (2H, H^6 , $^3J_{HH}$ 8.2 Гц), 7.48 д (2H, H^3 , $^3J_{HH}$ 9.2 Гц), 7.49 с (2H, H^8), 7.66 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 9.2 Гц), 7.73 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 8.07 с (2H, H^5 -триазол), 8.18 с (2H, H^5 -триазол), 8.30 уш. т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц), 8.35 уш. т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ_C , м. д.: 21.7 (CH_2), 27.3 ($CH_2CH_2CH_2$), 37.8 (CH_2N), 45.7 (NMe), 52.2 [$NCH_2C(O)$], 57.1 ($NHCH_2$), 57.2 ($NHCH_2$), 61.3 (OCH_2), 63.6 (OCH_2), 103.9 (C^8), 113.1 (C^3), 116.6 (C^6), 122.4 (C^1), 125.4 (C^9), 126.5 (C^5 -триазол), 128.5 ($C^{4/5}$), 130.5 ($C^{4/5}$ -Naph), 134.7 (C^{10} -Naph), 142.6 (C^4 -триазол), 143.1 (C^4 -триазол), 154.1 (C^2), 156.7 (C^7), 165.7 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 1226.59 (90) $[M + H]^+$. Най-

дено, %: С 59.89; Н 7.14; N 22.65. $C_{61}H_{84}N_{20}O_8$. Вычислено, %: С 59.79; Н 6.91; N 22.86.

2,2',7,7'-Тетра-[1-(N-бензилацетиамидо-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]динафт-1-илметан (14б). Выход 61%, темно-коричневый порошок, т. пл. 132–134°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1484 ср (N=N), 1673 с (C=O), 3261 сл (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 4.32 д (4H, $\underline{CH_2}Ph$, $^3J_{HH}$ 5.4 Гц), 4.34 д (4H, $\underline{CH_2}Ph$, $^3J_{HH}$ 5.4 Гц), 4.83 с (2H, CH_2), 4.92 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.18 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.19 с (4H, OCH_2), 5.39 с (4H, OCH_2), 6.86 д (2H, H^6 , $^3J_{HH}$ 8.5 Гц), 7.24–7.36 м (20H, H-Ph), 7.53 д (2H, H^3 , $^3J_{HH}$ 8.8 Гц), 7.56 с (2H, H^8), 7.70 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.77 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 9.1 Гц), 8.13 с (2H, H^5 -триазол), 8.24 с (2H, H^5 -триазол), 8.84 уш. т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.1 Гц), 8.89 уш. т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_C , м. д.: 21.2 (CH_2), 42.3 ($\underline{CH_2}Ph$), 42.4 ($\underline{CH_2}Ph$), 51.6 [$NCH_2C(O)$], 60.8 (OCH_2), 63.0 (OCH_2), 103.4 (C^8), 112.6 (C^3), 116.0 (C^6), 121.9 (C^1), 124.8 (C^9), 125.8 (C^5 -триазол), 125.9 (C^5 -триазол), 126.9 (C-Ph), 127.0 (C-Ph), 127.31 (C-Ph), 127.34 (C-Ph), 128.2 (C-Ph), 128.3 (C-Ph), 128.7 ($C^{4/5}$), 130.6 ($C^{4/5}$), 134.2 (C^{10}), 138.6 (C-Ph), 138.7 (C-Ph), 142.1 (C^4 -триазол), 142.6 (C^4 -триазол), 154.1 (C^2), 156.1 (C^7), 165.4 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 1241.58 (83) [$M + H$] $^+$, 1280.55 (45) [$M + K$] $^+$. Найдено, %: С 59.89; Н 7.14; N 22.65. $C_{61}H_{84}N_{20}O_8$. Вычислено, %: С 59.79; Н 6.91; N 22.86.

2,2',7,7'-Тетра-[1-(N-фенетилацетиамидо-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси]динафт-1-илметан (14в). Выход 78%, коричневый порошок, т. пл. 139–142°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1457 ср (N=N), 1665 с (C=O), 3259 сл (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСO- d_6), δ , м. д.: 2.73 м (8H, $NHCH_2\underline{CH_2}Ph$, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 3.34 м (8H, $NHCH_2CH_2Ph$, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 4.82 с (2H, CH_2), 4.91 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.07 с [4H, $NCH_2C(O)$], 5.08 с (4H, OCH_2), 5.39 с (4H, OCH_2), 6.90 д (2H, H^6 , $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 7.16–7.31 м (20H, H-Ph) 7.53 д (2H, H^3 -Naph, $^3J_{HH}$ 9.1 Гц), 7.55 с (2H, H^8 -Naph), 7.70 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.70 д (2H, $H^{4/5}$, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 8.07 с (2H, H^5 -триазол), 8.17 с (2H, H^5 -триазол), 8.43 т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.4 Гц), 8.48 т (2H, NH, $^3J_{HH}$ 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO- d_6), δ_C , м. д.: 21.2 (CH_2), 34.81 ($NHCH_2\underline{CH_2}Ph$), 34.83 ($NHCH_2\underline{CH_2}Ph$), 40.3 ($NHCH_2CH_2Ph$), 40.4 ($NHCH_2CH_2Ph$), 51.6 [$NCH_2C(O)$], 60.8 (OCH_2), 63.0 (OCH_2), 103.4 (C^8), 112.6 (C^3), 116.0 (C^6), 121.8

(C^1), 124.1 (C^9), 125.7 (C^5 -триазол), 125.8 (C^5 -триазол), 126.0 (C-Ph), 126.1 (C-Ph), 128.0 ($C^{4/5}$), 128.2 (C-Ph), 128.3 (C-Ph), 128.5 (C-Ph), 128.6 (C-Ph), 129.9 ($C^{4/5}$), 134.2 (C^{10}), 139.0 (C-Ph), 139.1 (C-Ph), 142.0 (C^4 -триазол), 142.6 (C^4 -триазол), 153.5 (C^2), 156.1 (C^7), 165.20 (C=O), 165.22 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{отн}$, %): 1226.61 (73) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 59.89; Н 7.14; N 22.65. $C_{61}H_{84}N_{20}O_8$. Вычислено, %: С 59.79; Н 6.91; N 22.86.

2,8,14,20-Тетранафт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-[1-(2-{[3-(диметиламино)пропил]амино}-2-оксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметокси]пентацкло[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (15а). Выход 96%, зеленовато-серый порошок, т. пл. 142–143°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1463 ср (N=N), 1668 с (C=O), 3219 ср (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.45 м (8H, $CH_2CH_2CH_2$, $^3J_{HH}$ 5.5, $^3J_{HH}$ 6.4 Гц), 1.54 м (8H, $CH_2CH_2CH_2$, $^3J_{HH}$ 5.5 Гц), 1.79 с (24H, NMe), 2.02 с (24H, NMe), 2.11 с (6H, C^5Me), 2.15 м (8H, CH_2N , $^3J_{HH}$ 5.7 Гц), 2.24 м (8H, CH_2N , $^3J_{HH}$ 5.7 Гц), 2.52 с (6H, C^5Me), 3.21 м (8H, $NHCH_2$, $^3J_{HH}$ 4.5 Гц), 3.27 м (8H, $NHCH_2$, $^3J_{HH}$ 4.5 Гц), 3.88 д (4H, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 11.0 Гц), 4.43 д [4H, $NCH_2C(O)$, $^2J_{HH}$ 16.1 Гц], 4.56 м [8H, $NCH_2C(O)$, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 10.1, $^2J_{HH}$ 18.3 Гц], 4.78 д (4H, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 11.4 Гц), 4.91 уш. с [8H, $NCH_2C(O)$], 5.02 д (4H, OCH_2 , $^2J_{HH}$ 11.5 Гц), 5.28 с (2H, H^{3h}), 5.94 с (4H, H^5 -триазол), 6.34 с (4H, H^1), 6.36 д (4H, H^2 -Naph, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 6.39 с (2H, H^{3v}), 6.77 д. д (4H, H^6 -Naph, $^3J_{HH}$ 7.7, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 6.84 д. д (4H, H^3 -Naph, $^3J_{HH}$ 7.7, $^3J_{HH}$ 7.4 Гц), 6.92 д (4H, H^4 -Naph, $^3J_{HH}$ 8.7 Гц), 7.08 д. д (4H, H^7 -Naph, $^3J_{HH}$ 7.3, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц), 7.27 д (4H, H^5 -Naph, $^3J_{HH}$ 8.2 Гц), 7.41 д (4H, H^8 -Naph, $^3J_{HH}$ 8.3 Гц), 7.78 уш. с (4H, NH), 7.98 с (4H, H^5 -триазол), 8.09 уш. с (4H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 10.92 (C^5Me), 11.41 (C^5Me), 24.96 ($CH_2CH_2CH_2$), 25.23 ($CH_2CH_2CH_2$), 40.23 ($NHCH_2$), 40.65 (C^1), 45.09 (NMe), 45.29 (NMe), 52.63 [$NCH_2C(O)$], 53.00 [$NCH_2C(O)$], 58.83 (CH_2N), 65.19 (OCH_2), 66.28 (OCH_2), 123.44 (C^4 -Naph), 124.42 (C^3 -Naph, C^5 -триазол), 124.58 (C^5), 125.26 (C^7 -Naph), 125.39 (C^6 -Naph, C^5), 125.47 (C^5 -триазол), 126.24 (C^2 -Naph), 126.98 (C^5 -Naph), 128.44 (C^8 -Naph), 129.97 (C^3), 130.26 (C^3), 130.59 (C^2), 132.03 (C^2), 133.04 (C^9 -Naph), 133.19 (C^{10} -Naph), 138.90 (C^1 -Naph), 143.73 (C^4 -триазол), 144.44 (C^4 -триазол), 153.60

(C⁴), 154.59 (C⁴), 165.14 (C=O), 165.23 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 2835.04 (62) $[M + H]^+$. Найдено, %: C 64.31; H 6.86; N 19.75. C₁₅₂H₁₉₂N₄₀O₁₆. Вычислено, %: C 64.39; H 6.83; N 19.76.

2,8,14,20-Тетраффт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-[1-(2-бензил-амино-2-оксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметокси]пентацикло[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен (156). Выход 76%, бордовый порошок, т. пл. 129–130°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1460 ср (N=N), 1664 с (C=O), 3279 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.15 с (6H, C⁵Me), 2.52 с (6H, C⁵Me), 4.23 м (20H, OCH₂, CH₂Ph), 4.53 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 10.1 Гц), 4.75 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 9.2 Гц), 4.80 д (4H, NCH₂C(O), ²J_{HH} 16.0 Гц), 4.89 д (4H, NCH₂C(O), ²J_{HH} 16.0 Гц), 4.93 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 9.2 Гц), 5.10 уш. с [8H, NCH₂C(O)], 5.34 с (2H, H^{3h}), 6.38 д (4H, H²-Naph, ³J_{HH} 6.4 Гц), 6.56 с (2H, H^{3v}), 6.61 с (4H, H¹), 6.83 м (8H, H^{3,6}-Naph, ³J_{HH} 7.8, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.03 д. д (4H, H⁷-Naph, ³J_{HH} 6.9, ³J_{HH} 6.8 Гц), 7.13–7.30 м (52H, H-Ph, H^{4,5}-Naph, H⁵-триазол), 7.42 д (4H, H⁸-Naph, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.08 с (4H, H⁵-триазол), 8.68 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.5 Гц), 8.77 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 11.14 (C⁵Me), 11.72 (C⁵Me), 40.24 (C¹), 42.84 (NHCH₂Ph), 42.92 (NHCH₂Ph), 51.87 [NCH₂C(O)], 52.17 [NCH₂C(O)], 65.97 (OCH₂), 66.50 (OCH₂), 123.11 (C⁴-Naph), 124.15 (C⁶-Naph), 124.88 (C⁵), 125.33 (C⁷-Naph), 125.65 (C³-Naph, C⁵), 125.73 (C⁵-триазол), 126.06 (C²-Naph), 126.32 (C⁵-триазол), 127.33 (C⁵-Naph), 127.52 (C-Ph), 127.93 (C-Ph), 128.51 (C⁸-Naph), 128.87 (C-Ph), 129.40 (C-Ph), 129.78 (C³), 130.21 (C³), 130.59 (C²), 131.26 (C-Ph), 132.15 (C²), 133.22 (C⁹-Naph), 133.59 (C¹⁰-Naph), 138.86 (C¹-Naph), 139.18 (C-Ph), 143.03 (C⁴-триазол), 143.37 (C⁴-триазол), 154.36 (C⁴), 154.92 (C⁴), 165.69 (C=O), 165.86 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 2876.66 (30) $[M + H]^+$, 2937.79 (91) $[M - H + Cu]^+$. Найдено, %: C 70.25; H 5.28; N 15.47. C₁₆₈H₁₅₂N₃₂O₁₆. Вычислено, %: C 70.18; H 5.33; N 15.59.

2,8,14,20-Тетраффт-1-ил-5,11,17,23-тетраметил-4,6,10,12,16,18,22,24-октакис-[1-(2-фенетил-амино-2-оксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-илметокси]пентацикло[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-до-

декаен (15в). Выход 87%, бордовый порошок, т. пл. 101–102°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1453 ср (N=N), 1661 с (C=O), 3287 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.15 с (6H, C⁵Me), 2.52 с (6H, C⁵Me), 2.64 т (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 7.3 Гц), 2.67 т (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 7.4 Гц), 3.21 м (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 7.3, ³J_{HH} 6.4 Гц), 3.25 м (8H, NHCH₂CH₂Ph, ³J_{HH} 7.7, ³J_{HH} 6.4 Гц), 4.25 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 11.0 Гц), 4.52 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 11.0 Гц), 4.70 д [4H, NCH₂C(O), ²J_{HH} 16.0 Гц], 4.73 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 11.0 Гц), 4.78 д [4H, NCH₂C(O), ²J_{HH} 16.0 Гц], 4.92 д (4H, OCH₂, ²J_{HH} 10.5 Гц), 5.00 уш. с [8H, NCH₂C(O)], 5.33 с (2H, H^{3h}), 6.38 д (4H, H²-Naph, ³J_{HH} 6.9 Гц), 6.55 с (2H, H^{3v}), 6.61 с (4H, H¹), 6.82 м (8H, H^{3,6}-Naph, ³J_{HH} 7.7 Гц), 7.03 д. д (4H, H⁷-Naph, ³J_{HH} 7.3, ³J_{HH} 7.3 Гц), 7.12–7.22 м (48H, H⁴-Naph, H-Ph, H⁵-триазол), 7.31 д (4H, H⁵-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 7.44 д (4H, H⁸-Naph, ³J_{HH} 8.2 Гц), 8.04 с (4H, H⁵-триазол), 8.28 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.5 Гц), 8.38 т (4H, NH, ³J_{HH} 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 11.14 (C⁵Me), 11.74 (C⁵Me), 35.37 (NHCH₂CH₂Ph), 40.13 (C¹), 40.87 (NHCH₂CH₂Ph), 40.94 (NHCH₂CH₂Ph), 51.89 [NCH₂C(O)], 52.19 [NCH₂C(O)], 65.96 (OCH₂), 66.53 (OCH₂), 123.09 (C⁴-Naph), 124.17 (C⁶-Naph), 124.87 (C⁵), 125.34 (C⁷-Naph), 125.57 (C⁵-триазол), 125.72 (C³-Naph, C⁵), 126.05 (C²-Naph), 126.23 (C⁵-триазол), 126.66 (C-Ph), 126.69 (C-Ph), 127.28 (C⁵-Naph), 128.74 (C⁸-Naph), 128.86 (C-Ph), 129.14 (C-Ph), 129.75 (C³), 130.11 (C³), 130.59 (C²), 132.15 (C²), 133.23 (C⁹-Naph), 133.58 (C¹⁰-Naph), 138.87 (C¹-Naph), 139.65 (C-Ph), 143.01 (C⁴-триазол), 143.36 (C⁴-триазол), 154.35 (C⁴), 154.92 (C⁴), 165.53 (C=O), 165.71 (C=O). Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 3049.33 (89) $[M - H + Cu]^+$. Найдено, %: C 70.80; H 5.65; N 14.97. C₁₇₆H₁₆₈N₃₂O₁₆. Вычислено, %: C 70.76; H 5.67; N 15.00.

Методики проведения экстракции, определения стехиометрии образующихся комплексов и констант экстракции. Для проведения пикратного метода жидкостной экстракции катионов металлов из водной фазы в органическую использовали хлороформ марки ХЧ. В экстракции использовали соли металлов: LiNO₃, KNO₃, Pb(NO₃)₂, Cu(NO₃)₂·3H₂O, AgNO₃, Cd(NO₃)₂·4H₂O, Hg(NO₃)₂·H₂O, Nd(NO₃)₃·6H₂O, Tb(NO₃)₃·5H₂O, Yb(NO₃)₃·5H₂O марки ХЧ, пикриновую кислоту (HPic) марки ХЧ. Пикраты металлов получали

сливанием водных растворов пикриновой кислоты и растворов предварительно оттитрованных нитратов металлов.

Методика проведения экстракции. Водные растворы пикратов (5 мл, до pH 6 доведены буфером ТРИС), содержащие избыток металла, и растворы исследуемых соединений **3, 4, 9, 10, 11–15** в CHCl_3 (5 мл) перемешивали 60 мин при комнатной температуре и выдерживали 15 мин для разделения фаз. Начальные концентрации лиганда в органической фазе, солей металлов и пикрата в водной фазе составляли $[L]_0 = 2.5 \times 10^{-4}$ М., $[M^{z+}]_0 = 1 \times 10^{-2}$ М., $[\text{HPic}]_0 = 2.5 \times 10^{-4}$ М. соответственно. После экстракции концентрацию металла в водной фазе определяли спектрофотометрически по интенсивности пика поглощения пикрат-аниона при 355 нм. Степень экстракции (%) вычисляли по формуле (3).

$$E = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100, \quad (3)$$

где A_0 и A_1 – значения оптической плотности водной фазы до и после экстракции соответственно.

Методика определения стехиометрии. Константы экстракции (K_{ex}) [формула (2)] и стехиометрии экстрагируемых комплексов определяли графически из данных зависимости $\lg Q$ от $\lg [L]_{\text{орг}}$, где $[\alpha/(z(1 - \alpha^2))] = Q$, по описанной ранее методике [11–14], используя фиксированные концентрации пикриновой кислоты $[\text{HPic}] = 2.5 \times 10^{-4}$ М., ионов металла $[M^{z+}] = 1 \times 10^{-2}$ М. и варьировании концентрации лиганда $[L] = 5 \times 10^{-4} - 4 \times 10^{-3}$ М.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушко Валентина Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2452-9414>

Серкова Ольга Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4018-9341>

Масленникова Вера Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6812-8885>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Briffa J., Sinagra E., Blundell R. // *Heliyon*. 2020. Vol. 6. P. e04691. doi 10.1016/j.heliyon.2020.e04691
2. Mukherjee A.G., Wanjaru U.R., Renu K., Vellingiri B., Gopalakrishnan A.V. // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2022. Vol. 92. P. 103859. doi 10.1016/j.etap.2022.103859
3. Leoncini A., Huskens J., Verboom W. // *Chem. Soc. Rev.* 2017. Vol. 46. P. 7229. doi 10.1039/C7CS00574A
4. Konczyk J., Nowik-Zajac A., Kozłowski C.A. // *Separ. Sci. Technol.* 2016. Vol. 51. P. 2394. doi 10.1080/01496395.2016.1209219
5. Pinalli R., Pedrini A., Dalcanele E. // *Chem. Soc. Rev.* 2018. Vol. 47. P. 7006. doi 10.1039/C8CS00271A
6. Werner E.J., Biros S.M. // *Org. Chem. Front.* 2019. Vol. 6. P. 2067. doi 10.1039/c9qo00242a
7. Ansari S.A., Mohapatra P.K. // *J. Chrom. (A)*. 2017. Vol. 1499. P. 1. doi 10.1016/j.chroma.2017.03.035
8. Chen L., Wang Y., Wan Y., Cai Y., Xiong Y., Fan Z., Conradson S.D., Fud H., Yuan L., Feng W. // *Chem. Engin. J.* 2020. Vol. 387. P. 124087. doi 10.1016/j.cej.2020.124087
9. Fang Y., Deng Y., Dehaen W. // *Coord. Chem. Rev.* 2020. Vol. 415. P. 213313. doi 10.1016/j.ccr.2020.213313
10. Baldini L., Sansone F., Casnati A. *Cation Complexation by Calixarenes. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Elsevier, 2013. doi 10.1016/B978-0-12-409547-2.05616-X
11. Podyachev S.N., Sudakova S.N., Syakaev V.V., Galiev A.K., Shagidullin R.R., Kononov A.I. // *Supramol. Chem.* 2008. Vol. 20. N 5. P. 479. doi 10.1080/10610270701377087
12. Podyachev S.N., Burmakina N.E., Syakaev V.V., Sudakova S.N., Habicher W.D., Kononov A.I. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2011. Vol. 71. P. 161. doi 10.1007/s10847-010-9920-3
13. Podyachev S.N., Kashapova N.E., Syakaev V.V., Sudakova S.N., Zainullina R.R., Gruner M., Habicher W.D., Barsukova T.A., Yang F., Kononov A.I. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2014. Vol. 78. P. 371. doi 10.1007/s10847-013-0307-0
14. Podyachev S.N., Burmakina N.E., Syakaev V.V., Sudakova S.N., Shagidullin R.R., Kononov A.I. // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. N 1. P. 408. doi 10.1016/j.tet.2008.10.008
15. Jain V.K., Pillai S.G., Pandya R.A., Agrawal Y.K., Shrivastav P.S. // *Talanta*. 2005. Vol. 65. N 2. P. 466. doi 10.1016/j.talanta.2004.06.033
16. Серкова О.С., Камкина А.В., Торопыгин И.Ю., Масленникова В.И. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 8. С. 1262. doi 10.31857/S0044460X20080144;

