

ISSN 0044-460X

Том 93, Номер 1

Январь 2023



# ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

[www.sciencejournals.ru](http://www.sciencejournals.ru)



# СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 1, 2023

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Селективный синтез сложных эфиров карбоновых кислот<br><i>Р. М. Султанова, Н. С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина,<br/>С. А. Мецереякова, А. В. Самородов, С. С. Злотский</i>                                                                                                                                                                                                | 3   |
| (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилы]:<br>синтез и антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д<br><i>П. Г. Дахно, В. В. Доценко, В. Д. Стрелков, В. К. Василин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>                                                                                                                                                          | 11  |
| Синтез и антибактериальная активность 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот<br><i>И. А. Горбунова, В. М. Шадрин, Н. А. Пулина, В. В. Новикова,<br/>С. С. Дубровина, Д. А. Шпиловских, С. А. Шпиловских</i>                                                                                                                                                                                | 22  |
| Синтез и свойства 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрилов<br><i>В. В. Доценко, К. В. Халатян, А. А. Русских, Е. А. Варзиева,<br/>Д. А. Крамарева, В. К. Василин, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>                                                                                                                                                                     | 31  |
| Реакция Биджинелли в синтезе<br>этил-4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов<br><i>В. Л. Гейн, Т. М. Замараева, Е. В. Горгопина, М. В. Дмитриев</i>                                                                                                                                                                                             | 43  |
| Взаимодействие С-алкилзамещенных 1,4,8,11-тетраазаациклотетрадека-4,11-диенов<br>с галогенангидридами карбоновых кислот как новый метод синтеза<br>С- и N-ацил-2,3,6,7-тетрагидро-1,4-дiazепинов<br><i>Н. А. Анисимова, Д. А. Мелькова</i>                                                                                                                                                  | 50  |
| Синтез, структура и нековалентные взаимодействия галогенидов<br>5-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-b]тиазолия<br><i>Н. М. Тарасова, И. Д. Юшина, Д. Г. Ким, В. В. Шарутин</i>                                                                                                                                                                                                                   | 58  |
| Синтез и строение 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-b]пиридин-5-карбонитрилов<br><i>В. В. Доценко, Н. Т. Джассим, А. З. Темердашев, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова</i>                                                                                                                                                                                                  | 67  |
| Фотохимическое получение молекулярного водорода в присутствии замещенных солей акридина<br><i>А. В. Долганов, Л. А. Климаева, Е. В. Окина, А. В. Князев</i>                                                                                                                                                                                                                                 | 77  |
| Синтез бис-α-гидроксифосфиноксидов на платформе салицилового альдегида<br><i>Е. А. Александрова, Н. А. Пономарева, А. С. Рудаков, О. Ю. Деркачева,<br/>Е. Б. Серебряков, Ю. Г. Тришин</i>                                                                                                                                                                                                   | 84  |
| Синтез, строение и свойства ацилгидразона 2-оксо-3-формилхинолона,<br>содержащего триметиламмониевый фрагмент, и комплексов переходных металлов на его основе<br><i>Л. Д. Попов, Ю. П. Туполова, В. Г. Власенко, С. А. Бородкин,<br/>С. И. Левченков, В. Е. Лебедев, О. И. Аскалєпова, Г. С. Бородкин, А. А. Зубенко,<br/>К. Б. Гишко, Я. В. Зубавичус, В. А. Лазаренко, И. Н. Щербаков</i> | 91  |
| Синтез 2-гетероилиденов тритерпеноидов: комплексообразование с палладием<br>и цитотоксическая активность <i>in vitro</i><br><i>М. С. Денисов</i>                                                                                                                                                                                                                                            | 106 |
| Бисизоцианидные циклометаллированные комплексы платины(II):<br>синтез, структура, фотофизические свойства и механохромное поведение<br><i>С. А. Каткова, Э. В. Соколова, М. А. Кинжалов</i>                                                                                                                                                                                                 | 113 |
| Структура и устойчивость комплексов никеля(II) с криптаном[2.2.2]<br><i>В. А. Исаева, Г. А. Гамов, А. С. Католикова, Е. И. Погодина</i>                                                                                                                                                                                                                                                     | 126 |

|                                                                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Магнитная восприимчивость твердых растворов $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$<br><i>А. В. Федорова, Н. В. Чежина, Е. А. Пономарева, Ю. Д. Чувило</i>           | 135 |
| Состояние атомов марганца в твердых растворах $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$<br><i>А. В. Федорова, Н. В. Чежина, В. В. Шиловских</i>                          | 139 |
| Высокотемпературный синтез наночастиц кобальта в среде сверхразветвленного полиэфирополиола<br><i>М. П. Кутырева, А. Е. Бурматова, А. А. Ханнанов, В. Г. Евтюгин</i>                                                       | 146 |
| Влияние щелочной активации на структурные характеристики нанокомпозитов<br>на основе карбонизированного хитозана и биметаллических наночастиц Fe–Co<br><i>А. А. Васильев, М. Н. Ефилов, Д. Г. Муратов, Г. П. Карпачева</i> | 153 |

---

# СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. Р. М. Султанова<sup>1\*</sup>, Н. С. Хуснутдинова<sup>2</sup>, Ю. Г. Борисова<sup>1</sup>, Г. З. Раскильдина<sup>1</sup>,  
С. А. Мещерякова<sup>2</sup>, А. В. Самородов<sup>2</sup>, С. С. Злотский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450064 Россия

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

\*e-mail: rimmams@yandex.ru

Поступило в редакцию 2 сентября 2022 г.

После доработки 14 октября 2022 г.

Принято к печати 17 октября 2022 г.

Осуществлен синтез сложных эфиров некоторых карбоновых кислот методом окислительной этерификации. Показано, что предложенный способ позволяет проводить селективную этерификацию с использованием кислот, имеющих стерически затрудненные карбоксильные группы. Синтезированные сложные эфиры обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты.

**Ключевые слова:** органические кислоты, спирты, формали глицерина, золькеталь, этерификация, сложные эфиры

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010018, **EDN:** OXVMGZ

Сложные эфиры кислот и спиртов широко используются в медицинской химии [1–3]. Основным методом их получения является этерификация [4–11] в присутствии минеральных кислот (серная, соляная, борная, ортофосфорная и др.) при повышенных температурах, что часто приводит к нежелательным побочным продуктам [12, 13].

Мы осуществили синтез сложных эфиров селективной этерификацией ароматических карбоновых кислот спиртами в мягких условиях в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола (схема 1).

В качестве кислот были выбраны бензойная (1а), феноксиуксусная (1б), 2,4-дихлофеноксиуксусная (1в) и малеопимаровая (1г) кислоты; использовали первичные и вторичные спирты: бутанол 2а, изобутанол 2б, *втор*-бутиловый (2в) и тетрагидрофуруриловый (2г) спирты, золькеталь 2д, димерол 2е и смесь формалей глицерина 3а и 3б. Реакцию проводили в хлористом метиле в

течение 24 ч при мольном соотношении реагентов кислота:спирт:Ph<sub>3</sub>P:I<sub>2</sub>:Im = 1:1:1.5:1.5:3.3 при комнатной температуре (табл. 1).

Как следует из полученных результатов (табл. 1) в выбранных условиях этерификация первичных спиртов протекает с выходами 60–92%, тогда как 2-бутанол реагирует значительно хуже (выход эфира 3в составляет 20%, оп. № 3).

В изученных условиях малеопимаровая кислота 1г, содержащая стерически затрудненную карбоксильную группу, эффективно реагирует с тетрагидрофуруриловым спиртом (табл. 1, оп. № 12). Следует отметить, что этерификация терпе-

Схема 1.

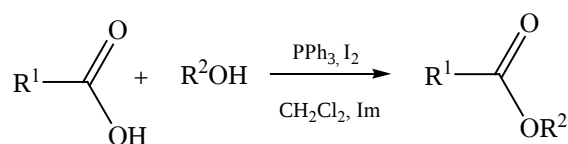


Таблица 1. Этерификация кислот **1а–г** спиртами **2а–е** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 ч, PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Im)