- Serkova O.S., Kamkina A.V., Toropygin I.Yu., Maslennikova V.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1466. doi 10.1134/S1070363220080137
17. *Wehbie M., Arrachart G., Arrambide Cruz C., Karamé I., Ghannam L., Pellet-Rostaing S.* // Sep. Pur. Tech. 2017. Vol. 187. P. 311. doi 10.1016/j.seppur.2017.06.062
 18. *Wang Y.-W., Shi Y.-T., Peng Y., Zhang A.-J., Ma T.-H., Dou W., Zheng J.-R.* // Spectr. Acta (A). 2009. Vol. 72. P. 322. doi 10.1016/j.saa.2008.09.013
 19. *Leydier A., Lecerclé D., Pellet-Rostaing S., Favre-Reguillon A., Taran F., Lemaire M.* // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. P. 3973. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.075
 20. *Baghel G.S., Chinta J.P., Rao C.P.* // New J. Chem. 2012. Vol. 36. P. 2397. doi 10.1039/C2NJ40409E
 21. *Баталова Т.А., Расадкина Е.Н., Васянина Л.К., Бельский В.К., Нифантьев Э.Е.* // ЖОХ. 1997. Т. 67. С. 1497; *Batalova T.A., Rasadkina E.N., Vasyanina L.K., Belsky V.K., Nifantsev E.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 1997. Vol. 67. P. 1406.
 22. *Maslennikova V.I., Sotova T.Yu., Vasyanina L.K., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu., Adamson S.O., Dementyev A.I., Habicher W.D., Nifantsev E.E.* // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. P. 4162. doi 10.1016/j.tet.2007.02.095
 23. *Sakhii P., Neda I., Freytag M., Thönnessen H., Jones P.G., Schmutzler R.* // Z. anorg. allg. Chem. 2000. Vol. 626. P. 1246. doi 10.1002/(SICI)1521-3749(200005)626:5<1246::AIDZAAC1246>3.0.CO;2-F
 24. *Maslennikova V.I., Serkova O.S., Guzeeva T.V., Lysenko K.A., Levina I.I., Glushko V.V., Nifantsev E.E.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2011. Vol. 186. P. 1755. doi 10.1080/10426507.2010.531489
 25. *Serkova O.S., Glushko V.V., Egorova M.A., Maslennikova V.I.* // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. P. 2586. doi 10.1016/j.tetlet.2018.05.062
 26. *Glushko V.V., Serkova O.S., Maslennikova V.I.* // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. 151418. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151418
 27. *Serkova O.S., Glushko V.V., Toropygin I.Y., Maslennikova V.I.* // Chem. Select. 2020. Vol. 5. P. 12168. doi 10.1002/slct.202003503
 28. *Serkova O.S., Glushko V.V., Toropygin I.Yu., Maslennikova V.I.* // Tetrahedron. 2022. Vol. 117–118. 132834. doi 10.1016/j.tet.2022.132834
 29. *Wolff W.* // Chem. Ber. 1893. Vol. 26. P. 85. doi 10.1002/cber.18930260118
 30. *Kallmayer H.-J., Schroeder-Mann St.* // Sci. Pharm. 1998. Vol. 66. P. 1.

Synthesis and Extraction Ability of Amide Derivatives of Calix[4]resorcinarene and 1,1'-Dinaphthylmethane toward Metal Cations

V. V. Glushko^a, O. S. Serkova^{* a}, A. V. Kamkina^a, S. A. Isaeva^a,
I. Yu. Toropygin^b, and V. I. Maslennikova^a

^a Institute of Biology and Chemistry, Moscow Pedagogical State University, Moscow, 129164 Russia

^b Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, 119121 Russia

e-mail: os.serkova@mpgu.su

Received December 22, 2022; revised March 6, 2023; accepted March 10, 2023

Aminolysis of ester derivatives of 1,1'-dinaphthylmethane and *rac*-calix[4]resorcinarene afforded a series of ligands, which differ in molecular platform structure, the number of electron-donating sites, the nature of terminal amide component, the nature and size of the spacers connecting the polycyclic core with amide group. Using liquid extraction method, the effect of ligand structural features on its ability to recognize and bind *s*-, *p*-, *d*-, *f*-metal cations was investigated, and the stoichiometry of formed complexes was calculated.

Keywords: 1,1'-dinaphthylmethanes, calix[4]resorcinarenes, amides, receptor systems, liquid extraction, metal cations

МЕТАЛЛОНОКОМПОЗИТЫ СЕРЕБРА НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА 1-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА С МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

© 2023 г. А. С. Саркисян¹, С. А. Саргисян^{2,*}, К. М. Хизанцян²,
И. Г. Агаджанян², Т. С. Саргсян¹, К. С. Маргарян²

¹ Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, 0025 Армения

² Национальный политехнический университет Армении, ул. В. Теряна 105, Ереван, 0009 Армения

*e-mail: artsar86@mail.ru

Поступило в редакцию 9 декабря 2022 г.

После доработки 9 декабря 2022 г.

Принято к печати 12 января 2023 г.

Электрохимическим методом синтезированы нанокомпозиты серебра в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой при совмещении процесса электрохимической полимеризации с катодным выделением металлов на металлических электродах. Строение и состав полученных нанокомпозитов и нанопокровов исследованы с использованием УФ, ИК, атомно-абсорбционной и рентгенографической спектроскопии, термогравиметрического и элементного анализов. Данные просвечивающей электронной микроскопии показывают, что синтезированные нанокомпозиты состоят из частиц диаметром от 1 до 12 нм преимущественно сферической формы.

Ключевые слова: метакриловая кислота, 1-винил-1,2,4-триазол, электролиз, электросополимеризация, нанокомпозиты, пленки

DOI: 10.31857/S0044460X23030137, **EDN:** PJSVIN

Электрохимический синтез и установление структуры нанокомпозитов являются очень важными задачами современной науки о материалах. Свойства синтезированных материалов зависят от природы мономерных звеньев и размеров кластеров [1–5]. Нанокомпозитные материалы используются в медицине в качестве тромборезистентных, биосовместимых, антивирусных материалов, при создании биосенсоров в катализе и в других областях науки [2–12].

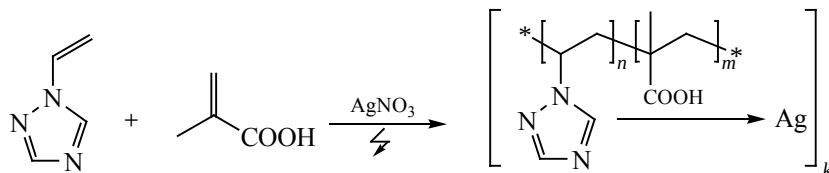
Нanomатериалы для медицины должны обладать гидрофильностью, тромборезистентностью, биоактивностью и биосовместимостью, а также должны легко связываться с лекарственными и другими веществами. Сополимеры, в частности сополимер 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой, используют при изготовлении хирургиче-

ческих масок, покрытий для ран и различных медицинских приборов [13–21].

Используя наночастицы серебра в процессе синтеза, можно получить функциональные, тромборезистентные, нетоксичные полимеры, производство которых в значительной степени расширит ассортимент материалов, используемых в фармации.

Метод формирования частиц и функциональность полимерной фазы влияет на свойства нанокомпозитов. Поскольку полимеры и сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола обладают высокой пленкообразуемостью, растворимостью, биосовместимостью и нетоксичны ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) [22, 23], они могут быть использованы в качестве полимерной матрицы. Как показано в работах [22, 24], образование серебросодержащих нанокомпозитов

Схема 1.



и нанокompозитных покрытий на основе сополимеров винилазолов возможно электрохимическим методом.

Приоритетным направлением современной науки является синтез наноструктурированных функциональных систем и исследование их свойств, биомедицинских, нанокаталитических и др. Наночастицы металлов широко используются в разных областях науки и техники [25–34]. Как правило, наноразмерные частицы металлов термодинамически нестабильны и в относительно чистом виде получить их можно лишь при фиксации на твердом неподвижном носителе. Для получения таких частиц на носителе используют электрохимический метод в различных вариациях [34, 35]. К достоинствам электрохимического метода можно отнести одностадийность и экологическую безопасность. Для получения полимерных нанокompозитов с антимикробными и противовирусными свойствами необходимо использовать частицы, содержащие нульвалентное серебро [26–28].

При электрохимической полимеризации системы 1-винил-1,2,4-триазол–метакриловая кислота и их смесей в присутствии AgNO₃ и инициатора 4-трет-бутилперокси-4-оксобутановой кислоты при потенциалах E 0.6–1.2 В формируются нанокompозиты и их пленки с содержанием серебра 1–10 мас%.

Полученные на электродах нанокompозитные пленки нерастворимы в воде и в органических растворителях. Вероятнее всего, происходит сшивка сополимера при нагревании (схема 1).

В электронных спектрах серебросодержащих нанокompозитов, в отличие от водных растворов исходных сополимеров и AgNO₃, появляются полосы плазмонного поглощения с максимумом в области нанокompозитных покрытий, содержащих серебро. Полосы поглощения с максимумом появляются в области 417–421 нм. Это характерно для систем с изолированными наночастицами металлического серебра (рис. 1, 2).

В ИК спектрах сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой появляются полосы поглощения, соответствующие колебаниям триазольного кольца, при 1506 (C=N), 1435 (C–N), 1277, 1004 (C–H), 660 (C–N), 1275 (N–N), 3112 см^{–1} (C–H), и полоса при 1714 см^{–1}, соответствующая валентным колебаниям группы COOH. Согласно данным ИК спектроскопии, структура сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой при электросинтезе не изменяется, и сохраняются оригинальные свойства полимерной матрицы.

По данным элементного анализа и атомно-абсорбционной спектроскопии, содержание серебра в нанокompозитных пленках составляет 1–9%. В отличие от исходных сополимеров вязкость поли-

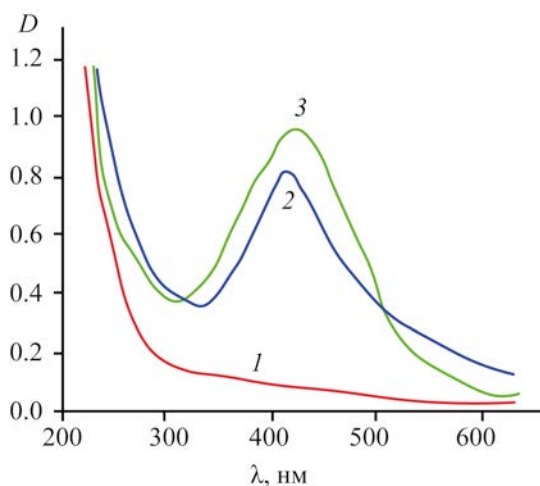


Рис. 1. Электронные спектры поглощения сополимера 1-винил-1,2,4-триазол–метакриловая кислота (1) и нанокompозита с содержанием серебра 7.6 (2) и 8.5% (3).

Таблица 1. Композиты со сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола-метакриловая кислота

Образец	$-E$, В	Содержание Ag, %	Выход по веществу, %	$[\eta]$, дл/г	λ , нм	Размер наночастиц, нм
1	0.65	7.6	88.6	1.83	417	2–12
2	0.75	8.5	83.4	0.90	417	2–8
3	0.95	9.3	78.2	0.21	421	2–6

мерных нанокомпозитов в среднем повышается на 10–20%, что объясняется взаимодействием полимерных макромолекул с металлическими наночастицами (табл. 1).

Наночастиц, принявших участие в организованной координации, немного, поэтому образуются неплотные полимерные клубки в водных растворах. Полимерные клубки – это компактное конформационное состояние макромолекул полимерного нанокомпозита по сравнению с первичным сополимером, которое появляется из-за фрагментарной сшивки наноразмерных частиц.

При содержании серебра выше 9% видна вначале фрагментарная, а потом и абсолютная потеря растворимости. Это вызвано увеличением межмолекулярной сольватации из-за сшивки полимерных макромолекул наночастицами металла под влиянием плюральных кооперативных сил.

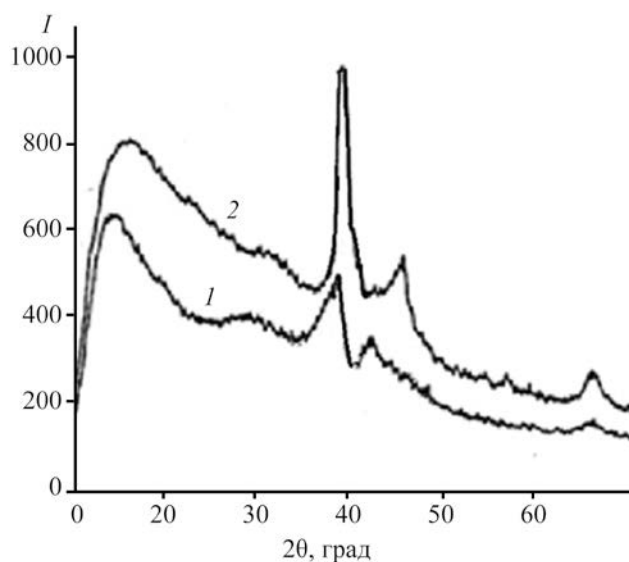
Поскольку растворимость сополимеров обусловлена образованием водородных связей карбоксильных групп и триазольного кольца [36, 37], то существенную конкуренцию процессу гидратации составляет межмолекулярное связывание макромолекул при помощи поверхностных наночастиц серебра. Гидратация полимерного нанокомпозита уменьшается вплоть до полного исчезновения с увеличением содержания наночастиц серебра (большинство триазольных и карбоксильных групп находится в координационном взаимодействии с наночастицами серебра и не участвует в образовании водородных связей с молекулами воды).

Образование органо-неорганических нанокомпозитов, а именно, наличие наночастиц серебра и аморфной полимерной фазы, подтверждается результатами рентгенографического анализа. На рентгеновских дифрактограммах нанокомпозитов (рис. 2) четко дифференцируются аморфная по-

лимерная составляющая и интенсивные рефлексы металлических наночастиц, характерные для плоскостей кристаллической фазы нуль-валентного серебра.

Размеры несоизмерных частиц серебра рассчитаны по методике [38]. По данным просвечивающей электронной микроскопии (рис. 3а), нанокомпозиты содержат наночастицы серебра размером 2–12 нм преимущественно эллиптической формы. Они равномерно распределены в полимерной матрице (рис. 3б).

При исследовании термической устойчивости полученных полимерных нанокомпозитов было выявлено, что в интервале температур от 320 до 400°C происходит постепенная потеря массы до 40%, и наблюдается первая стадия деструкции полимерной матрицы вследствие отщепления и окисления метильных и карбоксильных групп (рис. 4).

**Рис. 2.** Дифрактограммы нанокомпозитов 1 и 2.

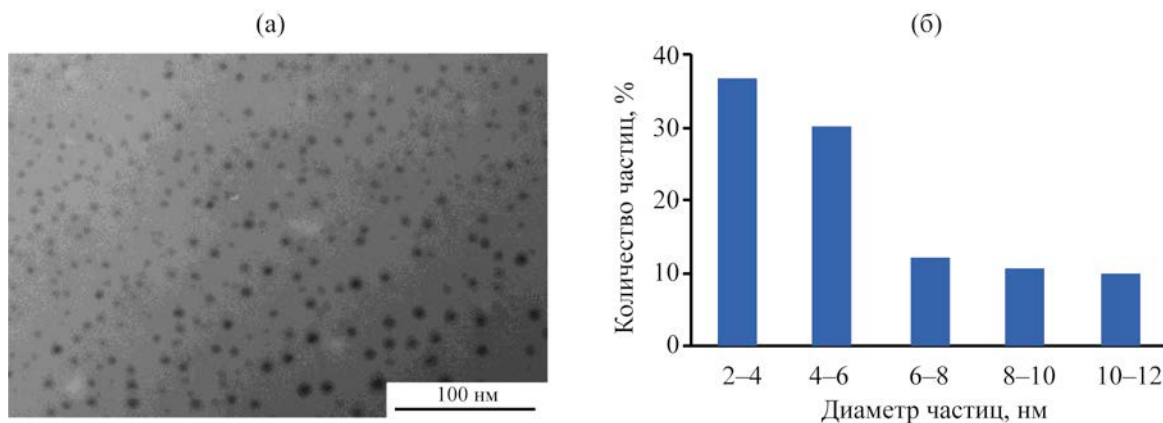


Рис. 3. Электронные микрофотографии (а) и распределение наночастиц серебра по размерам (б) в матрице сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой.

Следующая стадия деструкции происходит при 430–500°C. Она сопровождается постепенной потерей массы.

Электропроводность полученных нанокомпозиов составляет 8.9×10^{-10} – 7.2×10^{-9} См/см. Это на 3 порядка выше, чем электропроводность исходных сополимеров. Возрастание электрической проводимости вызвано отдельными локальными туннельными токами, возникающими в образцах между электропроводящими наночастицами металлического серебра.

Таким образом, на основе мономерных систем 1-винил-1,2,4-триазол–метакриловая кисло-

та электрохимическим методом синтезированы нанокомпозиы серебра и изучены их некоторые свойства. Полученные нанокомпозиы могут найти применение в медицине, при разработке биосовместимых, антимикробных и тромборезистентных полимерных материалов, а также в катализе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электросинтез проводили в стеклянном электролизере с диафрагмой и без диафрагмы. ИК спектры полимеров и пленок снимали с помощью спектрометров Specord M-80 и Bruker Vertex 70 в таблетках с KBr. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре PerkinElmer Lambda 35 UV/VIS. Содержание металла в полученных нанокомпозиатах определяли методом атомно-абсорбционного анализа на приборе PerkinElmer Analyst 200. Элементный анализ выполняли на анализаторе FLASH EA 1112 Series. Распределение наночастиц металла определяли на просвечивающем электронном микроскопе ТЕМ. Термические свойства пленок и нанокомпозиов исследовали на дериватографе MOM Паулик–Паулик–Эрдей (Венгрия).

1-Винил-1,2,4-триазол синтезировали по методике, описанной в работе [35].

Общая методика получения нанокомпозиов и пленок. В электрохимической камере объемом 0.05 л осуществляли электролиз [E –0.1÷–1.2 В (х.с.э.) или j 1–25 мА/см²] в водном или водно-

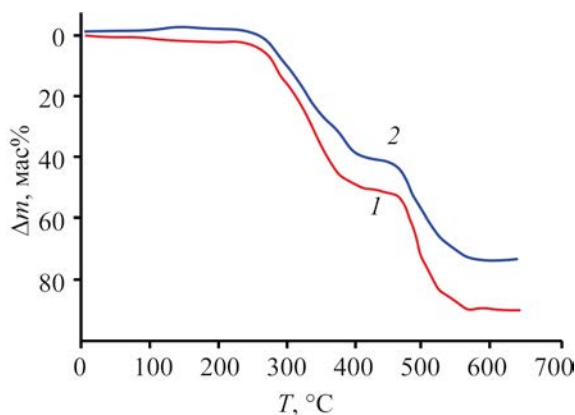


Рис. 4. Термогравиметрические кривые сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с метакриловой кислотой (1), серебросодержащего (8.5%) нанокомпозиата (2).

этанольном растворе, содержащем 0.5–1 моль/л 1-винил-1,2,4-триазола, 0.5–1 моль/л метакриловой кислоты, 1.5–3 ммоль/л AgNO_3 , 0.03–0.06 мас% 4-трет-бутилперокси-4-оксобутановой кислоты и в некоторых случаях 0.07–0.1 мас% хитозана. Рабочим электродом служили железные или стальные пластинки размером 1–2 см², в качестве анода выступала платиновая или стеклоуглеродная (СУ-12, СУ-20) пластина той же площади. Плотность тока составляла больше 10 мА/см², при этом металлокомпозит осаждался на дне ячейки. При плотности тока ниже 10 мА/см² получали окрашенные пленки, которые сушили при комнатной температуре до постоянной массы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Саргисян Сержик Акопович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5102-3873>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке Министерства образования, науки, культуры и спорта Республики Армения (грант 21Т-2Е068).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Помогайло А.Д., Розенберг А.С., Уфлянд И.Е. Наночастицы металлов в полимерах. М.: Химия, 2000. 672 с.
2. Wang R. // *Colloid Polymer Sci.* 2002. Vol. 283. P. 234. doi 10.1007/s00396-004-1140-1
3. Broz P. *Polymer-Based Nanostructures: Medical Applications*. Cambridge: Royal Soc. Chem., 2010. doi 10.1039/9781847559968
4. Noroozi M., Zakaria A., Moxsin M.M., Wahab Z.A., Abedini A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13. N 7. P. 8086. doi 10.3390/ijms13078086
5. Саргисян С.А., Маргарян К.С. // *ЖОХ*. 2014. Т. 84. № 3. С. 493; Sargsyan S.H., Margaryan K.S. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. Vol. 84. N 3. P. 550. doi 10.1134/S1070363214030232
6. Tiwari A. *Recent Developments in Bio-Nanocomposites for Biomedical Applications*. New York: Nova Science Publishers Inc., 2011. 511 p.
7. Wang L.-Sh., Wang Ch.-Yu., Yang Ch.-H., Hsieh Ch.-L., Chen S.Yu., Shen Ch.-Y., Wang J.J., Huang K.Sh. // *Int. J. Nanomed.* 2015. Vol. 10. P. 2685. doi 10.2147/IJN.S77410
8. Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., Емельянов А.И., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Трофимов Б.А. // Докл. АН. 2013. Т. 449. № 2. С. 172; Prozorova G.F., Pozdnyakov A.S., Emel'yanov A.I., Korzhova S.A., Ermakova T.G., Trofimov B.A. // *Doklady Chem.* 2013. Vol. 449. P. 87. doi 10.1134/S0012500813030051
9. Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Новиков М.А., Титов Е.А., Соседова Л.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. Т. 9. С. 2126; Prozorova G.F., Pozdnyakov A.S., Korzhova S.A., Ermakova T.G., Novikov M.A., Titov E.A., Sosedova L.M. // *Russ. Chem. Bull.* 2014. Vol. 63. N 9. P. 2126. doi 10.1007/s11172-014-0709-1
10. Liebig F., Sarhan R.M., Bargheer M., Schmitt C.N.Z., Poghosyan A.H., Shahinyan A.A., Koetz J. // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. P. 8152. doi 10.1039/d0ra00729c
11. Meltonyan A.V., Poghosyan A.H., Sargsyan S.H., Margaryan K.S., Shahinyan A.A. // *Colloid Polymer Sci.* 2019. Vol. 297. P. 1345. doi 10.1007/s00396-019-04554-x
12. Meltonyan A.V., Poghosyan A.H., Sargsyan S.H., Margaryan K.S., Shahinyan A.A. // *J. Polym. Res.* 2020. Vol. 27. P. 91. doi 10.1007/s10965-020-02075-8
13. Поздняков А.С., Кузнецова Н.П., Коржова С.А., Ермакова Т.Г., Фадеева Т.В., Ветохина А.В., Прозорова Г.Ф. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. Т. 5. С. 1440; Pozdnyakov A.S., Kuznetsova N.P., Korzhova S.A., Ermakova T.G., Fadeeva T.V., Vetohina A.V., Prozorova G.F. // *Russ. Chem. Bull.* Vol. 64. P. 1440. doi 10.1007/s11172-015-1029-9
14. Саргисян С.А., Маргарян К.С., Саркисян А.С. // *ЖПХ*. Т. 91. № 2. 2018. С. 263; Sargsyan S.H., Margaryan K.S., Sargsyan A.S. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2018. Vol. 91. P. 310. doi 10.1134/S1070427218020210
15. Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., Kim J.-H., Park S.J., Lee H.J., Kim S.H., Park Y.K., Park Y.H., Hwang C.Y., Kim Y.K., Lee Y.S., Jeong D.H., Cho M.H. // *Nanomedicine*. 2007. Vol. 3. N 1. P. 95. doi 10.1016/j.nano.2006.12.001
16. Rai M., Yadav A., Gade A. // *Biotechnol Adv.* 2009. Vol. 27. N 1. P. 76. doi 10.1016/j.biotechadv.2008.09.002
17. Mecha C. A., Pillay V.L. // *J. Membrane Sci.* 2014. Vol. 458. P. 149. doi 10.1016/j.memsci.2014.02.001
18. Сайфуллина И.Р., Чиганова Г.А., Карпов С.В., Слабко В.В. // *ЖПХ*. 2006. Т. 79. № 10. С. 1660; Saifullina I.R., Chiganova G.A., Karpov S.V., Slabko V.V. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2006. Vol. 79. N 10. P. 1639. doi 10.1134/S1070427206100168

19. Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры – носители биологически активных веществ. СПб: Профессия, 2014. 304 с.
20. Копейкин В.В., Панарин Е.Ф. // Докл. АН. 2001. Т. 380. № 4. С. 497; Kopeykin V.V., Panarin E.F. // Doklady Chem. 2001. Vol. 380. P. 277. doi 10.1023/A:1012396522426
21. Davoodbasha M., Kim S.C., Lee S.Y., Kim J.W. // Arch. Biochem. Biophys. 2016. Vol. 605. P. 49. doi 10.1016/j.abb.2016.01.013
22. Deligöz H., Baykal A., Şenel M., Sözeri H., Karaoğlu E., Toprak M.S. // Synth. Met. 2012. Vol. 162. N 7–8. P. 590. doi 10.1016/j.synthmet.2012.02.005
23. Sen U., Bozkurt A., Ata A. // J. Power Sources. 2010. Vol. 195. N 23. P. 7720.
24. Маргарян К.С., Саргисян С.А., Саргисян А.С. // ЖПХ. 2016. Т. 89. № 9. С. 1222; Margaryan K.S., Sargsyan S.H., Sargsyan A.S. // Russ. J. Appl. Chem. 2016. Vol. 89. P. 1261. doi 10.1134/S1070427216080073
25. Hirai H., Toshima N. In: Polymeric Materials Encyclopedia. London: CRC Press, 1996. Vol. 2. P. 1310. doi 10.1201/9780367811686
26. Ролдугин В.И. // Усп. хим. 2000. Т. 69. № 10. С. 899; Roldugin V.I. // Russ. Chem. Rev. 2000. Vol. 69. N 10. P. 821. doi 10.1070/RC2000v069n10ABEH000605
27. Daniel M.C., Astruc D. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. P. 293. doi 10.1002/chin.200416213
28. Волкова В.В., Кравченко Т.А., Ролдугин В.И. // Усп. хим. 2013. Т. 82. № 5. С. 465; Volkov V.V., Kravchenko T.A., Roldughin V.I. // Russ. Chem. Rev. 2013. Vol. 82. N 5. P. 465. doi 10.1070/RC2013v082n05ABEH004325
29. Kharisov B.I., Kharissova O.V., Ortiz Méndez U. Handbook of Less Common Nanostructures. Boca Raton: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2012. 828 p.
30. Lee P.C., Meisel D. // J. Phys. Chem. 1982. Vol. 86. P. 3391. doi 10.1021/j100214a025
31. Yang J., Yang Q., Wang G., Feng Z., Liu J. // J. Mol. Catal. (A). 2006. Vol. 256. N 1–2. P. 122. doi 10.1016/j.molcata.2006.04.044
32. Kim E.J., Yeum J.H., Ghim H.D., Lee S.G., Lee G.H., Lee H.J., Han S.I., Choi J.H. // Polymer. 2011. Vol. 35. P. 161.
33. Vasilyeva S. V., Vorotyntsev M. A., Bezverkhyy I., Lesniewska E., Heintz O., Chassagnon R. // J. Phys. Chem. (C). 2008. Vol. 112. P. 19878. doi 10.1021/jp805423t
34. Петрий О.А. // Усп. хим. 2015. Т. 84. № 2. С. 159; Petrii O.A. // Russ. Chem. Rev. 2015. Vol. 84. N 2. P. 159. doi 10.1070/RCR4438
35. Khachatryan S.F., Attaryan H.S., Macoyan M.S., Kinoyan F.S., Asratyan G.B. // Chem. J. Armenia. 2005. Vol. 58. N 4. P. 115.
36. Сафронов А.П., Тагер А.А., Шарина С.В., Лопырев В.А., Ермаков Т.Г., Татарова Л.А., Кашик Т.Н. // Высокомол. соед. (А). 1989. Т. 31. № 12. С. 2662.
37. Поздняков А.С., Емельянов А.И., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. // Высокомол. соед. (Б). 2014. Т. 56. № 2. С. 226; Pozdnyakov A.S., Emelyanov A.I., Ermakova T.G., Prozorova G.F. // Polym. Sci. (B). 2014. Vol. 56. P. 238. doi 10.1134/S1560090414020122
38. Баррет Ч.С., Масальский Т.Б. Структура металлов. М.: Металлургия, 1984. 792 с.

Silver Metal-Nanocomposites Based on 1-Vinyl-1,2,4-triazole Copolymer with Methacrylic Acid

A. S. Sargsyan^a, S. H. Sargsyan^{b,*}, K. M. Khizantsyan^b, I. G. Aghajanyan^b,
T. S. Sargsyan^a, and K. S. Margaryan^b

^a Yerevan State Medical University, Yerevan, 0025 Armenia

^b National Polytechnic University of Armenia, Yerevan, 0009 Armenia

*e-mail: artsar86@mail.ru

Received December 9, 2022; revised December 9, 2022; accepted January 12, 2023

Silver nanocomposites in the matrix of a copolymer of 1-vinyl-1,2,4-triazole with methacrylic acid were synthesized by the electrochemical method by combining the process of electrochemical polymerization with cathodic precipitation of metals on metal electrodes. Structure and composition of the obtained nanocomposites and nanocoatings were recorded using UV, IR, atomic absorption and X-ray spectroscopy, thermogravimetric and elemental analyses. Transmission electron microscopy data show that the synthesized nanocomposites consist of particles with a diameter of 1 to 12 nm, predominantly spherical.

Keywords: methacrylic acid, 1-vinyl-1,2,4-triazole, electrolysis, electrocopolymerization, nanocomposites, films

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ БЛИЖНЕГО ОКРУЖЕНИЯ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ В ВОДЕ И АЦЕТОНИТРИЛЕ (ОБЗОР)

© 2023 г. П. Р. Смирнов^{1,*}

¹ Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия
*e-mail: prs@isuct.ru

Поступило в редакцию 30 ноября 2022 г.

После доработки 8 декабря 2022 г.

Принято к печати 20 декабря 2022 г.

Обобщены литературные данные различных методов исследования по структурным характеристикам ближнего окружения некоторых одноатомных неорганических катионов в водных растворах и ацетонитриле при стандартных условиях. Проведено количественное сравнение структур первых сольватных оболочек катионов в названных растворителях. Выдвинуто предположение, что для данных систем структура первых сольватных сфер катионов не зависит от растворителя, а определяется лишь физико-химической природой ионов.

Ключевые слова: растворы электролитов, структура, координационное число

DOI: 10.31857/S0044460X23030149, **EDN:** PPWYQK

1.	Введение	464
2.	Ион Li^+	464
3.	Ион Na^+	465
4.	Ион K^+	466
5.	Ион Rb^+	466
6.	Ион Cs^+	467
7.	Ион Cu^{2+}	467
8.	Ион Ag^+	467
9.	Ион Mg^{2+}	468
10.	Ион Ca^{2+}	468
11.	Ион Sr^{2+}	469
12.	Ион Zn^{2+}	469
13.	Ион La^{3+} и Dy^{3+}	469
14.	Ион Mn^{2+}	469
15.	Ион Fe^{2+}	470
16.	Ион Co^{2+}	470
17.	Ион Ni^{2+}	470
18.	Ион Pt^{2+}	470
19.	Заключение	471

1. ВВЕДЕНИЕ

Структура растворов электролитов является определяющей частью их физико-химических свойств и реакционной способности. Поэтому изучению внутреннего строения растворов посвящено большое число работ. Однако значительная часть исследований проведена по определению структуры водно-электролитных систем. В существенно меньшей степени изучены неводные растворы, что связано с экспериментальными трудностями. Поэтому необходимо найти пути прогнозирования структурного описания неводных растворов электролитов. Один из таких путей – это нахождение корреляции между структурными свойствами хорошо изученных водных растворов и слабо изученных неводных систем. Автором данной работы уже проведено сравнение структурообразования катионов в воде и кислородсодержащих растворителях и выявлены аналогии в образовании координационных сфер [1, 2]. Следующим шагом является сравнение формирования катионами ближнего окружения в воде и азотсодержащих растворителях. В предлагаемой работе в качестве растворителя рассмотрен ацетонитрил. Целью является выявление схожести и различия в структурообразовании первых координационных оболочек одноатомных неорганических катионов в воде и ацетонитриле. В водных растворах катионы взаимодействуют с молекулами воды через атом кислорода, определяя характеристическое расстояние $Me^{n+}-OH_2$, где Me^{n+} – ион металла с зарядом $n+$. В рассматриваемой неводной системе взаимодействие с молекулами растворителя происходит через атом азота $Me^{n+}-N$. В данной статье на основании сравнения большого количества разнотипных ионов металлов выдвинуто предположение, что и указанные расстояния, и количества координируемых молекул растворителя схожи для каждого конкретного катиона в обеих названных системах.

Ацетонитрил это диполярный апротонный растворитель, с большим дипольным моментом, способный сольватировать гидрофобные, гидрофильные, органические и неорганические соединения. Благодаря этим характеристикам он широко используется в промышленности.

Структура ацетонитрила в жидкой фазе опре-

деляется антипараллельной ориентацией димеров и тримеров из молекул растворителя с почти полным отсутствием упорядоченности за рамками нескольких ближайших соседних молекул [3–5]. Слабое структурирование ацетонитрила почти не оказывает влияния на координацию ионами молекул растворителя.

Рассмотрим количественные характеристики ближнего окружения конкретных ионов, исследованных к настоящему времени в обсуждаемых растворителях.

2. ИОН Li^+

Методом дифракции нейтронов определено, что в 0.58 М. растворе бромида лития в ацетонитриле катион координирует три молекулы растворителя с расстоянием Li^+-N 0.205 нм и один бромид-ион на расстоянии Li^+-Br 0.246 нм [6]. Сочетанием нейтронографии и *ab initio* вычислений получено, что в 0.2 М. растворе LiBr катион координирует три молекулы растворителя с расстоянием Li^+-N 0.205 нм и 1 бромид-ион, приводя к координационному числу иона Li^+ равному четырем [7]. Сольватное число иона Li^+ , равное четырем, подтверждено также методом рефрактометрии в растворе бромида лития [8, 9], методами ИК и КР спектроскопии в растворе перхлората лития [10, 11], а также методом колебательной спектроскопии в разбавленном растворе тетрабората лития [12]. Отмечено формирование ионных пар с бромид-ионами [9] и перхлорат-ионами [13]. Методом молекулярной динамики показано, что КЧ (координационное число) иона Li^+ в ацетонитриле равно либо четырем, либо шести в зависимости от используемых потенциалов [14]. Разброс расстояний Li^+-N составил от 0.198 до 0.216 нм. Определено наличие второй сферы катиона из шести-семи молекул. Тем же методом расстояние до шести координированных ионом лития молекул определено равным 0.223 нм [15]. Методом ИК спектроскопии в сочетании с квантово-химическими расчетами установлено, что в растворе LiBr в концентрационном интервале 0.05–1.43 моль/кг структуру систем определяют комплексы $Li^+Br(CH_3CN)_3$, и $Li^+(CH_3CN)_4$ [16].

Сочетанием методов колебательной спектроскопии, рассеяния рентгеновских лучей высокой

энергии и молекулярной динамики установлено, что в 0.5 М. растворе трифторметилсульфонилимида лития в ацетонитриле ион Li^+ также координирует четыре молекулы растворителя [17]. Такое же КЧ подтверждено и методом молекулярной динамики [18]. Расстояние Li^+-N получено равным 0.214 нм. Методом дифракции нейтронов определено, что в растворе, содержащем 10 мол% трифторметилсульфонилимида лития в ацетонитриле, катион координирует в среднем 3.25 молекулы растворителя с расстоянием Li^+-N 0.205 нм. Около трех анионов расположены на расстоянии Li^+-O 0.352 нм, что, вероятно, препятствует четвертой молекуле ацетонитрила встроится в координационную оболочку катиона [19]. Увеличение концентрации соли до 33 мол% приводит к вхождению двух анионов в первую сферу катиона до расстояний Li^+-O 0.188 нм, в которой находятся 1.63 молекулы ацетонитрила. Таким образом общее КЧ катиона приближается к четырем. Зафиксировано также наличие второй координационной сферы катиона на расстоянии 0.483 нм, включающей 4 (в 10%-ном растворе) и 5.6 (в 33%-ном растворе) молекул растворителя.

Обобщая опубликованные результаты, можно заключить, что ион Li^+ формирует в ацетонитриле первую сольватную оболочку из четырех (реже из шести) молекул растворителя. Расстояние Li^+-N по результатам различных работ варьируется в интервале от 0.198 нм до 0.225 нм. В разбавленных растворах катион формирует также вторую координационную сферу. Имеет место ионная ассоциация.

Ближнее окружение обсуждаемого катиона в водном растворе представляет собой следующее. Ион Li^+ координирует в концентрированных растворах четыре тетраэдрически расположенных молекулы воды на расстоянии 0.195–0.22 нм. При низких концентрациях возможно увеличение координационного числа катиона до шести. Ион Li^+ начинает формировать вторую координационную сферу на расстоянии 0.405–0.415 нм даже в концентрированных растворах. Количество молекул воды в ней увеличивается при разбавлении, доходя в максимальном значении до двенадцати. Формирование сольваторазделенных и контактных ионных пар может осуществляться в концентрированных

и насыщенных растворах, причем интенсивность этого процесса зависит от химической природы противоионов [20–22].

Сравнивая структурное описание ближнего окружения иона Li^+ в воде и ацетонитриле можно отметить идентичность в образовании первой координационной сферы в этих системах, как в плане количества координируемых молекул, так и в плане межчастичных расстояний Li^+-N и Li^+-O . Образование катионом второй координационной сферы и ионная ассоциация также проявляются в обоих растворителях.

3. ИОН Na^+

Путем использования рефрактометрических измерений и вычислений электростатических взаимодействий КЧ иона Na^+ в растворе иодида натрия в ацетонитриле установлено равным пяти. Отмечено образование ионных пар [9]. Методом ИК спектроскопии КЧ иона Na^+ в растворе перхлората натрия в ацетонитриле установлено равным четырем [10]. Путем *ab initio* вычислений разработанных аналитических функций определено, что координационная сфера иона Na^+ в ацетонитриле состоит из шести октаэдрически расположенных молекул растворителя с расстоянием Na^+-N 0.260 нм [23]. Методом молекулярной динамики показано, что КЧ иона Na^+ равно шести с разбросом расстояний от 0.243 до 0.255 нм в зависимости от используемых потенциалов [14]. При этом молекулы растворителя повернуты атомом азота к катиону. Вторая координационная сфера катиона содержит 7–8 молекул растворителя, развернутых в противоположном направлении. Тем же методом КЧ катиона в системе 1 ион Na^+ –1 ион Cl^- –215 молекул растворителя, определено равным 6.4 [24]. Авторы не приводят величину межчастичного расстояния Na^+-N . Методом Монте-Карло при исследовании кластеров $\text{Na}^+(\text{CH}_3\text{CN})_n$ было определено, что ион Na^+ координирует в первой сфере шесть молекул ацетонитрила [25, 26]. Авторы исследовали также стабильность ионных пар между ионами Na^+ и I^- и получили, что они термодинамически стабильны и могут быть как контактными, так и неконтактными. С использованием теории функционала плотности исследованы кластеры $\text{Na}^+(\text{CH}_3\text{CN})_n$, где $n = 1-8, 12$ [27]. Определено, что первая координационная сфера иона Na^+ состоит из шести

молекул ацетонитрила. Отмечено также формирование второй координационной сферы катиона. Методом молекулярной динамики определено КЧ иона Na^+ , равное 6.1, и расстояние Na^+-N , равное 0.229 нм [28]. Тем же методом расстояние Na^+-N до шести координированных молекул ацетонитрила установлено равным 0.243 нм [15]. На основании результатов метода молекулярной динамики отмечено, что в растворах хлорида натрия в ацетонитриле наиболее стабильными являются контактные ионные пары [29, 30].

Следовательно, ион Na^+ координирует в ацетонитриле шесть молекул растворителя. Расстояние Na^+-N находится в интервале 0.243–0.260 нм. Ион Na^+ формирует вторую координационную сферу и имеет тенденцию к образованию ионных пар.

Ион Na^+ в высококонцентрированных водных растворах его солей имеет КЧ, равное четырем, с тетраэдрическим расположением координированных молекул. Разбавление растворов ведет к увеличению количества молекул воды в первой координационной сфере катиона до шести с их октаэдрическим расположением. Расстояние до молекул воды при этом практически не изменяется, оставаясь в диапазоне 0.230–0.245 нм. Кроме того, уменьшение концентрации вызывает формирование ионом Na^+ второй координационной сферы на расстоянии 0.410–0.420 нм. Количество молекул воды в ней зависит от вида противоионов и концентрации электролита, доходя в максимальном значении до двенадцати [31–33].

Можно заключить, что количественные структурные характеристики первой координационной сферы иона Na^+ схожи в воде и ацетонитриле. На качественном уровне схожесть в структуре ближнего окружения иона Na^+ в рассматриваемых растворителях проявляется в образовании второй координационной сферы и ионных пар.

4. ИОН K^+

Расчетными методами получено КЧ иона K^+ в ацетонитриле в интервале 8.1–8.5 (метод интегральных уравнений) [34], КЧ = 7.1 (метод Монте-Карло) [35], КЧ = 7 и расстояние K^+-N 0.283 нм (метод молекулярной динамики) [15]. Следовательно, согласно имеющимся результатам, ион K^+

координирует в ацетонитриле от семи до восьми молекул с вероятным расстоянием 0.283 нм.

В водных растворах ион K^+ формирует сравнительно неустойчивую первую координационную сферу на среднем расстоянии 0.28–0.29 нм. С большей долей вероятности координационному числу иона K^+ приписываются значения восемь, иногда – шесть. Возможно, в растворах может реализоваться и то и другое значение в зависимости от концентрации. В водных растворах солей калия весьма вероятно формирование ионных пар как контактного, так и неконтактного типа, причем их количество и вид в значительной степени зависят, во-первых, от химических свойств противоионов и, во-вторых, от концентрации электролита [36–38].

Следовательно, для иона K^+ также проявляется схожесть параметров первой координационной сферы в воде и ацетонитриле.