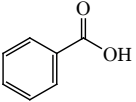
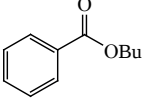
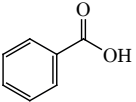
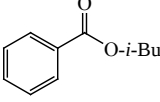
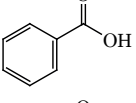
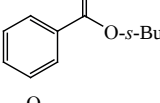
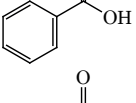
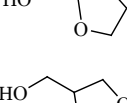
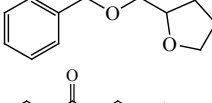
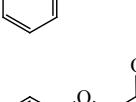
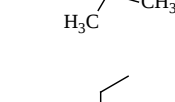
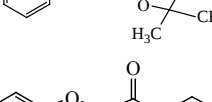
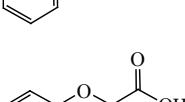
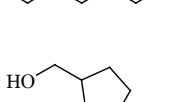
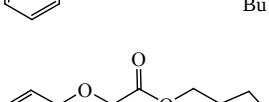
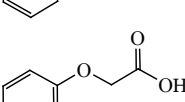
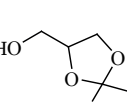
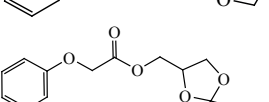
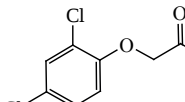
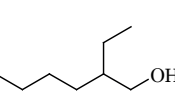
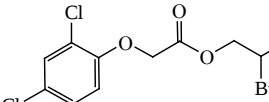
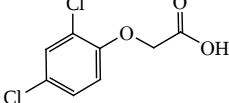
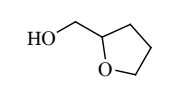
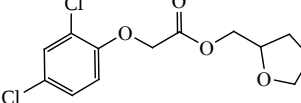
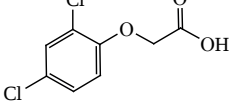
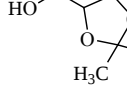
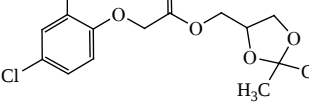
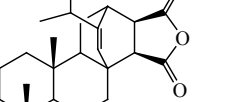
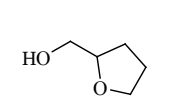
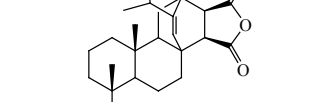
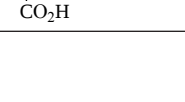
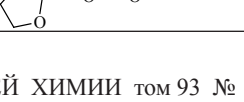
| № опыта | №         | Формула                                                                             | №         | Формула                                                                             | Продукт реакции (выход, %) | Формула                                                                               |
|---------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | <b>1а</b> |    | <b>2а</b> | BuOH                                                                                | <b>4а</b> (76%)            |    |
| 2       | <b>1а</b> |    | <b>2б</b> | <i>i</i> -BuOH                                                                      | <b>4б</b> (60%)            |    |
| 3       | <b>1а</b> |    | <b>2в</b> | <i>s</i> -BuOH                                                                      | <b>4в</b> (20%)            |    |
| 4       | <b>1а</b> |    | <b>2г</b> |    | <b>4г</b> (90%)            |    |
| 5       | <b>1а</b> |   | <b>2д</b> |   | <b>4д</b> (85%)            |   |
| 6       | <b>1б</b> |  | <b>2е</b> |  | <b>5а</b> (80%)            |  |
| 7       | <b>1б</b> |  | <b>2г</b> |  | <b>5б</b> (86%)            |  |
| 8       | <b>1б</b> |  | <b>2д</b> |  | <b>5в</b> (92%)            |  |
| 9       | <b>1в</b> |  | <b>2е</b> |  | <b>6а</b> (83%)            |  |
| 10      | <b>1в</b> |  | <b>2г</b> |  | <b>6б</b> (92%)            |  |
| 11      | <b>1в</b> |  | <b>2д</b> |  | <b>6в</b> (90%)            |  |
| 12      | <b>1г</b> |  | <b>2г</b> |  | <b>7</b> (60%)             |  |

Схема 2.

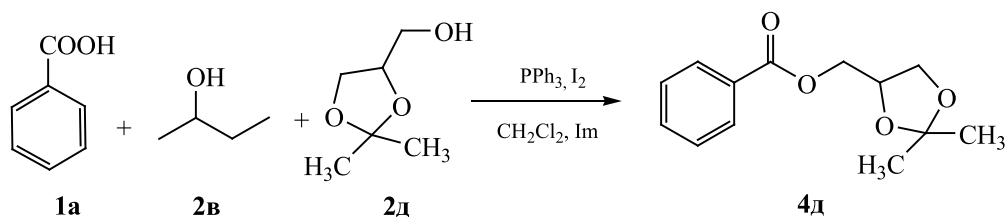


Схема 3.

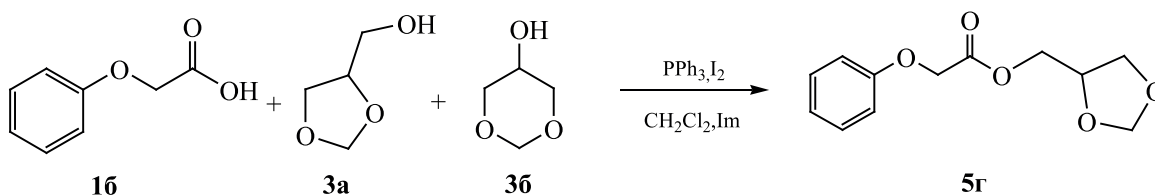
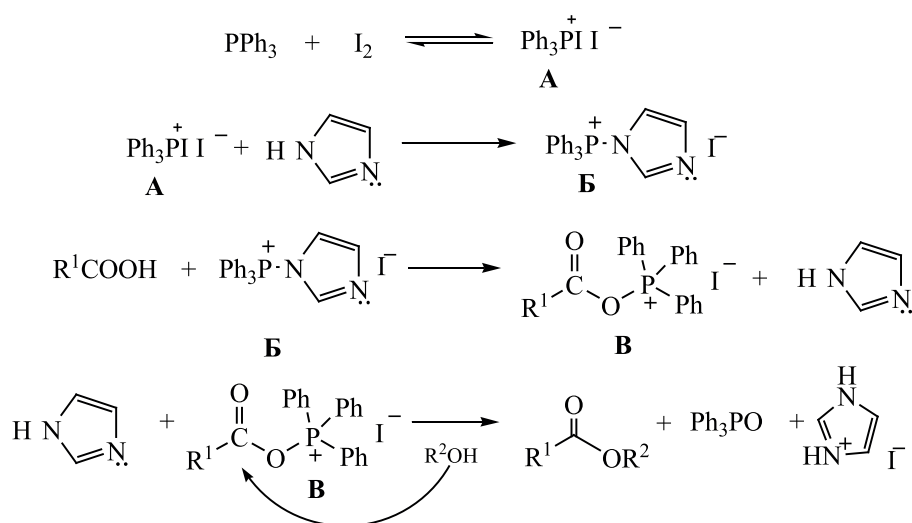


Схема 4.



новых кислот является важным процессом модификации природных соединений и обычно протекает при высоких температурах [14, 15].

Данный подход оказался эффективным для синтеза 2-этилгексильных эфиров феноксиуксусной (**5а**) и 2,4-дихлорфеноксиуксусной (**6а**) кислот – промышленных пестицидов и гербицидов. Целевые эфиры выделены с выходами 80 и 83% соответственно (оп. №6, 9).

Конкурентная этерификация бензойной кислоты **1а** 2-бутанолом **2в** и золькеталем **2д** показала, что на начальном этапе (1 ч) в реакционной мас-

се накапливался только (тетрагидрофуран-2-ил)-метилбензоат **4д** (схема 2). Аналогично, при этерификации феноксиуксусной кислоты **16** смесью формаль глицерина **3а** и **3б** (1:1) через 1 ч в реакционной массе присутствовал только эфир **5г** – продукт взаимодействия феноксиуксусной кислоты **16** и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана **3а** (схема 3).

Вероятный механизм реакции включает на первом этапе окисление трифенилфосфина с образованием соли **A**, которая далее реагирует с имидазолом, приводя к комплексу **B**. Дальнейшее

**Таблица 2.** Влияние синтезированных соединений и гепарина натрия на показатели плазменного звена гемостаза *in vitro*, Ме (0.25–0.75)<sup>а</sup>

| Соединение     | Изменение АПТВ, % <sup>б</sup> | Изменение ПВ, % <sup>б</sup> | Концентрация фибриногена, % |
|----------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>4д</b>      | +9.5 (8.2–11.8)                | 0.0 (0.0–0.0)                | 0.0 (0.0–0.0)               |
| <b>4г</b>      | +3.1 (2.7–5.2)                 | 0.0 (0.0–0.0)                | 0.0 (0.0–0.0)               |
| <b>5а</b>      | +5.7 (4.5–8.2)                 | 0.0 (0.0–0.0)                | 0.0 (0.0–0.0)               |
| <b>6а</b>      | +8.2 (6.9–10.2)                | 0.0 (0.0–0.0)                | 0.0 (0.0–0.0)               |
| Гепарин натрия | +20.3 (19.7–21.4)              | 0.0 (0.0–0.0)                | 0.0 (0.0–0.0)               |