5. ИОН Rb^+

Методом молекулярной динамики КЧ иона Rb^+ в ацетонитриле определено равным 7.8 с разбросом расстояний от 0.300 до 0.320 нм в зависимости от используемых потенциалов [39]. КЧ иона Rb^+ в ацетонитриле, находящееся в интервале 8.4–8.9, определено методом интегральных уравнений [34]. Методами молекулярной динамики и EXAFS спектроскопии определено КЧ иона Rb^+ , равное 6.8, и расстояние Rb^+-N 0.309 нм (метод молекулярной динамики), КЧ иона Rb^+ , равное 7.1, и расстояние Rb^+-N 0.314 нм (EXAFS) [40].

Таким образом ион Rb^+ , вероятно, координирует в ацетонитриле от 7 до 9 молекул растворителя с расстоянием Rb^+-N в интервале от 0.300 до 0.320 нм.

Предполагается, что координационное число иона Rb^+ в разбавленных водных растворах и растворах средних концентраций равно восьми, причем координационная сфера весьма неустойчива. Возможно, что геометрия координационной сферы не представляет собой правильный куб, а значительно искажена. Расстояние от катиона до координируемых молекул воды находится в интервале 0.280–0.305 нм. Увеличение концентрации

ведет к уменьшению координационного числа катиона [36, 41, 42].

На основании изложенного можно предположить, что количественные параметры первой координационной сферы у иона Rb^+ также весьма схожи в воде и ацетонитриле.

6. ИОН Cs^+

Различными расчетными методами КЧ иона Cs^+ в ацетонитриле определено равным 9 с расстоянием Cs^+-O 0.350 нм (метод молекулярной динамики) [39], 9.4 (метод интегральных уравнений) [34], 8.5 (метод Монте-Карло) [35].

Даже на основании этих трех работ можно предположить, что ион Cs^+ координирует в ацетонитриле около девяти молекул растворителя.

Ион Cs^+ в водных растворах имеет нестабильную первую координационную сферу, количество молекул воды в которой вероятно изменяется от восьми до десяти в зависимости от различных параметров. Межчастичные расстояния Cs^+-O также меняются в широком диапазоне 0.300–0.320 нм [36, 42, 43].

Для иона Cs^+ не смотря на значительную неопределенность в имеющихся параметрах также наблюдается схожесть в количестве координируемых в первой координационной оболочке молекул растворителя. Сравнить расстояния от катиона до молекул в первой сфере пока преждевременно из-за недостатка данных об этой характеристике в ацетонитриле.

7. ИОН Cu^{2+}

Сочетанием методов EXAFS спектроскопии и PCA определено, что ион Cu^{2+} координирует в ацетонитриле четыре молекулы растворителя с экваториальным расстоянием $\text{Cu}^{2+}-\text{N}$ 0.199 нм [44]. Несмотря на предположение авторов об искажении Яна–Теллера в ближнем окружении катиона, обнаружить молекулы растворителя в аксиальном положении используемыми методами не удалось. Методом флуоресцентной EXAFS спектроскопии получено, что 4 молекулы ацетонитрила, находящиеся в экваториальном положении в первой координационной сфере иона Cu^{2+} , расположены на расстоянии $\text{Cu}^{2+}-\text{N}$ 0.199 нм, а две другие –

в аксиальном положении на расстоянии 0.223–0.240 нм [45]. Методом молекулярной динамики определено КЧ иона Cu^{2+} , равное 6, и расстояние $\text{Cu}^{2+}-\text{N}$, равное 0.195 нм [28]. Методом XANES получено, что в 0.1 М. растворе $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ ион Cu^{2+} координирует молекулы растворителя в виде вытянутой квадратной пирамиды, реализуя эффект Яна–Теллера [46]. Расстояние $\text{Cu}^{2+}-\text{N}$ до экваториально расположенных молекул составило 0.200 нм, а для аксиально расположенной молекулы 0.228 нм.

Основные взгляды на структурные параметры первой координационной сферы иона меди(II) в воде можно условно разделить на три группы: (1) ион меди(II) координирует шесть молекул воды, расположенных вокруг него в виде правильного октаэдра и находящихся на среднем расстоянии 0.200 нм [47]; (2) ион Cu^{2+} координирует шесть молекул воды, причем четыре из них (экваториальные) расположены на среднем расстоянии 0.200 нм, а две (аксиальные) – на более дальнем расстоянии примерно 0.240 нм [48]; (3) ион Cu^{2+} координирует пять молекул воды, при этом может происходить искажение правильной геометрии координационной сферы [49, 50].

Следовательно, можно отметить схожесть в структурных параметрах первой координационной оболочки иона Cu^{2+} в рассматриваемых растворителях.

8. ИОН Ag^+

Методом PCA получено, что в 0.97 М. растворе AgClO_4 в ацетонитриле ион Ag^+ координирует четыре молекулы растворителя с расстоянием Ag^+-N 0.225 нм [51]. Схожие параметры получены методом EXAFS спектроскопии, где определено, что ион Ag^+ координирует 3.7 молекул растворителя с расстоянием Ag^+-N 0.224 нм [52], 4 молекулы с расстоянием Ag^+-N 0.229 нм [53]. Методом XAS КЧ катиона в растворе, содержащем 1.0 М. иона Ag^{2+} в ацетонитриле, определено равным четырем с расстоянием Ag^+-N , равным 0.227 нм [54]. Подтверждение координирования ионом Ag^+ четырех молекул ацетонитрила сделано и методом молекулярной динамики [55].

Следовательно, ион Ag^+ координирует в ацетонитриле четыре молекулы растворителя со средним расстоянием Ag^+-N 0.227 нм.

Координационное число иона Ag^+ в водных растворах определено в интервале от четырех (метод PCA) [56], (нейтронография) [57] расстояние $\text{Ag}-\text{O}$ 0.241 нм [58], (EXAFS спектроскопия) расстояние 0.231–0.236 нм [59, 60], до пяти. Причем молекулы воды располагаются вокруг катиона либо в виде тригональной бипирамиды с расстоянием Ag^+-O 0.214 нм или шести с расположением молекул в виде искаженного октаэдра с расстояниями до двух ближних молекул воды 0.233 нм и до четырех дальних – 0.251 нм (методы XAFS спектроскопии и молекулярной динамики) [61], расстояние до четырех атомов кислорода молекул воды равно 0.255 нм, а до двух более удаленных – 0.280 нм (метод молекулярной динамики) [62].

Согласно современным исследованиям, в водном растворе гидратированный ион серебра представляет собой линейную структуру вида $\{\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})_2\}^+$ с расстоянием Ag^+-O равным 0.232 нм, окруженную несколькими молекулами воды на несколько больших расстояниях ~0.260 нм, располагающимися перпендикулярно линии кластера $\text{H}_2\text{O}-\text{Ag}^+-\text{OH}_2$ [63]. Однако в работе [64], выполненной методом молекулярной динамики, опровергается линейное расположение молекул в первой координационной оболочке иона Ag^+ . В ней установлено, что эта оболочка имеет нерегулярную структуру, состоящую из 5-6 молекул воды с расстоянием Ag^+-OH_2 равным 0.259 нм. Отмечено также отсутствие второй координационной сферы иона Ag^+ .

Очевидно, что установленные параметры координации ионом Ag^+ молекул воды несколько противоречивы. Возможно, в данном конкретном случае прогнозирующее значение могут играть структурные параметры, полученные для этого катиона в ацетонитриле. В этом случае можно полагать, что ион Ag^+ координирует четыре молекулы воды, что было подтверждено в ряде работ, указанных выше. Среднее расстояние Ag^+-O , с учетом полученных результатов, вероятно равно 0.232 нм.

9. ИОН Mg^{2+}

Сольватное число иона Mg^{2+} в растворе перхлората магния в ацетонитриле определено равным шести методом ИК спектроскопии [10] и методом колебательной спектроскопии [65]. При увеличении концентрации начинается формирование кон-

тактных ионных пар, сопровождающееся уменьшением количества координированных в первой сфере катиона молекул растворителя [65]. Метод кондуктометрии свидетельствует о том, что в разбавленных растворах перхлората магния преимущественно присутствуют сольваторазделенные ионные пары MgClO_4^+ [66]. Сильная сольватация катиона препятствует формированию контактных ионных пар.

В водных растворах без дефицита растворителя ионы Mg^{2+} координируют шесть молекул воды, располагающихся октаэдрически вокруг катиона и находящихся на среднем расстоянии 0.209–0.215 нм. Катион также образует устойчивую вторую координационную сферу, состоящую из двенадцати молекул воды, на среднем расстоянии 0.410 нм [67].

Следовательно, для катиона Mg^{2+} справедливо суждение о схожести сольватных чисел первых сольватных оболочек в рассматриваемых растворителях.

10. ИОН Ca^{2+}

Методом ИК спектроскопии КЧ иона Ca^{2+} в растворе перхлората кальция в ацетонитриле определено равным шести [10]. Другое значение КЧ иона Ca^{2+} получено методом молекулярной динамики [39]. Оно равно 8.1, а расстояние $\text{Ca}^{2+}-\text{N}$ близко к 0.260 нм. Методом кондуктометрии получено, что в разбавленных растворах перхлората кальция ионные пары не формируются [66].

Ион Ca^{2+} координирует в водных растворах его солей без дефицита растворителя 7–8 молекул воды, находящихся на среднем расстоянии $\text{Ca}^{2+}-\text{O}$ 0.242–0.246 нм. Он формирует вторую координационную сферу на расстоянии 0.425–0.435 нм, состоящую примерно из 18 молекул воды [68].

Однако КЧ иона кальция не установлено однозначно даже в водных растворах, что определяется высокой лабильностью координационной оболочки. Например, помимо указанных выше координационных чисел 7 и 8, определены КЧ иона Ca^{2+} , равные шести [69, 70]. Поэтому координационные числа иона Ca^{2+} в ацетонитриле вполне соответствуют широкому набору таковых в воде и подтверждают высокую подвижность сольватной оболочки и в неводном растворителе.

11. ИОН Sr^{2+}

Методами молекулярной динамики и EXAFS исследовано структурное состояние ближнего окружения иона Sr^{2+} в ацетонитриле [40]. Получены следующие параметры: КЧ иона Sr^{2+} равно 8.5, расстояние $\text{Sr}^{2+}\text{--N}$ 0.273 нм (метод молекулярной динамики), КЧ иона Sr^{2+} равно 8.0, расстояние $\text{Sr}^{2+}\text{--N}$ 0.271 нм (EXAFS). Методом кондуктометрии определено, что структуру растворов перхлората стронция в основном определяют контактные ионные пары [66].

В многочисленных исследованиях ближнего порядка иона Sr^{2+} в водных растворах определено, что ион координирует восемь молекул воды в интервале расстояний $\text{Sr}^{2+}\text{--O}$ 0.260–0.263 нм [71, 72].

Сравнение количественных параметров первых координационных сфер иона Sr^{2+} в рассматриваемых растворителях говорит в пользу аналогичности количества координированных в первой сфере молекул растворителей. Расстояние $\text{Sr}^{2+}\text{--N}$ представляется несколько большим, чем $\text{Sr}^{2+}\text{--O}$.

12. ИОН Zn^{2+}

В обзоре [73] КЧ иона Zn^{2+} в ацетонитриле приводится равным шести с расстоянием $\text{Zn}^{2+}\text{--N}$ равным 0.208 нм. Методом XAFS получено, что ион Zn^{2+} координирует шесть молекул растворителя с расстоянием $\text{Zn}^{2+}\text{--N}$, равным 0.211 нм [74]. Методом молекулярной динамики определены следующие параметры первой координационной сферы иона Zn^{2+} : КЧ = 6.3, расстояние $\text{Zn}^{2+}\text{--N}$ равно 0.199 нм [28]. Методом EXAFS спектроскопии установлено, что в 0.1 М. растворе $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ в ацетонитриле ион Zn^{2+} координирует шесть молекул растворителя с расстоянием $\text{Zn}^{2+}\text{--N}$, равным 0.212 нм [46].

Можно сделать вывод, что ион Zn^{2+} координирует в ацетонитриле шесть молекул растворителя, а расстояние $\text{Zn}^{2+}\text{--N}$ до первой координационной сферы находится в интервале 0.208–0.212 нм.

Ион Zn^{2+} в разбавленных водных растворах и в растворах средних концентраций формирует устойчивую первую координационную сферу из шести молекул воды, расположенных вокруг катиона октаэдрически на среднем расстоянии 0.208–0.215 нм, и вторую сферу примерно из 12 молекул

воды, находящихся на расстоянии 0.420 нм от катиона.

Количество координируемых ионом Zn^{2+} в первой сфере молекул растворителя и межчастичные расстояния от катиона до этих молекул одинаковы в рассматриваемых растворителях.

13. ИОНЫ La^{3+} И Dy^{3+}

Сочетанием методов молекулярной динамики и EXAFS спектроскопии определено, что в 0.1 М. растворах $\text{La}(\text{Tf}_2\text{N})_3$ и $\text{Dy}(\text{Tf}_2\text{N})_3$ [где Tf_2N – бис(трифторметилсульфонил)имид] в ацетонитриле ионы La^{3+} и Dy^{3+} координируют по 10 ион-молекулярных частиц, образуя геометрию координационной оболочки в виде двухшапочной квадратной антипризмы [75]. При этом ион La^{3+} координирует в среднем 8.5 молекул растворителя с расстоянием $\text{La}^{3+}\text{--N}$ 0.258 нм и 1.3 аниона с расстоянием $\text{La}^{3+}\text{--O}$ (O – атом кислорода аниона) 0.275 нм. Ион Dy^{3+} координирует в среднем 8 молекул растворителя с расстоянием $\text{Dy}^{3+}\text{--N}$ 0.242 нм и 1.6 аниона с расстоянием $\text{Dy}^{3+}\text{--O}$ 0.251 нм. Авторы отмечают, что из-за более слабой сольватационной способности ацетонитрила в сравнении с водой в нем образуются ионные пары с рассматриваемыми катионами, а в воде нет.

В современных работах иону La^{3+} в водных растворах приписывается КЧ = 9.5 с расстоянием $\text{La}^{3+}\text{--O}$ 0.257–0.261 нм [76, 77], а также ионная ассоциация [78]. Ион Dy^{3+} координирует в первой сфере 8.5 молекул воды, располагающихся на расстоянии 0.239 нм, и 0.5 атома кислорода нитрат-иона с расстоянием 0.243 нм [77].

Несмотря на то, что по структуроформированию ионов La^{3+} и Dy^{3+} в ацетонитриле опубликована только одна работа, можно отметить схожесть в формировании ближнего окружения иона La^{3+} в воде и обсуждаемом растворителе.

14. ИОН Mn^{2+}

Ион Mn^{2+} координирует в 0.465 М. растворе $\text{Mn}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ в ацетонитриле шесть октаэдрически расположенных молекул растворителя с расстоянием $\text{Mn}^{2+}\text{--N}$, равным 0.221 нм (РСА), и имеет такие же характеристики первой координационной сферы в 0.229 М. растворе (EXAFS спектроскопия) [79]. В обзоре [73] КЧ иона Mn^{2+} также

приводится равным шести с расстоянием $\text{Mn}^{2+}\text{--N}$ 0.220 нм. Методом XAFS получено, что ион Mn^{2+} координирует шесть октаэдрически расположенных молекул растворителя с расстоянием $\text{Mn}^{2+}\text{--N}$, равным 0.221 нм [74]. Методом EXAFS определено, что в 0.2 М. растворе марганца в ацетонитриле ион Mn^{2+} координирует шесть октаэдрически расположенных молекул растворителя с расстоянием $\text{Mn}^{2+}\text{--N}$, равным 0.219 нм [80]. Таким образом для иона Mn^{2+} параметры первой координационной сферы в ацетонитриле получены достаточно однозначно и сводятся к КЧ 6 и расстоянию $\text{Mn}^{2+}\text{--N}$ 0.220 нм.

В водном растворе ион Mn^{2+} координирует шесть молекул воды, расположенных октаэдрически, на расстоянии 0.216-0.220 нм [80, 81].

Для данного иона очевидна аналогия количественных параметров первой координационной сферы в обсуждаемых растворителях.

15. ИОН Fe^{2+}

В обзоре [73] КЧ иона Fe^{2+} в ацетонитриле приводится равным шести с расстоянием $\text{Fe}^{2+}\text{--N}$, равным 0.214 нм. Методом XAFS получено, что ион Fe^{2+} координирует шесть октаэдрически расположенных молекул растворителя с расстоянием $\text{Fe}^{2+}\text{--N}$, равным 0.213 нм [74].

В водном растворе ион Fe^{2+} координирует шесть молекул воды на расстоянии 0.212 нм [82, 83]. Схожесть параметров первой координационной сферы катиона в этих двух растворителях очевидна.

16. ИОН Co^{2+}

Методом XAS КЧ катиона в растворе, содержащем 1.0 М. иона Co^{2+} в ацетонитриле, определено равным шести с расстоянием $\text{Co}^{2+}\text{--N}$, равным 0.211 нм [54]. В обзоре [73] КЧ иона Co^{2+} приводится равным шести с расстоянием $\text{Co}^{2+}\text{--N}$ равным 0.212 нм. Методом XAFS получено, что ион Co^{2+} координирует шесть молекул растворителя с расстоянием $\text{Co}^{2+}\text{--N}$, равным 0.210 нм [74].

Ион Co^{2+} координирует в водных растворах его солей шесть молекул воды в первой сфере на расстоянии 0.210 нм и формирует вторую координационную сферу из 12 молекул воды на расстоянии 0.410 нм [84, 85].

Следовательно, количество координируемых ионом Co^{2+} молекул растворителя схоже в рассматриваемых растворителях. Это же касается и межчастичных расстояний от катиона до координируемых молекул.

17. ИОН Ni^{2+}

Методом EXAFS спектроскопии КЧ иона Ni^{2+} в ацетонитриле получено равным 6 с расстоянием $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$, равным 0.206 нм [86]. В обзоре [73] КЧ иона Ni^{2+} также приводится равным шести с расстоянием $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$ равным 0.207 нм. Методом EXAFS спектроскопии определено КЧ иона Ni^{2+} , равное шести, с расстоянием $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$, равным 0.206 нм [87]. Такое КЧ катиона было подтверждено и методом XAS в растворе ацетонитрила, содержащем 0.2 М. иона Ni^{2+} [54]. Расстояние $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$ определено равным 0.207 нм. Методом XAFS получено, что ион Ni^{2+} координирует шесть молекул растворителя с расстоянием $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$, равным 0.207 нм [74]. Согласно кондуктометрическим исследованиям в разбавленных растворах перхлората никеля преимущественно присутствуют сольваторазделенные ионных пар NiClO_4^+ [66]. Сильная сольватация катиона препятствует формированию контактных ионных пар.

Таким образом можно отметить хорошую сходимость результатов по описанию ближнего порядка иона Ni^{2+} в ацетонитриле, а именно КЧ 6 и расстояние $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$, равное 0.207 нм.

Ион Ni^{2+} в водных растворах координирует в первой сфере шесть молекул воды на среднем расстоянии 0.206 нм [88, 89].

Сравнивая формируемые ионом Ni^{2+} первые координационные сферы в обсуждаемых растворителях можно отметить одинаковые КЧ в этих системах. Межчастичные расстояния $\text{Ni}^{2+}\text{--N}$ и $\text{Ni}^{2+}\text{--O}$ аналогичны в ацетонитриле и воде.

18. ИОН Pt^{2+}

В обзоре [73] КЧ иона Pt^{2+} в ацетонитриле приводится равным шести с расстоянием $\text{Pt}^{2+}\text{--N}$ равным 0.200 нм. Методами PCA и EXAFS спектроскопии КЧ иона Ni^{2+} в 0.47 М. растворе перхлората платины получено равным четырем с расстоянием $\text{Pt}^{2+}\text{--N}$, равным 0.200 нм [90].

Аналогичные результаты приведены в этой же работе и для водного раствора перхлората платины [90].

19. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате можно заключить, что для рассмотренных в работе катионов, представляющих щелочные и щелочноземельные металлы, а также *d*-элементы, количество координируемых ими в первой сфере молекул растворителя схоже в ацетонитриле и воде. Это касается и межчастичных расстояний $\text{Me}^{n+}\text{--O}$ в воде и $\text{Me}^{n+}\text{--N}$ в ацетонитриле. К сожалению, отсутствие информации пока не позволило провести сравнение структуроформирования трехзарядных катионов (за исключением двух ионов лантанидов) в этих растворителях.

На основании сделанных выводов и с использованием информации о ближнем окружении ионов в водных растворах можно с достаточной степенью надежности предсказывать количественные характеристики еще не исследованных неорганических одноатомных катионов в ацетонитриле. Например, зная, что ион Al^{3+} координирует в водных растворах шесть молекул воды на расстоянии 0.190 нм [91], можно предположить, что в разбавленном растворе в ацетонитриле он также будет координировать шесть молекул растворителя с расстоянием $\text{Me}^{n+}\text{--N}$ примерно равным 0.190 нм. В случае концентрированных растворов возможно формирование ионных пар. К сожалению, на настоящий момент это предположение можно подтвердить только в отношении соответствия координационных чисел результатами весьма старых работ [92, 93].