<sup>а</sup> Данные достоверны в сравнении с контролем и гепарином при  $p < 0.05$ ,  $n = 6$ .<sup>б</sup> АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время.**Таблица 3.** Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов, Ме (0.25–0.75)<sup>а</sup>

| Соединение                | Латентный период, % <sup>б</sup>   | Максимальная амплитуда, %        | Скорость агрегации, %              | Время достижения МА, % <sup>в</sup> | Дезагрегация, %  |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>4г</b>                 | +13.7 (10.7–17.1) <sup>г,д,е</sup> | –1.8 (0.6–2.5) <sup>д,ж</sup>    | –13.5 (11.3–17.6) <sup>г,д,е</sup> | +4.7 (2.3–7.5) <sup>д,ж</sup>       | 0.0 (0.0–0.0)    |
| <b>4д</b>                 | +8.1 (5.4–10.3) <sup>г,д,е</sup>   | –16.2 (14.5–20.9) <sup>з,и</sup> | –15.4 (10.1–19.3) <sup>г,д</sup>   | +15.3 (10.7–16.1) <sup>г,и</sup>    | 0.0 (0.0–0.0)    |
| <b>5а</b>                 | +8.4 (6.9–10.3) <sup>г,д,е</sup>   | –8.3 (6.2–10.3) <sup>г,д,е</sup> | –11.8 (10.3–13.5) <sup>г,д</sup>   | +9.6 (8.3–12.2) <sup>г,д</sup>      | 0.0 (0.0–0.0)    |
| <b>6а</b>                 | +3.2 (2.5–4.7) <sup>д,е</sup>      | –13.5 (12.1–15.3) <sup>г,д</sup> | –13.7 (11.4–15.9) <sup>г,д,е</sup> | +10.8 (8.7–11.3) <sup>г,д</sup>     | 0.0 (0.0–0.0)    |
| Эуфиллин                  | +19.8 (16.3–23.1) <sup>г,д,е</sup> | –7.4 (5.6–9.3) <sup>г,д,ж</sup>  | –21.4 (18.7–23.2) <sup>з,и,ж</sup> | +13.4 (11.2–16.7) <sup>г,д</sup>    | 0.0 (0.0–0.0)    |
| Кофеинбензоат натрия      | +23.1 (20.1–25.6) <sup>г,д,ж</sup> | –14.7 (10.3–17.9) <sup>г,д</sup> | –30.1 (26.4–34.2) <sup>з,ж</sup>   | +16.9 (14.3–19.5) <sup>г,д</sup>    | 0.0 (0.0–0.0)    |
| Ацетилсалициловая кислота | –2.1 (1.1–2.6) <sup>д</sup>        | –13.7 (10.8–16.4) <sup>г,д</sup> | –10.5 (7.6–12.3) <sup>г,д</sup>    | +10.5 (8.7–13.4) <sup>г,д</sup>     | 0.0 (0.0–0.0)    |
| Пентоксифиллин            | +32.4 (28.7–35.6) <sup>г</sup>     | –48.4 (42.7–56.5) <sup>з</sup>   | –34.9 (28.7–39.6) <sup>з</sup>     | +32.1 (27.6–32.4) <sup>з</sup>      | 13.6 (11.2–16.8) |

<sup>а</sup> Данные представлены в сравнении с контролем. <sup>б</sup> Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. <sup>в</sup> МА – максимальная амплитуда агрегации. <sup>г</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с контролем. <sup>д</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с пентоксифиллином. <sup>е</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. <sup>ж</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. <sup>з</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с контролем. <sup>и</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с пентоксифиллином.

взаимодействие соли **Б** с карбоновой кислотой приводит к интермедиату **В**, который реагирует со спиртом с образованием целевого сложного эфира (схема 4). Стерически затрудненный интермедиат **В** легче реагирует с первичными спиртами, и соответствующие эфиры получаются с высокими выходами. При использовании более стерически затрудненных вторичных спиртов имеет место отталкивание между лигандами фосфина и заместителями при ОН-группе, что затрудняет протекание нуклеофильного присоединения.