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-43-370001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнов П.Р. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 9. С. 1440; Smirnov P.R. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 9. P. 1693. doi 10.1134/S1070363220090169
2. Смирнов П.Р. // ЖОХ. 2021. Т. 91. Вып. 3. С. 474; Smirnov P.R. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 3. P. 429. doi 10.1134/S1070363221030129
3. Radnai T., Jedlovsky P. // J. Phys. Chem. 1994. Vol. 98. N 23. P. 5994. doi 10.1021/j100074a028
4. Takamuku, T., Tabata M., Yamaguchi A., Nishimoto J., Kumamoto M., Wakita H., Yamaguchi T. // J. Phys. Chem. (B). 1998. Vol. 102. N 44. P. 8880. doi 10.1021/jp9824297
5. Cohen, S.R., Plazanet M., Rols S., Voneshen D.J., Fourkas J.T., Coasne B. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 348. P. 118423. doi 10.1016/j.molliq.2021.118423
6. Cartailier T., Kunz W., Turq P., Bellisent-Funel M.-C. // J. Phys. Condens. Matter. 1991. Vol. 3. N 47. P. 9511.
7. Kunz W., Barthel J., Klein L., Cartailier T., Turq P., Reindl B. // J. Solut. Chem. 1991. Vol. 20. N 9. P. 875.
8. Bamba S., Chabanel M., Legoff D., Proutière A. // J. Mol. Struct. 1991. Vol. 246. N 1–2. P. 155. doi 10.1016/0022-2860(91)80022-V
9. Camus M.N., Megnassan E., Proutiere A., Chabanel M. // J. Mol. Struct. 1993. Vol. 295. P. 155. doi 10.1016/0022-2860(93)85017-O.
10. Barthel J., Deser R. // J. Sol. Chem. 1994. V. 23. N 10. P. 1133.
11. Seo J.S., Cheong B.S., Cho H.G. // Spectrochim. Acta (A). 2002. Vol. 58. N 8. P. 1747. doi 10.1016/S1386-1425(01)00636-9
12. Xuan X., Zhang H., Wang J., Wang H. // J. Phys. Chem. (A). 2004. Vol. 108. N 37. P. 7513. doi 10.1021/jp047313r
13. Barthel J., Buchner R., Wismeth E. // J. Solut. Chem. 2000. Vol. 29. N 10. P. 937.
14. Spångberg D., Hermansson K. // Chem. Phys. 2004. Vol. 300. N 1–3. P. 165. doi 10.1016/j.chemphys.2004.01.011
15. Alberti M., Amat A., De Angelis F., Pirani F. // J. Phys. Chem. (B). 2013. Vol. 117. N 23. P. 7065. doi 10.1021/jp402827y
16. Erkabaev, A.M., Yaroslavl'tseva T.V., Popov S.E., Bushkova O.V. // Vib. Spectrosc. 2014. Vol. 75. P. 19. doi 10.1016/j.vibspec.2014.08.010
17. Sogawa, M., Sawayama S., Han J., Satou C., Ohara K., Matsugami M., Mimura H., Morita M., Fujii K. // J. Phys. Chem. (C). 2019. Vol. 123. N 14. P. 8699. doi 10.1021/acs.jpcc.9b01038
18. Jiang Z., Rappe A.M. // J. Phys. Chem. (C). 2022. Vol. 126. N 25. P. 10266. doi 10.1021/acs.jpcc.2c02174
19. Kameda, Y., Saito S., Saji A., Amo Y., Usuki T., Watanabe H., Arai N., Umebayashi Y., Fujii K.,

- Ueno K., Ikeda K., Otomo T. // J. Phys. Chem. (B). 2020. Vol. 124. N 46. P. 10456. doi 10.1021/acs.jpcc.0c08021
20. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2006. Т. 76. Вып. 2. С. 187; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 2. P. 175. doi 10.1134/S1070363206020034
21. Zhou Y., Xu S., Fang Y., Fang C., Zhu F. // J. Clust. Sci. 2016. Vol. 27. P. 1131. doi 10.1007/s10876-015-0948-9
22. Teychene J., Roux-de Balmain H., Maron L., Galier S. // J. Mol. Liq. 2019. Vol. 294. P. 111394 doi 10.1016/j.molliq.2019.111394
23. Cabaleiro-Lago E.M., Rios M.A. // Chem. Phys. 1998. Vol. 236. N 1–3. P. 235. doi 10.1016/S0301-0104(98)00216-X
24. Guàrdia E., Pinzón R. // J. Mol. Liq. 2000. Vol. 85. N 1–2. P. 33. doi 10.1016/S0167-7322(99)00162-2
25. Nguyen T.N.V., Peslherbe G.H. // J. Phys. Chem. (A). 2003. Vol. 107. N 10. P. 1540. doi 10.1021/jp020728x
26. Nguyen T.N., Hughes S.R., Peslherbe G.H. // J. Phys. Chem. (B). 2008. Vol. 112. N 2. P. 621. doi 10.1021/jp076567k
27. Nigam S., Majumder C. // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 2009. Vol. 907. N 1–3. P. 22. doi 10.1016/j.theochem.2009.04.013
28. Torras J., Alemán C. // J. Phys. Chem. (B). 2013. Vol. 117. N 36. P. 10513. doi 10.1021/jp402545g
29. Patil U.N., Keshri S., Tembe B.L. // J. Mol. Liq. 2015. Vol. 207. P. 279. doi 10.1016/j.molliq.2015.03.048
30. Patil U.N., Tembe B.L. // Mol. Simul. 2016. Vol. 42. N 14. P. 1193. doi 10.1080/08927022.2016.1159680
31. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 5. С. 745; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 5. P. 844. doi 10.1134/S1070363207050052
32. Galib M., Baer M.D., Skinner L.B., Mundy C.J., Huthwelker T., Schenter G.K., Benmore C.J., Govind N., Fulton J.L. // J. Chem. Phys. 2017. Vol. 146. P. 084504. doi 10.1063/1.4975608
33. Kelley M., Donley A., Clark S., Clark A. // J. Phys. Chem. (B). 2015. Vol. 119. N 51. P. 15652. doi 10.1021/acs.jpcc.5b07492
34. Richardi J., Fries P.H., Krienke H. // J. Chem. Phys. 1998. Vol. 108. N 10. P. 4079 doi 10.1063/1.475805
35. Fischer R., Richardi J., Fries P.H., Krienke H. // J. Chem. Phys. 2002. Vol. 117. N 18. P. 8467. doi 10.1063/1.1512281
36. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2007. Т. 77. Вып. 12. С. 1955; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2007. Vol. 77. N 12. P. 2101. doi 10.1134/S1070363207120043
37. Zhu F.Y., Fang C.H., Fang Y., Zhou Y.Q., Ge H.W., Liu H.Y. // J. Mol. Struct. 2014. Vol. 1070. P. 80. doi 10.1016/j.molstruc.2014.04.002
38. Tonti L., Floris F.M. // J. Mol. Liq. 2021. Vol. 328. P. 115341. doi 10.1016/j.molliq.2021.115341
39. Troxler L., Wipff G. // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. N 4. P. 1468. doi 10.1021/ja00083a036
40. D'Angelo P., Pavel N.V. // J. Chem. Phys. 1999. Vol. 111. N 11. P. 5107. doi 10.1063/1.479767
41. Miao J.T., Fang C.H., Fang Y., Zhu F.Y., Liu H.Y., Zhou Y.Q., Ge H.W., Sun P.C., Zhao X.C. // J. Mol. Struct. 2016. Vol. 1109. P. 67. doi 10.1016/j.molstruc.2015.12.081
42. Caralampio D.Z., Martínez J.M., Pappalardo R.R., Marcos E.S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2017. Vol. 19. N 42. P. 28993. doi 10.1039/C7CP05346K
43. Ding Y. // Chem. Phys. Lett. 2020. Vol. 760. P. 137996. doi 10.1016/j.cplett.2020.137996
44. Persson I., Penner-Hahn J.E., Hodgson K.O. // Inorg. Chem. 1993. Vol. 32. N 11. P. 2497. doi 10.1021/ic00063a049
45. Inada, Y., Nakano Y., Inamo M., Nomura M., Funahashi S. // Inorg. Chem. 2000. Vol. 39. N 21. P. 4793. doi 10.1021/ic000479w
46. D'Angelo P., Migliorati Vol. // J. Phys. Chem. (B). 2015. Vol. 119. N 10. P. 4061. doi 10.1021/acs.jpcc.5b01634
47. Xiang J.Y., Ponder J.W. // J. Comput. Chem. 2013. Vol. 34. N 9. P. 739. doi 10.1002/jcc.23190
48. Persson I., Lundberg D., Bajnóczi É.G., Klementiev K., Just J., Sigfridsson-Clauss K.G.V. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 14. P. 9538. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c00403
49. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 8. С. 1233; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 8. P. 1591. doi 10.1134/S1070363209080015
50. Frank P., Benfatto M., Qayyam M., Hedman B., Hodgson K.O. // J. Chem. Phys. 2015. Vol. 142. N 8. P. 084310. doi 10.1063/1.4908266
51. Nilsson K., Persson I. // Acta Chem. Scand. (A). 1987. Vol. 41. P. 139. doi 10.3891/acta.chem.scand.41a-0139
52. Yamaguchi T., Wakita H., Nomura M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988. Vol. 6. P. 433.
53. Tsutsui Y., Sugimoto K., Wasada H., Inada Y., Funahashi S. // Inorg. Chem. 1997. Vol. 101. N 15. P. 2900. doi 10.1021/jp9637921
54. Díaz-Moreno S., Muñoz-Páez A., Marcos E.S. // J. Phys. Chem. (B). 2000. Vol. 104. N 49. P. 11794. doi 10.1021/jp002528w
55. Pliego J.R., Jr. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 359. P. 119368. doi 10.1016/j.molliq.2022.119368
56. Yamaguchi T., Johansson G., Holmberg B., Maeda M., Ohtaki H. // Acta Chem. Scand. 1984. Vol. 38a. N 6. P. 437.

57. Sandstrom M., Neilson G.W., Johansson G., Yamaguchi T. // J. Phys. (C). 1985. Vol. 18. N 36. P. L1115. doi 10.1088/0022-3719/18/36/001
58. Skipper N.T., Neilson G.W. // J. Phys. Condens. Matter. 1989. Vol. 1. N 26. P. 4141. doi 10.1088/0953-8984/1/26/010
59. Yamaguchi T., Lindquist O., Boyce J.B., Claeson T. // Acta Chem. Scand. (A). 1984. Vol. 38. N 6. P. 423.
60. Seward T.W., Henderson C.M.B., Charnock J.M., Dobson B.R. // Geochem. Cosmohim. Acta. 1996. Vol. 60. N 13. P. 2273. doi 10.1016/0016-7037(96)00098-1
61. Fulton J.L., Kathmann S.M., Schenter G.K., Balasubramanian M. // J. Phys. Chem. (A). 2009. Vol. 113. N 50. P. 13976. doi 10.1021/jp9064906
62. Blauth C.M., Pribil A.B., Randolph B.R., Rode B.M., Hofer T.S. // Chem. Phys. Lett. 2010. Vol. 500. N 4–6. P. 251. doi 10.1016/j.cplett.2010.10.008
63. Busato M., Melchior A., Migliorati V., Colella A., Persson I., Mancini G., Veciani D., D'Angelo P. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. N 23. P. 17291. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c02494
64. Prasetyo N. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 361. P. 119688. doi 10.1016/j.molliq.2022.119688
65. Cha J.-N., Cheong B.-S., Cho H.-G. // J. Phys. Chem. (A). 2001. Vol. 105. N 10. P. 1789. doi 10.1021/jp003751w
66. Kalugin O.N., Agieienko V.N., Otroshko N.A. // J. Mol. Liq. 2012. Vol. 165. P. 78. doi 10.1016/j.molliq.2011.10.012
67. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2008. Т. 78. Вып. 9. С. 1409; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2008. Vol. 78. N 9. P. 1643. doi 10.1134/S1070363208090016
68. Смирнов П.Р., Тростин В.Н. // ЖОХ. 2009. Т. 79. Вып. 8. С. 1242; Smirnov P.R., Trostin V.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2009. Vol. 79. N 8. P. 1600. doi 10.1134/S1070363209080027
69. Rudolph W.W., Irmer G. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 11. P. 3919. doi 10.1039/c2dt31718d
70. Chizhik V.I., Egorov A.V., Pavlova M.S., Egorova M.I., Donets A.V. // J. Mol. Liq. 2016. Vol. 224. P. 730. doi 10.1016/j.molliq.2016.10.035
71. D'Angelo P., Migliorati V., Sessa F., Mancini G., Persson I. // J. Phys. Chem. (B). 2016. Vol. 120. N 17. P. 4114. doi 10.1021/acs.jpcc.6b01054
72. Chaudhari M., Rempe S.B. // J. Chem. Phys. 2018. Vol. 148. N 22. P. 222831. doi 10.1063/1.5023130
73. Ohtaki H. // Monatsh. Chem. 2001. Vol. 132. N 11. P. 1237.
74. Inada Y., Niwa Y., Iwata K., Funahashi S., Ohtaki H., Nomura M. // J. Mol. Liq. 2006. Vol. 129. N 1–2. P. 18. doi 10.1016/j.molliq.2006.08.009
75. Migliorati V., Filippini A., Sessa F., Lapi A., Serva A., D'Angelo P. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2019. Vol. 21. P. 13058. doi 10.1039/C9CP01417A
76. Lutz O.M.D., Hofer T.S., Randolph B.R., Rode B.M. // Chem. Phys. Lett. 2012. Vol. 536. P. 50. doi 10.1016/j.cplett.2012.03.065
77. Migliorati V., Serva A., Sessa F., Lapi A., D'Angelo P. // J. Phys. Chem. (B). 2018. Vol. 122. N 10. P. 2779. doi 10.1021/acs.jpcc.7b12571
78. Friesen S., Krickl S., Luger M., Nazet A., Hefter G., Buchner R. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2018. Vol. 20. P. 8812. doi 10.1039/C8CP00248G
79. Inada Y., Sugata T., Ozutsumi K., Funahashi S. // Inorg. Chem. 1998. Vol. 37. N 8. P. 1886. doi 10.1021/ic970830m
80. Konieczna H., Lundberg D., Persson I. // Polyhedron. 2021. Vol. 195. P. 114961. doi 10.1016/j.poly.2020.114961
81. Rudolph W.W., Irmer G. // Dalton Trans. 2013. Vol. 42. N 40. P. 14460. doi 10.1039/c3dt51493e
82. Olszewski W., Szymański K., Zaleski P., Zajac D.A. // J. Phys. Chem. (A). 2011. Vol. 115. N 46. P. 13420. doi 10.1021/jp207587u
83. Semrouni D., Isley W.C., Clavaguéra C., Dognon J.-P., Cramer C.J., Gagliardi L. // J. Chem. Theory Comput. 2013. Vol. 9. N 7. P. 3062. doi 10.1021/ct400237r
84. Ahmmad B., Nishi M., Hirose F., Ohkubo T., Kuroda Y. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2013. Vol. 15. N 21. P. 8264. doi 10.1039/c3cp50181g
85. Caralampio D.Z., Reeves B., Beccia M.R., Martínez J.M., Pappalardo R.R., Auwer C., Marcos E.S. // Mol. Phys. 2019. Vol. 117. N 22. P. 3320. doi 10.1080/00268976.2019.1650209
86. Inada Y., Funahashi S. // Analyt. Sciences. 1997. Vol. 13. N 3. P. 373. doi 10.2116/analsci.13.373
87. Kristiansson O., Persson I., Bobicz D., Xu D. // Inorg. Chim. Acta. 2003. Vol. 344. P. 15. doi 10.1016/S0020-1693(02)01322-1
88. D'Angelo P., Barone V., Chillemi G., Sanna N., Meyer-Klaucke W., Pavel N.V. // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol. 124. N 9. P. 1958. doi 10.1021/ja015685x
89. Liu H.Y., Fang C.H., Fang Y., Zhou Y.Q., Ge H.W., Zhu F.Y., Sun P.C., Miao J.T. // J. Mol. Model. 2016. Vol. 22. N 1. Art. 2. doi 10.1007/s00894-015-2871-2
90. Hellquist B., Bengtsson L.A., Holmberg B., Hedman B., Persson I., Elding L.I. // Acta Chem. Scand. 1991. Vol. 45. N 5. P. 449. doi 10.3891/acta.chem.scand.45-0449
91. Waluyo I., Huang C., Nordlund D., Bergmann U., Weiss T.M., Pettersson L.G.M., Nilsson A. // J. Chem. Phys. 2011. Vol. 134. N 6. P. 064513. doi 10.1063/1.3533958
92. Dalibart M., Derouault J., Granger P. // Inorg. Chem. 1981. Vol. 20. N 11. P. 3975. doi 10.1021/ic50225a075
93. Dalibart M., Derouault J., Granger P., Chapelle S. // Inorg. Chem. 1982. Vol. 21. N 3. P. 1040. doi 10.1021/ic00133a034

Comparative Characteristics of the Nearest Environment Structural Parameters of Metal Ions in Water and Acetonitrile

P. R. Smirnov^{a,*}

^a *G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia*

**e-mail: prs@isuct.ru*

Received November 30, 2022; revised December 8, 2022; accepted December 20, 2022

The literature data of various research methods on the structural characteristics of the nearest environment of some monatomic inorganic cations in aqueous solutions and in acetonitrile under ambient conditions are summarized. A quantitative comparison of the cations first solvation shell structures in these solvents has been carried out. It is suggested that for these systems, the structure of solvation shells of cations do not depend on the solvent, but is determined only by the physicochemical nature of the ions.

Keywords: electrolyte solutions, structure, coordination number

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ТЕПЛОВОЕ РАСШИРЕНИЕ $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ И ТВЕРДОГО РАСТВОРА $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$

© 2023 г. В. И. Петьков^{1,*}, Д. А. Лавренов¹, Е. А. Асабина¹

¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,
пр. Гагарина 23, Нижний Новгород, 603022 Россия

*e-mail: petkov@inbox.ru

Поступило в редакцию 10 декабря 2022 г.

После доработки 16 января 2023 г.

Принято к печати 26 января 2023 г.

Упариванием раствора солей с последующей термообработкой получены и охарактеризованы образцы системы $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ со структурой $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$. Уточнение методом Ритвельда структур $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 0$) и $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 1$) показало, что каркас $[\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3]_{3\infty}$ формируют сдвоенные грани октаэдров CrO_6 , между которыми расположены тетраэдры PO_4 , присоединенные к октаэдрам кислородными вершинами, пустоты каркаса заселяют шесть координированные атомы висмута или сурьмы. Изменяя состав неограниченного твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$, можно получать материалы с малыми коэффициентами теплового расширения: $0.5 \times 10^{-6} \leq \alpha_{av} \leq 1.9 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$.

Ключевые слова: фосфаты, висмут, сурьма, хром, структура $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$, тепловое расширение

DOI: 10.31857/S0044460X23030150, **EDN:** QFOYZH

Минералоподобные фосфатные керамики характеризуются высокой термической, фазовой, гидролитической и радиационной устойчивостью, сопротивлением растрескиванию, суперйонными, сегнетоэлектрическими, каталитическими свойствами [1–8]. Изоморфизм ионов в структурах таких фосфатов является одним из фундаментальных факторов для создания на их основе технических материалов для лазерных и космических технологий, специальной электротехники, химической технологии, медицинской отрасли, для решения одной из основных задач атомной энергетики – переработки радиоактивных отходов [9–16].

При замещении атомов натрия в известном фосфате $\text{Na}_3\text{Fe}_2(\text{PO}_4)_3$ со структурой минерала коснарита (или NASICON) [17–19] висмутом удалось получить $\text{BiFe}_2(\text{PO}_4)_3$ с неизвестной ранее для фосфатов структурой $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ [20, 21]. В качестве катиона в степени окисления +3 был

выбран висмут, обладающий большим ионным радиусом и поляризуемостью неподеленной электронной пары, которые способствуют проявлению кристаллами фосфата магнитных и диэлектрических свойств.

В основе структуры $\text{BiFe}_2(\text{PO}_4)_3$ находится каркас $\{[\text{Fe}_2(\text{PO}_4)_3]^{3-}\}_{3\infty}$, в котором атомы Fe координированы шестью атомами кислорода, принадлежащими шести тетраэдрам PO_4 [5]. Тетраэдры PO_4 двумя вершинами скрепляют два соединенных гранями октаэдра FeO_6 , образуя колонку, и двумя другими вершинами присоединяются к соседним колонкам, образуя смешанный каркас. Пустоты каркаса заполняют атомы Bi, окруженные шестью атомами кислорода.

При сравнении кристаллических структур изоформульных $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ (пространственная группа $P6_3/m$) и $\text{NaZr}_2(\text{PO}_4)_3$ (NASICON, пространственная группа $R\bar{3}c$) была выявлена их то-

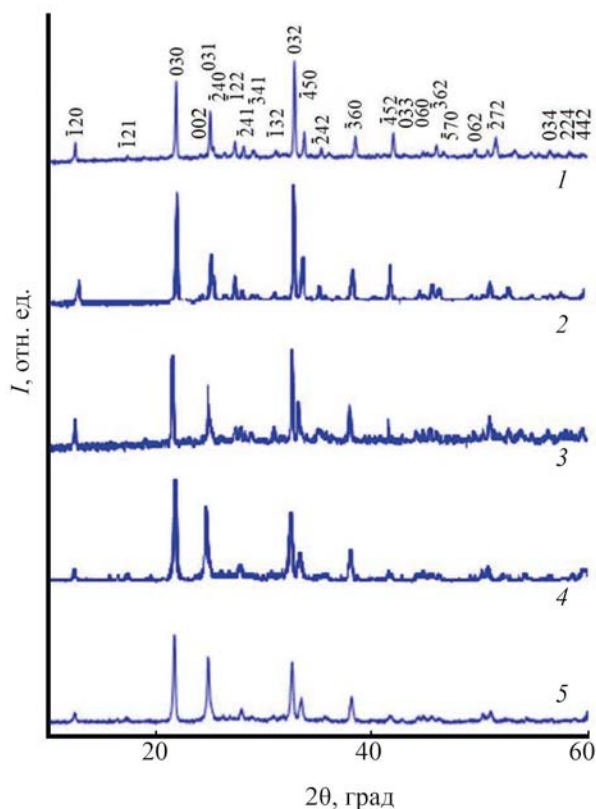


Рис. 1. Рентгенограммы фосфатов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$: $x = 0$ (1), 0.25 (2), 0.5 (3), 0.75 (4), 1.0 (5).