Ранее нами было показано, что сложные эфиры арилуксусных кислот, содержащие циклоацетальные фрагменты, обладают гербицидной и антибактериальной активностью [16, 17]. Продолжая эти исследования, мы определили антикоагуляционную и антиагрегационную активность полученных соединений на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* по методу, предложенному в работе [18], который является удобным для оценки ингибирования процесса агрегации тромбоцитов различными биологически активными соединениями, в том числе лекарственными препаратами (табл. 2, 3).

Изученные соединения продемонстрировали различную степень влияния на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющийся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Данные соединения в указанной концентрации ( $5 \cdot 10^{-4}$  г/мл) не влияли на показатель концентрации фибриногена и протромбинового времени (ПВ). Было обнаружено, что полученные эфиры проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, эффективно подавляя реакцию высвобождения тромбоцитов (lag-период при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов).

Таким образом, конденсация карбоновых кислот в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола является достаточно простым и эффективным методом синтеза сложных эфиров первичных спиртов. Активация карбоновой кислоты *in situ* позволяет исключить стадию получения хлорангидридов кислот, а также исключает использование неорганических кислот в качестве катализаторов, что позволяет вовлечь в реакцию чувствитель-

ные к кислой среде гетероциклические спирты. Установлено, что синтезированные сложные эфиры обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты и могут рассматриваться как перспективные соединения для изучения биологической активности.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали на спектрометре BrukerAM-300 с рабочей частотой 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт –  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Исследования методом ГЖХ проводили на приборе Chrom-5 [длина колонки – 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на ChromatonN-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, газ-носитель – гелий]. Хромато-масс-спектры регистрировали на приборе Кристалл-5000 М с масс-спектрометрическим детектором Finnigan DSQII при ионизирующем напряжении 70 эВ. Температура ионного источника – 200°C. Разделение на компоненты осуществляли на колонке ThermoTR-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0.25 мкм при скорости потока 0.7 мл/мин. Газ-носитель – гелий. Масс-спектры электронного удара регистрировали при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизационной камеры 200°C. ТСХ осуществляли на пластинах Sorbfil (Россия), элюент – петролейный эфир–этилацетат. Для колоночной хроматографии применяли  $\text{SiO}_2$  (70–230 меш, Lancaster, Великобритания).

**Общая методика синтеза сложных эфиров карбоновых кислот.** К раствору 1.5 ммоль иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 1.5 ммоль трифенилфосфина и 3.3 ммоль имидазола, после чего добавляли 1 ммоль кислоты **1**–г. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин, затем добавляли 1.5 ммоль спирта. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакционную массу дважды промывали 2 н. раствором  $\text{HCl}$ , затем водой до нейтральной реакции и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией. Данные по выходам сложных эфиров приведены в табл. 1. Физико-химические константы и спектральные характеристики соеди-

нений **4а** [20], **4б** [21], **4в** [22], **4г** [23], **4д** [24], **5г** [16] совпадали с приведенными в литературе.

**(2-Этилгексил)феноксиацетат (5а).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 т и 0.99 т ( $2\times 3\text{H}$ , Et, Bu), 1.19–1.31 м ( $6\text{H}$ , Bu), 1.55 м ( $2\text{H}$ , Et), 4.24–4.94 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 11.6 ( $\text{C}^{2''}$ ), 14.1 ( $\text{C}^{6''}$ ), 23.0 ( $\text{C}^{5''}$ ), 23.70 ( $\text{C}^{1''}$ ), 29.30 ( $\text{C}^{4''}$ ), 30.80 ( $\text{C}^{3''}$ ), 39.60 ( $\text{C}^{2''}$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.20 ( $\text{C}^{1''}$ ), 114.31 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.72 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), (Ph), 158.10 ( $\text{C}^1$ , Ph), 169.20 (COO).

**[(Тетрагидрофуран-2-ил)метил]феноксиацетат (5б).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.70 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 4.00 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.23 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^2$ ), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.60 ( $\text{C}^4$ ), 27.60 ( $\text{C}^3$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.60 ( $\text{C}^5$ ), 66.10 ( $\text{C}^{1''}$ ), 85.10 ( $\text{C}^{2'}$ ), 114.30 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.1 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.70 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), 158.10 (Ph), 130.10 ( $\text{C}^1$ , Ph), 165.90 (COO).