пологическую связь [5]. В основе структур лежат каркасы смешанного типа, состоящие из вытянутых вдоль направления с бесконечных цепочек из двоянных гранями октаэдров магния или вершинно-связанных октаэдров циркония, скрепленные между собой тетраэдрами SO_4 или PO_4 . Связи между тетраэдрами и октаэдрами осуществляются через общие вершины. Основное различие между обеими структурами заключается в расположении в $\text{CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ еще одной цепочки из соединенных друг с другом ребрами CaO_6 -октаэдров, в $\text{NaZr}_2(\text{PO}_4)_3$ присутствует только один тип цепочек из звеньев с одним NaO_6 и двумя ZrO_6 -октаэдрами.

Представляется перспективным дальнейший поиск новых фосфатов, обладающих структурой типа $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ и содержащих в своем составе катионы в степени окисления +3.

Данная работа посвящена синтезу, исследованию кристаллической структуры и термических свойств новых фосфатов $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ и твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$.

Синтезированные фосфаты $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ представляли собой поликристаллические порошки. Результаты растровой электронной микроскопии и рентгеноспектрального элементного микроанализа доказали гомогенность образцов, подтвердили соответствие химического состава исследуемых порошков заданному.

Термическое поведение реакционной системы, предшествующее образованию целевой фазы $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$, изучали методом ДТА. Эндотермический эффект на кривой ДТА в температурной области 200–330°C показывает удаление оставшейся в образце кристаллизационной воды и разложение исходных реагентов. При 685–910°C на кривой ДТА присутствуют экзо- и эндоэффекты, отвечающие за завершение синтеза и кристаллизацию целевого продукта. Эти данные соответствуют данным РФА по температурам образования и разложения соединений в твердой фазе.

Обжиг образцов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ при температуре 800°C позволил получить однофазные продукты (рис. 1). Данные РФА показали кристаллизацию образцов в структурном типе $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ (пространственная группа $P6_3/m$) [5, 20, 21]. С повышением температуры происходило увеличение интенсивности отражений на рентгенограммах, что свидетельствует о росте кристалличности фосфатов. Образцы системы $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($0 \leq x \leq 1$) устойчивы до 1200°C.

Концентрационная зависимость параметров элементарных ячеек образцов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ аппроксимирована линейно (a (Å) = 14.174 + 0.116 x , c (Å) = 7.4046 – 0.0664 x , V (Å³) = 1287.4 + 7.56 x , $x = 0$ –1.0) в соответствии с составом твердого раствора. Прямолинейная зависимость параметров ячейки с ростом x свидетельствует об образовании неограниченного твердого раствора в соответствии с правилом Вегарда.

Результаты растровой электронной микроскопии и микрозондового анализа показали, что образцы были гомогенны и представляли собой зерна различной формы, их химический состав соответствует заданному в пределах погрешности метода: $\text{Bi}_{1.01 \pm 0.02}\text{Cr}_{1.99 \pm 0.02}\text{P}_{3.00 \pm 0.02}\text{O}_{12}$ (для образца с $x = 0$) и $\text{Sb}_{1.00 \pm 0.02}\text{Cr}_{2.00 \pm 0.01}\text{P}_{3.01 \pm 0.02}\text{O}_{12}$ ($x = 1$).

Для подтверждения строения твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ проведено уточнение его

Таблица 1. Условия съемки и результаты уточнения кристаллической структуры $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$

Характеристика	$\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$	$\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$
Пространственная группа, Z	$P6_3/m, 6$	
Интервал углов 2θ , град	20.00–110.00	
a , Å	14.0974(8)	14.1611(8)
c , Å	7.3766(3)	7.4149(3)
V , Å ³	1269.59(11)	1287.75(12)
$d_{\text{выч}}$, г/см ³	4.690	4.624
Шаг сканирования	0.02	
Число рефлексов отражения	573	578
Число уточняемых параметров:		
структурные	48	
другие	22	
Факторы достоверности: R_{wp} , R_p , S , %	4.13, 2.73, 2.95	3.70, 2.87, 1.97

Таблица 2. Координаты, параметры атомных смещений и заселенности (q) базисных атомов в структуре фосфатов $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$

Атом	x	y	z	B_{iso}	q	Атом	x	y	z	B_{iso}	q
$\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$						$\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$					
Bi^{1A}	0.6667	0.3333	0.0442(19)	1.67(11)	0.5	Sb^{1A}	0.6667	0.3333	0.0468(13)	0.55(8)	0.5
Bi^{1B}	0.6667	0.3333	–0.0438(20)	1.67(11)	0.5	Sb^{1B}	0.6667	0.3333	–0.0547(13)	0.55(8)	0.5
Bi^2	0.0	0.0	0.5668(14)	1.67(11)	0.5	Sb^2	0.0	0.0	0.6097(7)	0.55(8)	0.5
Cr	0.0342(7)	0.6871(11)	0.5596(10)	2.7(3)	1.0	Cr	0.0285(4)	0.6836(5)	0.5667(5)	0.67(11)	1.0
P^1	0.9225(7)	0.7702(2)	0.25	0.51(9)	1.0	P^1	0.9216(6)	0.7723(2)	0.25	0.59(9)	1.0
P^2	0.7924(8)	0.5628(5)	0.75	0.50(8)	1.0	P^2	0.7970(5)	0.5639(7)	0.75	1.87(7)	1.0
P^3	0.9089(9)	0.4894(9)	0.25	0.48(5)	1.0	P^3	0.9059(2)	0.4871(9)	0.25	1.03(3)	1.0
O^1	0.9789(3)	0.7667(2)	0.4196(6)	0.64(3)	1.0	O^1	0.9715(3)	0.7624(7)	0.4165(3)	1.62(6)	1.0
O^2	0.8015(4)	0.6832(4)	0.25	0.53(3)	1.0	O^2	0.8006(7)	0.6868(2)	0.25	1.32(4)	1.0
O^3	0.9233(5)	0.8784(5)	0.25	1.23(6)	1.0	O^3	0.9228(9)	0.8760(8)	0.25	0.54(9)	1.0
O^4	0.9126(5)	0.6486(7)	0.75	0.97(5)	1.0	O^4	0.9156(9)	0.6483(5)	0.75	0.63(5)	1.0
O^5	0.7809(5)	0.4490(4)	0.75	0.89(5)	1.0	O^5	0.7804(5)	0.4472(3)	0.75	0.95(3)	1.0
O^6	0.1682(9)	0.7329(6)	0.4213(6)	0.65(4)	1.0	O^6	0.1619(2)	0.7319(6)	0.4209(2)	0.59(9)	1.0
O^7	0.9493(6)	0.5532(3)	0.4207(5)	0.89(8)	1.0	O^7	0.9491(7)	0.5553(2)	0.422	0.98(6)	1.0
O^8	0.0821(4)	0.6142(5)	0.75	0.79(8)	1.0	O^8	0.0856(2)	0.6127(4)	0.75	1.22(3)	1.0
O^9	0.7819(5)	0.4330(5)	0.25	0.91(4)	1.0	O^9	0.7827(9)	0.4362(7)	0.25	1.13(4)	1.0

структуры ($x = 0$ и $x = 1$) при комнатной температуре методом Ритвельда. Условия съемки, параметры ячейки и основные данные по уточнению структуры приведены в табл. 1. Из рис. 2 видна согласованность экспериментальной и вычисленной рентгенограмм фосфатов. Координаты, параметры атомных смещений и заселенности базисных атомов фосфатов приведены в табл. 2.

Исследуемые соединения $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 0$) и $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 1$) обладают гексагональной симметрией с примитивной P -решеткой. Фрагмент структуры фосфата $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ идентичен фрагменту структуры $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ (рис. 3). В основе структуры соединений лежит каркас смешанного типа $\{[\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3]^{3-}\}_{3\infty}$, состоящий из вытянутых вдоль направления с бесконечных цепочек из

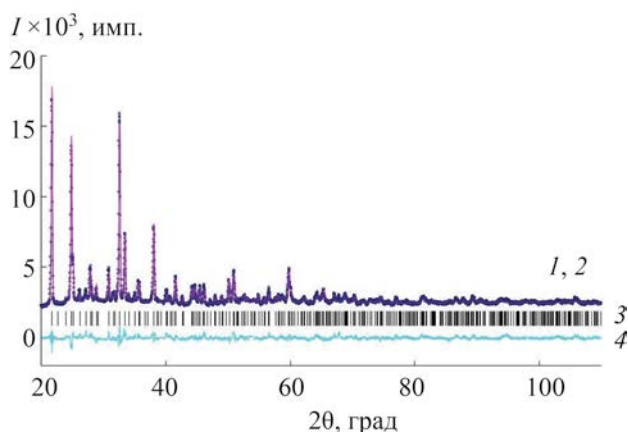


Рис. 2. Экспериментальная (1, сплошная линия), вычисленная (2, точки), разностная (4) рентгенограммы и штрих-диаграмма (3) фосфата $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$.

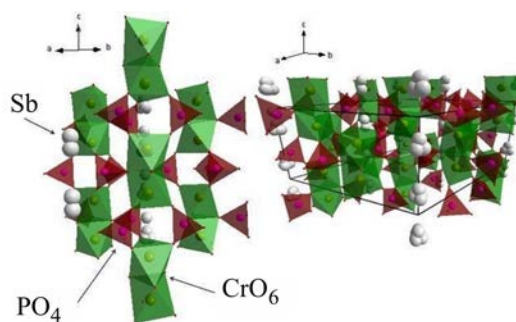


Рис. 3. Фрагмент структуры $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$.

сдвоенных гранями октаэдров, занятых атомами хрома и скрепленных между собой в двух других направлениях тетраэдрами PO_4 . Связи между тетраэдрами PO_4 и октаэдрами CrO_6 осуществляются через общие вершины. Разброс расстояний $\text{Cr}-\text{O}$ 1.92–2.08 Å и $\text{P}-\text{O}$ 1.46–1.59 Å находится в обычных пределах. Подобие строения смешанных каркасов $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ и $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ проявляется в соизмеримости параметров элементарных ячеек. В полостях структуры располагаются атомы Bi или Sb (координационные полиэдры – тригональные призма $\text{Bi}(\text{Sb})^1$ и антипризма $\text{Bi}(\text{Sb})^2$). Расстояния $\text{Bi}-\text{O}$ и $\text{Sb}-\text{O}$ распределены в пределах 2.02–2.78 Å и 1.86–3.08 Å соответственно. Величины межатомных расстояний $\text{Bi}-\text{O}$ и $\text{Sb}-\text{O}$ близки друг другу, кроме того Bi^{3+} и Sb^{3+} являются электронными аналогами (близки значения электроотрицательностей, электронное строение, тип химической связи). В силу этого возможен изовалентный изоморфизм и образование непрерывного твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$.

Длины связей $\text{Cr}-\text{O}$ в сдвоенных гранях октаэдров из каркасообразующих атомов хрома слабо зависят от радиуса катионов Bi или Sb, размещенных во внекаркасных позициях (рис. 3). В цепочках из BiO_6 - или SbO_6 -октаэдров, параллельных оси c и заселяющих полости структуры, BiO_6 -октаэдры, соединенные друг с другом по ребрам сильно ис-

кажены по сравнению с недеформированными SbO_6 -октаэдрами (рис. 4). Структура $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ из-за разброса расстояний $\text{Bi}-\text{O}$ в сдвоенных BiO_6 -октаэдрах усложнена разворотами октаэдров вокруг своих осей и дополнительными наклонами относительно друг друга, что приводит к их сближению по оси c . Изменение валентных углов $\text{O}-\text{Bi}-\text{O}$ влечет за собой деформацию связанных с ними PO_4 -тетраэдров. Происходит разворот тетраэдров вокруг своих осей симметрии и дополнительный наклон относительно друг друга, что сокращает расстояние между колонками и приводит к уменьшению параметра a элементарной ячейки. Из-за скоррелированного поворота фрагментов

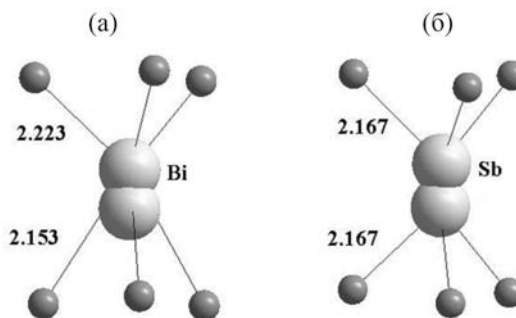


Рис. 4. Межатомные расстояния (Å) в BiO_6 - и SbO_6 -октаэдрах фосфатов $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ (а) и $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ (б).

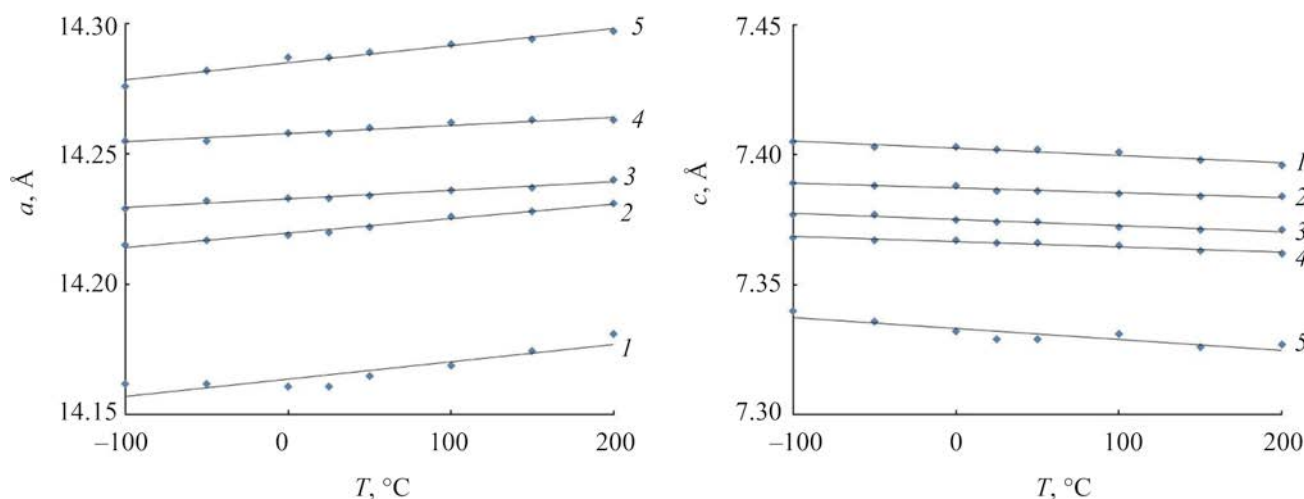


Рис. 5. Температурная зависимость параметров ячеек $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$: $x = 0$ (1), 0.25 (2), 0.5 (3), 0.75 (4), 1.0 (5).

структуры происходит закономерное уменьшение параметров a , c и V решетки твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ с ростом содержания более крупного катиона Bi^{3+} в составе фосфата.

Использование терморентгенографии [22, 23] позволило получить прямую информацию о тепловом расширении кристаллической решетки фосфатов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ и преобразовании кристаллической структуры, фиксирующихся по термическому изменению дифракционной картины. Температурные зависимости параметров кристаллической решетки $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ близки к линейным (рис. 5). Отклонение экспериментальных значений от аппроксимирующей прямой не превышает погрешности измерения параметров элементарной ячейки. О влиянии температуры на структуру судили по значениям коэффициентов теплового линейного расширения: $\alpha_a = \Delta a / (a \Delta T)$, $\alpha_c = \Delta c / (c \Delta T)$, среднему коэффициенту $\alpha_{av} =$

$(2\alpha_a + \alpha_c) / 3$ и анизотропии теплового расширения $|\alpha_a - \alpha_c|$ (табл. 3). Тепловое расширение структуры твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ анизотропно. Для образцов твердого раствора характерны противоположные по знаку и близкие по величине осевые коэффициенты теплового линейного расширения. Минимальной анизотропией расширения при небольшом значении среднего коэффициента теплового линейного расширения характеризуются образцы с $0.5 \leq x \leq 0.75$, для которых $\alpha_{av} = 0.5 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$ и $|\alpha_a - \alpha_c| = 4.8 \times 10^{-6} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$, они относятся к низко расширяющимся, устойчивым к тепловым ударам, материалам.

Таким образом, разработана методика синтеза новых соединений $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ и образцов неограниченного твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$, относящихся к новому для фосфатов структурному типу $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$. Уточнена структура индивидуальных соединений ($x = 0$

Таблица 3. Коэффициенты теплового расширения и анизотропия фосфатов $\text{Sb}_x\text{Bi}_{1-x}\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$

Фосфат, x	$\alpha_a \times 10^6, \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$	$\alpha_c \times 10^6, \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$	$\alpha_{av} \times 10^6, \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$	$ \alpha_a - \alpha_c \times 10^6, \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$
0.00	4.9	-4.1	1.9	9.0
0.25	4.2	-2.7	1.9	6.9
0.50	2.1	-2.7	0.5	4.8
0.75	2.1	-2.7	0.5	4.8
1.00	4.9	-5.5	1.4	10.4

и $x = 1$) с использованием рентгенографических данных. Определены концентрационные и температурные зависимости параметров кристаллической решетки образцов твердого раствора. Параметры элементарных ячеек образцов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ изменяются линейно в соответствии с составом (x) твердого раствора. Уменьшение параметров a , c и V решетки твердого раствора $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ при изоморфном замещении Sb^{3+} более крупным катионом Bi^{3+} связано с деформацией октаэдров BiO_6 , соединенных друг с другом по ребрам, и скоррелированным поворотом фрагментов структуры. Проведено измерение параметров кристаллической решетки образцов $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ от температуры методом терморентгенографии в интервале от -100 до 200°C и показано, что образцы твердого раствора характеризуются малыми коэффициентами теплового линейного расширения ($\alpha_{\text{av}} < 2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$) и относятся к низко расширяющимся материалам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Образцы $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ с $x = 0, 0.25, 0.50, 0.75, 1.0$ получены упариванием раствора солей с последующей термообработкой. В качестве исходных реагентов применяли реактивы марки ХЧ. Для синтеза фосфатов стехиометрические количества Sb_2O_3 , Bi_2O_3 , $\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ растворяли в рассчитанном количестве соляной кислоты. При перемешивании добавляли раствор ортофосфорной кислоты, взятый также в соответствии со стехиометрией. Далее реакционные смеси подвергали высушиванию и термообработке при $90\text{--}200^\circ\text{C}$ и диспергировали для увеличения степени гомогенности. Затем образцы обжигали при $600, 800, 1000, 1100, 1200^\circ\text{C}$ не менее 24 ч на каждой стадии. Поэтапный обжиг чередовали с диспергированием. Температура изотермического обжига была определена исходя из данных дифференциально-термического анализа (ДТА). ДТА образца, соответствующего стехиометрии фосфата $\text{SbCr}_2\text{P}_3\text{O}_{12}$ и подвергнутого предварительной термообработке при 200°C , проводили с использованием термоанализатора DTG-60H Shimadzu в интервале температур $200\text{--}1100^\circ\text{C}$ при скорости нагрева и охлаждения 10 град/мин.