**[(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]феноксиацетат (5в).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.70 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 4.00 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.25 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4 Гц), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.24 ( $\text{C}^7$ ), 26.61 ( $\text{C}^6$ ), 62.41 ( $\text{C}^8$ ), 63.14 ( $\text{C}^4$ ), 69.77 ( $\text{C}^{12}$ ), 71.12 ( $\text{C}^5$ ), 109.88 ( $\text{C}^2$ ), 114.30 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.1 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.70 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), 157.64 ( $\text{C}^1$ , Ph), 168.79 (COO). Масс-спектр,  $m/e$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 266 (18) [ $\text{M}^+$ ], 251 (68), 117 (17), 107 (100), 101 (32), 79 (14), 77 (50), 72 (12), 59 (10), 51 (9).

**(Тетрагидрофуран-2-ил)метил(2,4-дихлорфенокси)ацетат (6б).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.72 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 3.99 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.22 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^2$ ), 6.80–7.40 м ( $3\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.60 ( $\text{C}^4$ ), 27.60 ( $\text{C}^3$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.60 ( $\text{C}^5$ ), 66.10 ( $\text{C}^{1''}$ ), 85.10 ( $\text{C}^{2'}$ ), 114.70 ( $\text{C}^6$ , Ph), 121.5 ( $\text{C}^2$ , Ph), 128.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.0 ( $\text{C}^5$ , Ph), 130.36 ( $\text{C}^3$ , Ph), 152.70 ( $\text{C}^1$ , Ph), 169.20 (COO).

**(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил(2,4-дихлорфенокси)ацетат (6в).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.42 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.72 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.7,  $^3J$  7.2), 4.19 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  7.2,  $^3J$  5.7), 4.25 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.9,  $^3J$  5.7), 4.75 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ), 6.75–7.45 м ( $3\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.25 ( $\text{C}^7$ ), 26.62 ( $\text{C}^6$ ), 63.13 ( $\text{C}^8$ ), 66.02 ( $\text{C}^5$ ), 66.26 ( $\text{C}^{12}$ ), 73.22 ( $\text{C}^4$ ), 109.99 ( $\text{C}^2$ ), 114.70 ( $\text{C}^6$ , Ph), 121.5 ( $\text{C}^2$ , Ph), 128.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.0 ( $\text{C}^5$ , Ph), 131.4 ( $\text{C}^3$ , Ph), 152.25 ( $\text{C}^1$ , Ph), 167.88 (COO), 152.25 ( $\text{C}^{14}$ ), 167.88 ( $\text{C}^{10}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 334/336/338 (10/6/2), 319/321/323 (100/72/8), 175/177/179 (66/38/8), 145/147/149 (14/9/2), 133/135/137 (8/14/2), 109/111/113 (8/14/2), 101 (44), 73 (28), 57 (14), 43 (96).

**(Тетрагидрофуран-2-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (7).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.60 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{17}\text{H}_3$ ), 1.00 д ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{15}\text{H}_3$ ,  $J$  6.9), 0.96 д ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{16}\text{H}_3$ ,  $^3J$  6.4), 1.17 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{18}\text{H}_3$ ), 1.21–1.91 м ( $16\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $\text{C}^{10}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.25 т ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{23}\text{H}_3$ ,  $^3J$  7.1), 2.26 квинтет ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{aH}$ ,  $^3J$  6.7), 2.54 д. т ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{9b}\text{H}$ ,  $^3J$  3.0,  $^3J$  13.8), 2.73 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{3a}\text{H}$ ,  $^3J$  8.7), 3.09 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{11}\text{H}$ ,  $^3J$  8.6,  $^3J$  3.0), 3.98 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{11a}\text{H}$ ,  $^3J$  9.0 Гц), 3.73–3.76 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 4.30–4.34 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 5.54 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{13}\text{H}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.28 ( $\text{C}^{17}$ ), 15.56 ( $\text{C}^{18}$ ), 16.71 ( $\text{C}^{24}$ ), 17.02 ( $\text{C}^8$ ), 19.77 ( $\text{C}^{23}$ ), 19.96 ( $\text{C}^{16}$ ), 20.57 ( $\text{C}^{15}$ ), 21.56 ( $\text{C}^5$ ), 25.6 ( $\text{C}^{4'}$ ), 27.23 ( $\text{C}^{10}$ ), 27.6 ( $\text{C}^{5'}$ ), 32.77 ( $\text{C}^{14}$ ), 34.83 ( $\text{C}^4$ ), 35.68 ( $\text{C}^{11}$ ), 36.64 ( $\text{C}^7$ ), 36.94 ( $\text{C}^{9a}$ ), 37.68 ( $\text{C}^{22}$ ), 38.04 ( $\text{C}^9$ ), 40.48 ( $\text{C}^{3b}$ ), 45.67 ( $\text{C}^{11a}$ ), 46.87 ( $\text{C}^6$ ), 49.38 ( $\text{C}^{5a}$ ), 53.07 ( $\text{C}^{3a}$ ), 53.28 ( $\text{C}^{9a}$ ), 65.31 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.32 ( $\text{C}^{21}$ ), 85.11 ( $\text{C}^1$ ), 124.77 ( $\text{C}^{13}$ ), 148.31 ( $\text{C}^{12}$ ), 171.00 ( $\text{C}^1$ ), 172.78 ( $\text{C}^3$ ), 178.20 ( $\text{C}^{19}$ ).