Контроль за составом и однородностью полученных фосфатов осуществляли с помощью

сканирующего (растрового) электронного микроскопа JEOL JSM-7600F. Микроскоп оснащен системой микроанализа – энергодисперсионным спектрометром OXFORD X-MaxN 20. Погрешность при определении элементного состава образцов составляла не более 2 ат%. Рентгенограммы образцов записывали на дифрактометре Shimadzu XRD-6000 (CuK_α -излучение, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$, диапазон углов $2\theta = 10\text{--}60^\circ$). Рентгенофазовый анализ использовали для установления фазового состава образцов в процессе их получения после каждого этапа изотермического обжига и контроля однофазности полученных фосфатов. Рентгенодифракционные спектры $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ и $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ для структурного исследования записывали в интервале углов $2\theta = 20\text{--}110^\circ$ с шагом сканирования 0.02° и экспозицией в точке 17 с. Обработку рентгенограмм и уточнение структуры фосфатов проводили методом Ритвельда [24] с использованием программы RIETAN-97 [25]. Аппроксимирование профилей пиков осуществляли согласно модифицированной функции псевдо-Войта (Mod-TCH pV [26]). В качестве базовой модели для уточнения кристаллической структуры фосфата использованы координаты атомов $\text{BiFe}_2(\text{PO}_4)_3$ [5]. Погрешность определения параметров элементарной ячейки не превышала $0.0008 \text{ \AA}$ для линейных параметров и $0.12 \text{ \AA}^3$ для объема. Рентгенограммы для исследования теплового расширения записывали на том же дифрактометре с использованием температурной приставки Anton Paar TTK 450 в интервале температур от -100 до 200°C . В качестве внутреннего стандарта при съемке использовали кристаллический Si. Погрешности определения коэффициентов теплового расширения не превышали $0.2 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петьков Владимир Ильич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4106-2534>

Асабина Елена Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4992-8956>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pet'kov V.I., Asabina E.A., Sukhanov M.V., Schelokov I.A., Shipilov A.S., Alekseev A.A.* // Chem. Eng. Trans. 2015. Vol. 43. P. 1825. doi 10.3303/CET1543305
2. *Balaji D., Mandlimath T.R., Chen J., Matsushita Y., Kumar S.P.* // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. P. 13245. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01597
3. *Пет'ков В.И., Асабина Е.А., Лукутцов А.А., Корчемкин И.В., Алексеев А.А., Демарин В.Т.* // Радиохимия. 2015. Т. 57. № 6. С. 540; *Pet'kov V.I., Asabina E.A., Lukutsov A.A., Korchemkin I.V., Alekseev A.A., Demarin V.T.* // Radiochemistry. 2015. Vol. 57. N 6. P. 632. doi 10.1134/S1066362215060119
4. *Abhilash P., Sebastian M.T., Surendran K.P.* // J. Eur. Ceram. Soc. 2016. Vol. 36. № 8. P. 1939. doi 10.1016/j.jeurceramsoc.2016.02.019
5. *Пет'ков В.И., Сомов Н.В., Лавренов Д.А., Суханов М.В., Фукина Д.Г.* // Кристаллография. 2020. Т. 65. № 5. С. 745. doi 10.31857/S0023476120050173; *Pet'kov V.I., Somov N.V., Lavrenov D.A., Sukhanov M.V., Fukina D.G.* // Cryst. Rep. 2020. Vol. 65. N 5. P. 716. doi 10.1134/S106377452005017X
6. *Chong M.K., Zainuddin Z., Omar F.S., Hj J.M.H.* // Ceram. Int. 2022. Vol. 48. N 15. P. 22147. doi 10.1016/j.ceramint.2022.04.202
7. *Moussadik A., Halim M., Arsalane S., Kacimi M., Hamidi A.E., Tielens F.* // Mater. Res. Bull. 2022. Vol. 150. P. 111764. doi 10.1016/j.materresbull.2022.111764
8. *Navarrete-Segado P., Grossin D., Frances C., Tourbin M., Tenailleau C., Duployer B.* // Addit. Manuf. 2022. Vol. 50. P. 102542. doi 10.1016/j.addma.2021.102542
9. *Liu F., Deng D., Wu M., Chen B., Zhou L., Xu S.* // J. Alloys Compd. 2021. Vol. 865. P. 158820. doi 10.1016/j.jallcom.2021.158820
10. *Shen L., Deng S., Jiang R., Liu G., Yang J., Yao X.* // Energy Storage Mater. 2022. Vol. 46. P. 175. doi 10.1016/j.ensm.2022.01.010
11. *Oda K., Saitoh H., Hoaki Y., Shimoda H., Hirao T., Ichiyoshi W., Shimizu Y.* // Solid State Ion. 2020. Vol. 346. P. 115212. doi 10.1016/j.ssi.2019.115212
12. *Zhang Y., Huazhi G., Shuang Y., Ao H.* // J. Magn. Magn. Mater. 2020. Vol. 506. P. 166802. doi 10.1016/j.jmmm.2020.166802
13. *Сафронова Т.В.* // Неорг. матер. 2021. Т. 57. № 5. С. 467. doi 10.31857/S0002337X21050067; *Safronova T.V.* // Inorg. Mater. 2021. Vol. 57. N 5. P. 443. doi 10.1134/S002016852105006X
14. *Wang J., Wei Y., Zhang X., Wang Y., Li N.* // Ceram. Int. 2022. Vol. 48. № 9. P. 12772. doi 10.1016/j.ceramint.2022.01.147
15. *Ramya R., Buvaneswari G.* // J. Nucl. Mater. 2022. Vol. 558. P. 153388. doi 10.1016/j.jnucmat.2021.153388
16. *Bohre A., Avasthi K., Pet'kov V.I.* // J. Ind. Eng. Chem. 2017. Vol. 50. P. 1. doi 10.1016/j.jiec.2017.01.032
17. *Pilonen P.C., Friis H., Rowe R., Poirier G.* // Canad. Mineral. 2020. Vol. 58. P. 1. doi 10.3749/canmin.2000044
18. *Yaroslavl'tsev A.B., Stenina I.A.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 51. Suppl. P. 97.
19. *Masquelier C.W.C., Rodriguez-Carvajal J., Gaubicher J., Nazar L.* // Chem. Mater. 2000. Vol. 12. № 2. P. 525. doi 10.1021/cm991138n
20. *Weil M.* // Cryst. Res. Technol. 2007. Vol. 42. № 11. P. 1058. doi 10.1002/crat.200710975
21. *Krivovichev S.V., Shcherbakova E.P., Nishanbaev T.P.* // Canad. Mineral. 2010. Vol. 48. № 6. P. 1469. doi 10.3749/canmin.48.5.1469
22. *Бубнова Р.С., Кржижановская М.Г., Филатов С.К.* Практическое руководство по терморентгенографии поликристаллов. СПб: СПбГУ, 2011. Ч. 1.
23. *Drebushchak V.A.* // J. Therm. Anal. Cal. 2020. Vol. 142. N 2. P. 1097. doi 10.1007/s10973-020-09370-y
24. *Rietveld H.M.* // Acta Crystallogr. 1967. Vol. 22. Pt 1. P. 151. doi 10.1107/S0365110X67000234
25. *Kim Y.I., Izumi F.* // J. Ceram. Soc. Japan. 1994. Vol. 102. P. 401. doi 10.2109/jcersj.102.401
26. *Izumi F.* // The Rietveld Method. New York: Oxford University Press, 1993. 298 p.

Synthesis, Structure, and Thermal Expansion of $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$, $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ and $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ Solid Solutions

V. I. Pet'kov^{a,*}, D. A. Lavrenov^a, and E.A. Asabina^a

^a N. I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, 603022 Russia

*e-mail: petkov@inbox.ru

Received December 10, 2022; revised January 16, 2023; accepted January 26, 2023

The manifestations of the $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ system with the $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ structure were obtained and characterized by the evaporation of salt solutions with heat treatment. Refinement of the Rietveld method for the structure of $\text{BiCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 0$) and $\text{SbCr}_2(\text{PO}_4)_3$ ($x = 1$) showed that the $[\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3]_{3\infty}$ framework is formed by CrO_6 octahedra doubled by faces, PO_4 tetrahedra are between the dependences, attached to the octahedrons by oxygen vertices, the voids of the framework are populated by six-coordinated bismuth or antimony atoms. By varying the composition of the $\text{Bi}_{1-x}\text{Sb}_x\text{Cr}_2(\text{PO}_4)_3$ solid solution everywhere, it is possible to obtain materials with low thermal expansion coefficients: $0.5 \times 10^{-6} \leq \alpha_{av} \leq 1.9 \times 10^{-6} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$.

Keywords: phosphates, bismuth, antimony, chromium, $\alpha\text{-CaMg}_2(\text{SO}_4)_3$ structure, thermal expansion

БИОСОВМЕСТИМЫЕ МИКРОЭМУЛЬСИИ НА ОСНОВЕ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ДОБАВКАМИ ПИПЕРИДИНИЕВЫХ ПАВ

© 2023 г. А. Б. Миргородская^{1,*}, Р. А. Кушназарова¹, О. А. Ленина¹,
К. А. Петров¹, Л. Я. Захарова¹

¹ Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия
*e-mail: mirgoralla@mail.ru

Поступило в редакцию 19 января 2023 г.

После доработки 6 февраля 2023 г.

Принято к печати 9 февраля 2023 г.

В настоящей работе получен и охарактеризован ряд микроэмульсий на основе олеиновой кислоты и Твин 80, модифицированных добавками пиперидиниевых ПАВ. Исследовано влияние добавок на размер, стабильность, солюбилизирующее действие сформированных систем в отношении гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) веществ. Путем варьирования соотношения компонентов получены микроэмульсии, сильно отличающиеся по вязкости – от легкотекучих составов до гелей. Получены кинетические параметры, описывающие процесс высвобождения связанных субстратов из микроэмульсий. В испытаниях *in vivo* противовоспалительного действия микроэмульсий, содержащих индометацин, показано, что присутствие в них добавок пиперидиниевого ПАВ усиливает терапевтический эффект лекарства.

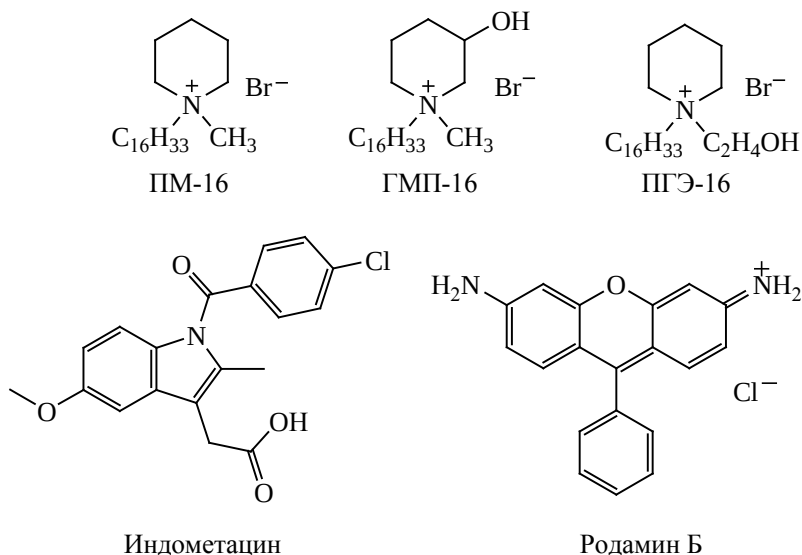
Ключевые слова: микроэмульсия, пиперидиниевые ПАВ, вязкость, размер, противовоспалительное действие

DOI: 10.31857/S00444460X23030162, **EDN:** QHWSGG

Анализ современных тенденций формирования и использования систем доставки в медико-биологических приложениях показывает, что супрамолекулярные композиции на основе амфифилов (мицеллы, везикулы, микро- и наноэмульсии, липосомы, твердые липидные наночастицы) имеют широкие возможности при использовании в качестве носителей, обеспечивающих адресное действие и биодоступность лекарственных веществ [1–4]. Для обеспечения эффективности и безопасности таких систем они должны состоять не только из биосовместимых, нетоксичных и фармацевтически приемлемых веществ, но и соответствовать ряду определенных физико-химических

показателей. Прежде всего размер получаемых частиц-носителей должен лежать в нанометровом диапазоне. Система должна быть стабильной, обладать высоким солюбилизирующим действием и обеспечивать пролонгированное высвобождение связанных веществ. При наружном применении важную роль приобретает повышенная вязкость систем. В значительной мере этим запросам соответствуют микроэмульсии, которые, как правило, состоят из водной и масляной (углеводородной) фаз, разделенных слоем мицеллообразующих ПАВ, иногда включающим и со-ПАВ [5–7]. При формировании микроэмульсий, предназначенных для биомедицинского применения, часто исполь-

Схема 1.



зуют неионные ПАВ, которые мало токсичны и совместимы с большим числом биологически активных веществ [8–10]. Однако, по своей эффективности они уступают более токсичным ионным ПАВ. Сочетание неионного ПАВ с катионным может придать поверхности дисперсных частиц положительный заряд, что улучшает их стабильность, усиливает солюбилизирующее действие и облегчает взаимодействие с отрицательно заряженными участками компонентов биосистем. Наличие катионных ПАВ в микроэмульсиях обеспечивает особенно высокую эффективность при их наружном использовании, при создании офтальмологических и трансдермальных препаратов [11–14].

Настоящая работа является продолжением и развитием наших исследований микроэмульсий на основе олеиновой кислоты и Твин 80, применяемых в качестве носителя для лекарственных веществ [15–17]. В ней было запланировано провести широкое варьирование соотношения составляющих компонентов, а также осуществить частичную замену Твин 80 пиперидиниевыми катионными ПАВ. Выбор последних обусловлен тем, что пиперидиниевые ПАВ проявили себя как вещества, обладающие мультифункциональной активностью, способные выступать в

качестве антимикробных агентов и адъювантов, улучшающих солюбилизирующее действие и транспортные свойства композиций, содержащих биоактивные добавки [18–21]. В качестве пиперидиниевых катионных ПАВ использовали бромид 1-метил-1-гексадецилпиперидиния (ПМ-16), бромид 1-метил-1-гексадецил-3-гидрокси-1-гексадецилпиперидиния (ГМП-16) и бромид 1-(2-гидроксиэтил)-1-гексадецилпиперидиния (ПГЭ-16). Была поставлена задача охарактеризовать размеры и стабильность полученных микроэмульсий, создать системы, отличающиеся своей вязкостью. Предполагалось использовать эти системы для солюбилизации гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) веществ, оценить скорость высвобождения инкапсулированных соединений, продемонстрировать эффективность полученных микроэмульсий, загруженных противовоспалительным средством, в испытаниях *in vivo*. Формулы исследованных катионных ПАВ и солюбилизаторов приведены на схеме 1.

В качестве базовой системы для проведения работы нами была выбрана микроэмульсия, исследованная в [10, 17], в состав которой входят биосовместимые компоненты: олеиновая кислота, вода, Твин 80 и этиловый спирт, который выступает одновременно и как со-ПАВ, и как модификатор

Таблица 1. Состав исследуемых микроэмульсий^a

Компонент	Состав, мас%								
	МЭ1	МЭ2	МЭ3	МЭ4	МЭ5	МЭ6	МЭ7	МЭ8	МЭ9
Вода	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0	40.0	47.0	47.0	47.0
Твин 80	21.0	19.0	15.0	15.0	15.0	13.3	6.5	6.5	6.5
ГМП-16	0	2.0	6.0	0	0	4.0	7.0	0	0
ПГЭ-16	0	0	0	6.0	0	0	0	7.0	0
ПМ-16	0	0	0	0	6.0	0	0	0	7.0
Олеиновая кислота	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	16.5	16.0	16.0	16.0
Этанол	37.0	37.0	37.0	37.0	37.0	26.2	23.5	23.5	23.5

^a Вязкость текучих микроэмульсий составляет 1.88, 1.80, 1.78, 1.24, 1.48 и 6.3 сП для микроэмульсий МЭ1, МЭ2, МЭ3, МЭ4, МЭ5 и МЭ6 соответственно.

водной фазы – МЭ1. Для придания положительно-го заряда частицам, для увеличения стабильности и усиления солубилизационных свойств системы ее состав был модифицирован добавками гексадецилпиперидиниевых ПАВ, в том числе содержащими гидроксигруппу в структуре молекулы. Кроме того, нами была реализована возможность за счет варьирования соотношения компонентов получать гелеобразные композиции удобные в применении при нанесении на различные поверхности. Составы исследованных микроэмульсий приведены в табл. 1.

Сформированные жидкие микроэмульсии (МЭ1–МЭ4) характеризуются значением вязкости от 1.2 до 2 сП, которая несколько снижается по мере увеличения в системе доли катионного ПАВ (см. примечание к табл. 1). Наибольшее снижение наблюдается в случае, когда в микроэмульсии содержится ПМ-16, в молекулах которого нет ОН-группы. Методом динамического рассеяния света было установлено, что в образце МЭ1 наблюдается мономодальное распределение частиц по размерам. В случае производных от нее систем МЭ2–МЭ5, вне зависимости от структуры введенных катионных ПАВ, содержится два типа частиц: с гидродинамическим диаметром 4–6 и 16–26 нм. По мере увеличения содержания катионного ПАВ размер обоих типов частиц уменьшается, при этом возрастает доля мелких агрегатов. Исследуемые микроэмульсии как минимум в течение двух месяцев сохраняют свою прозрачность, макрооднородность и характер распределения частиц в системе.

Изменение соотношения компонентов микроэмульсий и увеличение в них доли воды приводит к значительному росту вязкости системы. В табл. 1 в качестве примера приведен состав более вязкой микроэмульсии (МЭ6), а также гелеобразных композиций (МЭ7–МЭ9). Оказалось, что при одинаковом соотношении компонентов более густые гели образуются в системах, содержащих гидроксипиперидиниевые ПАВ, а аналогичная система, содержащая ПМ-16, является довольно текучим гелем. Вероятно, возможность образования водородных связей гидроксипиперидиниевыми ПАВ приводит к усилению взаимодействия между компонентами микроэмульсии и ее дополнительному структурированию, при этом различное положение ОН-группы в структуре молекулы заметного отличия в их поведении не вызывает. Интересно отметить, что в случае, когда в композиции подобной МЭ7 содержится только Твин 80, микроэмульсия не образуется. Рисунок 1 иллюстрирует внешний вид некоторых образцов, полученных в ходе исследования.

Некоторые из сформированных микроэмульсий были использованы нами как носители гидрофильных и гидрофобных органических соединений. В качестве гидрофильного соединения был использован краситель родамин Б, часто применяемый в диагностике как чувствительный флуоресцентный зонд. Противовоспалительный препарат индометацин, растворимость которого в воде составляет ~0.001 мас% [22, 23], был выбран в качестве гидрофобного субстрата. Для индоме-

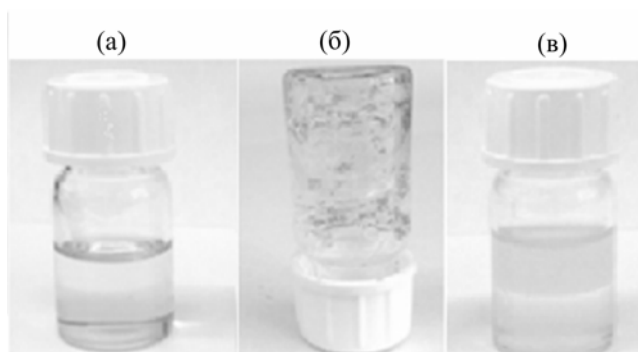


Рис. 1. Внешний вид образцов, полученных в ходе исследований: (а) жидкая микроэмульсия МЭ2, (б) гелеобразная система МЭ7, (в) расслоившаяся композиция, состав которой аналогичен МЭ7, но катионное ПАВ заменено на Твин 80.

тацина следовало создать систему с высоким содержанием лекарственного вещества, способную к его последующему пролонгированному высвобождению. В случае родамина Б была поставлена задача обеспечить замедленный выход красителя, растворенного в микроэмульсии, во внешнюю среду. Для обоих веществ количественное определение их содержания в исследуемых системах проводили с привлечением метода спектрофотометрии. За аналитический сигнал в случае индометацина принимали полосу поглощения 320 нм (ϵ 7200 л·моль⁻¹·см⁻¹), а для родамина Б – поглощение при 554 нм (ϵ 94000 л·моль⁻¹·см⁻¹). Высвобождение солюбилизаторов из микроэмульсий изучали методом диализа в условиях, имитирующих биологические: pH 6.86 (фосфатный буфер), температура 37°C.

Использование сформированных микроэмульсий позволяет существенно повысить растворимость индометацина в водных системах, причем составы, содержащие гидроксипиперидиниевые ПАВ, характеризуются несколько большей солюбилизационной емкостью. Предельно достигаемое содержание лекарства составляет 1.3, 1.5, 1.4 и 1.2 мас% для композиций МЭ1, МЭ3, МЭ4 и МЭ5 соответственно. Для гелеобразных микроэмуль-

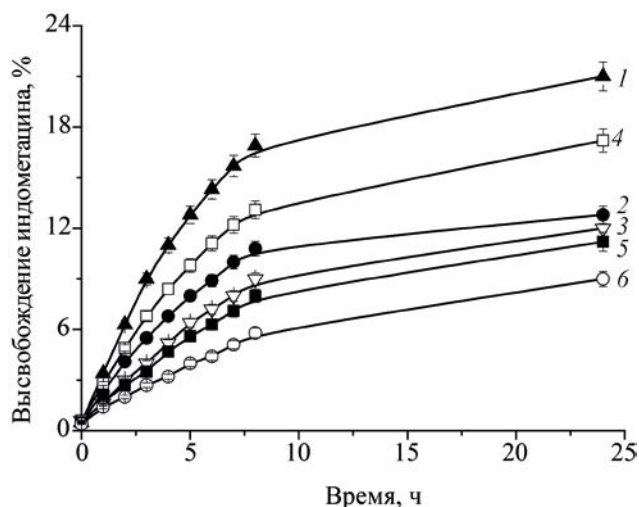


Рис. 2. Кинетические зависимости высвобождения индометацина из микроэмульсий (pH 6.86, 37°C). 1 – МЭ1, 2 – МЭ3, 3 – МЭ4, 4 – МЭ5, 5 – МЭ7, 6 – МЭ8.

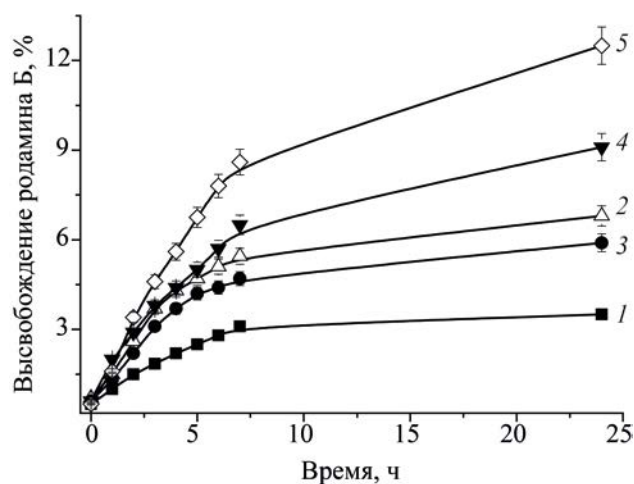
сий точно определить растворимость индометацина оказалось технически сложно. В связи с этим в дальнейших исследованиях мы использовали системы, которые содержали 0.5 мас% индометацина. Данные, отражающие кинетику высвобождения этого лекарства из исследуемых микроэмульсий, представлены на рис. 2. Из них следует, что процесс высвобождения происходит медленно: за сутки выход индометацина не превышает 20%, тогда как в тех же условиях полный выход свободного лекарства, помещенного в диализный мешок в виде насыщенного водно-спиртового раствора, завершается приблизительно через 4 ч. Выход индометацина из гелеобразных систем более медленный, чем из жидких, при этом структура используемого для модификации микроэмульсий пиперидиниевого ПАВ не оказывает существенного влияния.

Гидрофильный краситель родамин Б легко растворяется и в создаваемых микроэмульсиях. Для экспериментов были выбраны системы, в которых концентрация родамина Б составляла 0.05 мас%. Процесс высвобождения красителя из микроэмульсии (рис. 3), как и в случае индометацина, происходит существенно медленнее, чем из водного раствора. Так, за 4 ч во внешнюю среду вышел

Таблица 2. Результаты количественного анализа зависимостей, представленных на рис. 2 и 3, с помощью различных математических моделей

Система	Модель первого порядка $\ln(1-Q) = -k_1 t$		Модель Хигучи $Q = k_X t^{1/2}$		Модель Корсмейер–Пеппаса $Q = k_{\text{КП}} t^n$		
	$[R^2]$	k_1	$[R^2]$	k_X	$[R^2]$	$k_{\text{КП}}$	n
Индометацин							
Свободный субстрат	0.9960	0.660	0.8457	45.56	0.946	47.2	0.46
МЭ1	0.9436	0.026	0.9283	5.69	0.9939	3.97	0.72
МЭ2	0.9593	0.015	0.9627	3.5	0.9989	2.5	0.71
МЭ3	0.9845	0.012	0.9336	2.8	0.9987	1.7	0.80
МЭ4	0.9174	0.019	0.9392	4.3	0.9959	3.15	0.69
МЭ7	0.9783	0.011	0.9418	2.5	0.9984	1.6	0.78
МЭ8	0.9664	0.008	0.9490	1.8	0.9951	1.2	0.75
Родамин Б							
Свободный субстрат	0.8859	0.92	0.8318	54.56	0.9239	58.65	0.41
МЭ1	0.7489	0.0050	0.9838	1.12	0.9989	0.98	0.58
МЭ2	0.7462	0.0093	0.9610	2.06	0.9728	1.80	0.59
МЭ3	0.8158	0.0081	0.9271	1.77	0.9549	1.42	0.64
МЭ7	0.8104	0.010	0.9685	2.27	0.9926	1.90	0.61
МЭ8	0.9469	0.0140	0.9201	2.97	0.9985	2.04	0.74

практически весь родамин Б, растворенный в воде, а из микроэмульсий за то же время высвободилось не более 8%. На основании этого можно утверждать, что микроэмульсии могут удерживать как гидрофильные, так и гидрофобные солилизаты,


Рис. 3. Кинетические зависимости высвобождения родамин Б из микроэмульсий (рН 6.86, 37°C). 1 – МЭ1, 2 – МЭ3, 3 – МЭ4, 4 – МЭ7, 5 – МЭ8.

тем самым способны обеспечивать их пролонгированное действие, в частности, при использовании в фармакологических составах.

Для изучения механизма высвобождения индометацина и родамин Б из микроэмульсий, модифицированных катионными ПАВ, полученные кинетические зависимости (рис. 2, 3) аппроксимировали с применением трех наиболее используемых в настоящее время математических приближений: модель первого порядка, модели Хигучи и Корсмейера–Пеппаса [16, 24, 25]. Уравнения, лежащие в их основе, представлены в табл. 2 вместе с данными, полученными в результате проведенного анализа. Значения коэффициента корреляции (R^2) позволяют выбрать модель, наиболее точно описывающую высвобождение субстрата из микроэмульсий. Полученные экспериментальные результаты по высвобождению как индометацина, так и родамин Б лучше всего описываются уравнением Корсмейера–Пеппаса: $R^2 \geq 0.99$. Это полуэмпирическая модель, применяемая для сферических систем доставки, в основе которой лежат представления о том, что высвобождение

Таблица 3. Влияние микроэмульсий, нагруженных индометацином, на каррагинан-индуцируемый отек у крыс^a

Система	Объем лапы крыс, мл						
	0 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	24 ч
Контроль ^b	1.05±0.06	1.42±0.05	1.48±0.08	1.60±0.08	1.66±0.1	1.55±0.1	1.05±0.06
МЭ1	1.76±0.1	2.04±0.09	2.03±0.08	2.03±0.07	1.86±0.12	1.77±0.09	1.76±0.1
МЭ7	1.42±0.05	1.49±0.04	1.49±0.06	1.5±0.07	1.48±0.07	1.45±0.55	1.42±0.05
Мазь ^b	0.98±0.03	1.07±0.02	1.12±0.03	1.16±0.02	1.19±0.04	1.20±0.04	0.98±0.03

^a Каждая подопытная группа состояла из 6 животных. Полученные данные обрабатывали методами непараметрического анализа.

^b Данные опубликованы в работе [16].

включенного вещества может протекать не только путем его диффузии из носителя в объем раствора, но и за счет разрушения самого носителя [26, 27]. Значение наклона (n) аппроксимированной кривой позволяет судить о механизме процесса: если $n = 0.45$, то высвобождение представляет собой диффузию Фика. При значениях n , лежащих в пределах от 0.5 до 1, процесс контролируется не только диффузией, но и разрушением носителя. Если же n превышает 1, то высвобождение субстрата происходит прежде всего из-за разрушения носителя. На основании значений n (табл. 2), полу-

ченных для исследуемых микроэмульсий, можно говорить, что процесс диффузии обоих субстратов сопровождается постепенной деструкцией носителя. Для систем, содержащих индометацин, уменьшение значения константы k при переходе от базовой микроэмульсии МЭ1 к аналогичным композициям МЭ3–МЭ5 свидетельствуют о том, что присутствие в них катионного ПАВ приводит к дополнительному связыванию этого лекарства и замедлению его высвобождения, что может обеспечивать их пролонгированное действие при использовании в качестве средств доставки. Следует отметить, что несколько лучшее связывание индометацина проявляют составы, включающие ПАВ с ОН-группой, при этом гелеобразные микроэмульсии удерживают это лекарство лучше, чем жидкие. Напротив, родамин В лучше всего связывается микроэмульсией, не содержащей катионное ПАВ (МЭ1), при этом его высвобождение из гелеобразных микроэмульсий происходит несколько легче, чем для жидких, что, скорее всего связано с различной локализацией гидрофильного и гидрофобного субстратов в системе. Как видно из данных табл. 2 высвобождение из диализного мешка как свободного индометацина, так и свободного родамина также контролируется диффузией Фика ($n = 0.46$), однако значение k при этом почти на порядок выше, чем для формулированного субстрата. Вероятно, в случае микроэмульсий сначала происходит высвобождение связанного вещества из наночастицы в дисперсионную среду и лишь после этого через поры диализного мешка во внешний принимающий раствор.

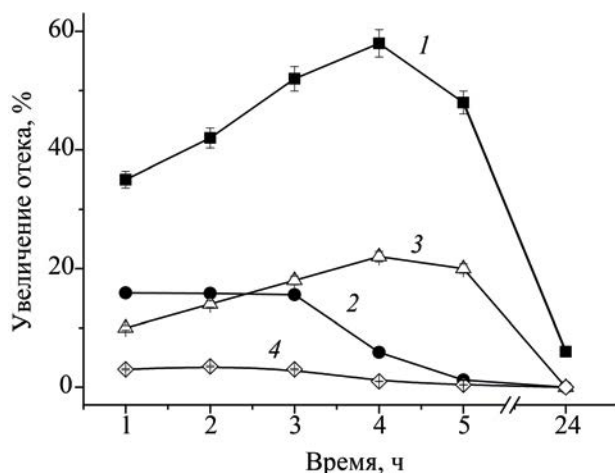


Рис. 4. Динамика развития каррагинан-индуцируемого воспаления у крыс и результаты действия различных композиций, содержащих 0.5 мас.% индометацина: 1 – контроль (без терапии), 2 – МЭ1, 3 – аптечная мазь, 4 – МЭ7.

На следующем этапе работы был сделан переход от экспериментов *in vitro* к исследованиям

in vivo. Индометацин, являющийся нестероидным противовоспалительным препаратом, широко используется в составе аптечных мазей для наружного применения. Нами с использованием модели каррагинан-индуцированного отека на крысах было сопоставлено противовоспалительное действие трех систем, содержащих 0.5 мас%. индометацина: микроэмульсия МЭ1 без добавок катионного ПАВ, гелеобразная микроэмульсия МЭ7, содержащая 7 мас% ГМП-16, и аптечная мазь. Данные об изменении объема лапы крыс в группе, не получавшей терапию, и группах, получавших тестируемые композиции, приведены в табл. 3 и на рис. 4.

Установлено, что в контрольной группе среднее значение объема вытесненной жидкости до введения каррагинана было равно 1.05 мл, что принимали за 100%. После введения каррагинана наблюдалось постепенное увеличение отека. Максимальные показатели, превышающие исходные данные на 58.1%, были достигнуты через 4 ч. Далее отек постепенно уменьшался, однако даже через 24 ч после начала эксперимента он полностью не прошел (рис. 4, кривая 1).

При наложении повязок, пропитанных немодифицированной микроэмульсией МЭ1, отек увеличивался в течение 2 ч, затем скорость его развития снижалась и через сутки отек проходил совсем (рис. 4, кривая 2).

В группе с применением гелеобразной МЭ7, загруженной индометацином, уже через 2 ч увеличение отека составляло лишь 3.4% по отношению к исходным данным, а через 5 ч объем вытесненной жидкости был равен исходным значениям, что свидетельствовало о полном снятии воспаления (рис. 4, кривая 4). Следует отметить, что гелеобразная форма предлагаемой композиции облегчает ее нанесение на раневую поверхность и позволяет удерживаться на поверхности кожи даже в отсутствие повязки.

Для сравнения была испытана противовоспалительная мазь «Индометацин», разбавленная вазелином таким образом, чтобы содержание в ней лекарственного вещества составляло 0.5 мас%, т. е. было таким же, как и в сформированных нами системах. Полученные результаты (рис. 4, кривая 3) позволяют говорить, что в этом случае воспале-

ние не развивалось так быстро, и отек не достигал таких значений как в контрольном эксперименте, однако выздоровление происходило существенно медленнее, чем в случае использования композиции МЭ7. Это свидетельствует о том, что исследуемые микроэмульсии могут выступать в качестве эффективных носителей для противовоспалительных лекарств.

Таким образом, в настоящей работе на основе биосовместимых составляющих сформированы стабильные микроэмульсии, модифицированные добавками пиперидиниевых ПАВ, проявляющие высокое солюбилизирующее действие. Путем варьирования соотношения компонентов получены композиции, сильно отличающиеся по вязкости – от легкотекучих составов до гелей, которые были использованы в качестве носителей для гидрофильных (родамин Б) и гидрофобных (индометацин) субстратов. Гелеобразные системы характеризуются наиболее низкой скоростью высвобождения субстратов и за счет этого могут быть предложены в качестве систем доставки лекарств с пролонгированным действием. Присутствие в микроэмульсиях добавок пиперидиниевых ПАВ позволяет получать составы с улучшенными физико-химическими характеристиками и высоким терапевтическим действием, превышающим активность известных лекарственных форм. Полученные результаты свидетельствуют о значительных перспективах использования сформированных систем для создания новых препаратов, предназначенных прежде всего для наружного применения. Важно отметить, что варьирование структурных факторов и оптимизация физико-химических свойств наноразмерных носителей (поверхностный заряд, размер, вязкость) может быть использовано в качестве эффективного инструмента для контроля функциональной активности инкапсулированных препаратов, включая пролонгированный эффект и терапевтическое действие.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для исследования применяли Твин 80, олеиновую кислоту, индометацин, родамин Б, каррагинан (Sigma-Aldrich), содержащие 99% основного вещества. Катионные пиперидиниевые ПАВ синтезировали взаимодействием соответствующего N-алкилпиперидина с гексадецилбромидом в аце-

тонитриле с последующей перекристаллизацией реакционной смеси по методике [18, 19]. Микроэмульсии получали при последовательном смешении олеиновой кислоты, ПАВ, этилового спирта и воды, в соотношениях, приведенных в табл. 1.

Размеры частиц в микроэмульсиях определяли на фотонном корреляционном спектрометре динамического и электрофоретического рассеяния света Malvern ZetaSizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания) с He-Ne газовым лазером мощностью 10 мВт и длиной волны 633 нм. Угол рассеяния света составлял 173°.

Солюбилизирующее действие микроэмульсий в отношении индометацина оценивали спектрофотометрическим методом по аналогии с [18]. Для этого с помощью прибора Spescord 250 Plus фиксировали значение оптической плотности (D) насыщенных индометацином образцов микроэмульсий при длине волны 320 нм и определяли предельно достигаемую концентрацию (C) этого лекарства в системе, используя уравнение Бугера–Ламберта–Бера (1).

$$D = \varepsilon \cdot L \cdot C, \quad (1)$$

где L – толщина поглощающего слоя.

Вязкость исследуемых микроэмульсий определяли по методу Пуазейля путем измерения продолжительности течения жидкости в калиброванном вискозиметре при температуре эксперимента 25°C.

Контроль высвобождения индометацина из микроэмульсий проводили при 37°C методом диализа по аналогии с работой [16]. Диализные мешки имели размер пор 12–14 кДа. В качестве внешней среды служил фосфатный буферный раствор (рН 6.86).

Противовоспалительная активность композиций, содержащих индометацин, была изучена на крысах линии Wistar с использованием модели каррагинан-индуцированного отека по методике, описанной в работе [16]. Степень отека оценивали при помощи установки Plethysmometer (Ugo Basile), определяя объем воды, вытесненный лапой животного из измерительной ячейки прибора. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в Директиве Совета Европейского Союза 2010/63/

ЕС, протокол экспериментов был одобрен Комиссией по Биоэтике Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миргородская Алла Бенционовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5594-0679>

Кушназарова Рушана Абдурашитовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2111-2530>

Захарова Люция Ярулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.Я. Захарова является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yuan L., Pan M., Shi K., Hu D., Li Y., Chen Y., Qian Z. // *Appl. Mater. Today*. 2022. Vol. 27. P. 101438. doi 10.1016/j.apmt.2022.101438
2. Ibarra-Sánchez L.Á., Gámez-Méndez A., Martínez-Ruiz M., Nájera-Martínez E.F., Morales-Flores B.A., Melchor-Martínez E.M., Sosa-Hernández J.E., Parra-Saldivar R., Iqbal H.M.N. // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2022. Vol. 70. P. 103219. doi 10.1016/j.jddst.2022.103219
3. Gaynanova G., Vasileva L., Kashapov R., Kuznetsova D., Kushnazarova R., Tyryshkina A., Vasilieva E., Petrov K., Zakharova L., Sinyashin O. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 22. P. 6786. doi 10.3390/molecules26226786
4. Chen K., Zhang Y., Zhu L., Chu H., Huang K., Shao X., Asakiya C., Huang K., Xu W. // *J. Controlled Release*. Vol. 341. P. 869. doi 10.1016/j.jconrel.2021.12.020
5. Ponce Ponte M., Bianco M., Longhi M., Aloisio C. // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 348. P. 118408. doi 10.1016/j.molliq.2021.118408
6. Саутина Н.В., Рыбакова А.И., Блохин Д.С., Ключков В.В., Галяметдинов Ю.Г. // *ЖФХ*. 2021. Т. 95. № 11. С. 1763; Sautina N.V., Rybakova A.I., Blokhin D.S., Klochkov V.V., Galyametdinov Y.G. // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2021. V. 95. N 11. P. 2325. doi 10.1134/S0036024421110200
7. Szumala P., Macierzanka A. // *Int. J. Pharm.* 2022. Vol. 615. P. 121488. doi 10.1016/j.ijpharm.2022.121488
8. Pavoni L., Perinelli D.R., Bonacucina G., Cespi M., Palmieri G.F. // *Nanomaterials*. 2020. Vol. 10. P. 135. doi 10.3390/nano10010135

9. *Vu Q.L., Fang C.-W., Suhail M., Wu P.-C.* // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 14. P. 1233. doi 10.3390/ph14121233
10. *Mehta S.K., Kaur G., Bhasin K.K.* // *Colloids Surf. (B)*. 2007. Vol. 60. P. 95. doi 10.1016/j.colsurfb.2007.06.012
11. *Rahić O., Tucak A., Omerović N., Sirbubalo M., Hindija L., Hadžiabdić J., Vranić E.* // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13. P. 28. doi 10.3390/pharmaceutics13010028
12. *Ramadon D., McCrudden M.T.C., Courtenay A.J.* // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2021. Vol. 12. P. 758. doi 10.1007/s13346-021-00909-6
13. *Ahmady A.R., Hosseinzadeh P., Solouk A., Akbari S., Szulc A.M., Brycki B.E.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2022. Vol. 299. P. 102581. doi 10.1016/j.cis.2021.102581
14. *Putro J.N., Ismadji S., Gunarto Ch., Soetaredjo F.E., Ju Y.H.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 298. P. 112034. doi 10.1016/j.molliq.2019.112034.
15. *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 292. P. 111407. doi 10.1016/j.molliq.2019.111407
16. *Mirgorodskaya A.B., Koroleva M.Y., Kushnazarova R.A., Mishchenko E.V., Petrov K.A., Lenina O.A., Vyshtakalyuk A.B., Voloshina A.D., Zakharova L.Y.* // *Nanotechnology*. 2022. Vol. 33. N 15. doi 10.1088/1361-6528/ac467d
17. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Жукова Н.А., Мамедов В.А., Захарова Л.Я.* // *ЖФХ*. 2018. Т. 92. № 12. С. 1983; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Zhukova N.A., Mamedov V.A., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2018. Vol. 92. N 12. P. 2588. doi 10.1134/S0036024418120312
18. *Kushnazarova R.A., Mirgorodskaya A.B., Kuznetsov D.M., Tyryshkina A.A., Voloshina A.D., Gumerova S.K., Lenina O.A., Nikitin E.N., Zakharova L.Ya.* // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 336. 116318. doi 10.1016/j.molliq.2021.116318
19. *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Valeeva F.G., Lukashenko S.S., Tyryshkina A.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.* // *Mendelev Commun.* 2021. Vol. 31. P. 323. doi 10.1016/j.mencom.2021.04.014
20. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 2. С. 328; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 2. P. 328. doi 10.1007/s11172-019-2388-4
21. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Лукашенко С.С., Захарова Л.Я.* // *ЖФХ*. 2020. Т. 94. № 9. С. 1385; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lukashenko S.S., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2020. Vol. 94. N 9. P. 1902. doi 10.1134/S0036024420090198
22. *Яцкевич Е.И., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. Т. 9. С. 2232; *Yackevich E.I., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 64. N 9. P. 2232. doi 10.1007/s11172-015-1143-8
23. *Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya., Khairutdinova E.I., Lukashenko S.S., Sinyashin O.G.* // *Colloids Surf. (A)*. 2016. Vol. 510. P. 33. doi 10.1016/j.colsurfa.2016.07.065
24. *Siepmann J., Peppas N.A.* // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001. Vol. 48. P. 139. doi 10.1016/S0169-409X(01)00112-0
25. *Li Q., Liu X., Byambasuren K., Wang X., Qiu S., Gao Y., Dang L., Liu Z., Shu Q., Wang Z.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 303. P. 112675. doi 10.1016/j.molliq.2020.112675
26. *Bruschi M.L.* *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems.* Cambridge: Woodhead Publishing, 2015. 208 p. doi 10.1016/C2014-0-02342-8
27. *Arifin D.Y., Lee L.Y., Wang C.H.* // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2006. Vol. 58. P. 1274. doi 10.1016/j.addr.2006.09.007

Biocompatible Microemulsions Based on Oleic Acid Modified with Piperidinium Surfactants

A. B. Mirgorodskaya^{a,*}, R. A. Kushnazarova^a, O. A. Lenina^a,
K. A. Petrov^a, and L. Ya. Zakharova^a

^a *Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center "Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

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

Received January 19, 2023; revised February 6, 2023; accepted February 9, 2023

A number of microemulsions based on oleic acid and Tween 80, modified with piperidinium surfactants, have been obtained and characterized. The effect of additives on the size, stability, and solubilization effect of the formed systems with respect to hydrophilic (rhodamine B) and hydrophobic (indomethacin) substances was studied. By varying the ratio of components, it was possible to form microemulsions that differ greatly in viscosity: from easy-flowing compositions to gels. The kinetic parameters describing release process of substrates from microemulsions have been obtained. *In vivo* tests of the anti-inflammatory action of microemulsions loaded with indomethacin have shown that the presence of piperidinium surfactants enhances the therapeutic effect of the drug. *In vivo* tests of the anti-inflammatory action of microemulsions loaded with indomethacin have shown that the presence of piperidinium surfactants enhances the therapeutic effect of the drug.

Keywords: microemulsion, piperidinium surfactants, viscosity, size, anti-inflammatory effect