**Антиагрегационная и антикоагуляционная активность.** Эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. Оценку антиагрегационной и антикоагуляционной активности проводили в условиях *in vitro* на крови 27 здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет. Исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России (№ 1 от 20.02.2019). Информированное согласие было получено у всех участников исследования до забора у них крови. Влияние соединений на агрегацию тромбоцитов изучали по методу,

описанному в работе [18], на агрегометре АТ-02 (НПФ «Медтех», Россия). Антиагрегационную активность исследуемых веществ и препаратов сравнения оценивали в конечной концентрации  $2 \times 10^{-3}$  моль/л при инкубации в течение 5 мин. В качестве индукторов агрегации использовали аде-нозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, Россия). Изучали влияние соединений на максимальную амплитуду агрегации, скорость агрегации и время достижения максимальной амплитуды агрегации при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. В тесте коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период агрегации, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту (субстанция-порошок, Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. ЛТД, Китай) [19]. Определение антикоагуляционной активности проводили клоттинговыми тестами [19] натурбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь), конечная концентрация исследуемых веществ и препарата сравнения составила  $5 \times 10^{-4}$  г/мл. Изучали показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия (гепарин натрия, 5000 МЕ/мл раствор для инъекций, ампулы 1 мл, ОАО «Синтез», Россия). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoftInc, США). Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану, 25 и 75 процентиля, минимум и максимум значений. Проводили однофакторный дисперсионный анализ (если совокупность данных подчинялась законам нормального распределения и дисперсии всех выборок были равны; F-критерий) или тест Краскела – Уоллиса (если совокупность данных не подчинялась законам нормального распределения; A-критерий). Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0.05.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Мещерякова Светлана Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-6474>

Самородов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Otera J.* Esterification: Methods, Reactions and Applications. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003. 303 p.
2. *Carey J.S., Laffan D., Thomson C., Williams M.T.* // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. P. 2337. doi 10.1039/B602413K
3. *Dugger R.W., Ragan J.A., Ripin D.H.B.* // *Org. Proc. Res. Dev.* 2005. Vol. 9. P. 253. doi 10.1021/op050021j
4. *Greene T.W. Wuts P.G.M.* Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley: New York. 1999. 779 p.
5. *Ishihara K., Ohara S., Yamamoto H.* // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. P. 8179. doi 10.1016/S0040-4020(02)00966-3
6. *Bhatt N., Patel A., Selvam P., Sidhpuria K.* // *J. Mol. Catal.* 2007. Vol. 275. P. 14. doi 10.1016/j.molcata.2007.05.019
7. *Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K.V.P.P.* // *Chem. Rev.* 2009. Vol. 109. P. 2551. doi 10.1021/cr800278z
8. *Yuen T., Sze But S., Toy P.H.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128. P. 9636. doi 10.1021/ja063141v
9. *Veliz E.A., Beal P.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. P. 3153. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.138
10. *Szabo D., Bonto A.M., Kovesdi I., Gomory A., Rabai J.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 639. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.01.017
11. *Harned A.M., He H.S., Toy P.H., Flynn D.L., Hanson P.R.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. P. 52. doi 10.1021/ja045188r
12. *Houston T.A., Wilkinson B.L., Blanchfield J.T.* // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 679. doi 10.1021/ol036123g

13. *Chen Z., Iizuka T., Tanabe K.* // *Chem. Lett.* 1984. Vol. 13. P. 1085. doi 10.1246/cl.1984.1085
14. *Alvarez-Manzaneda E., Chahboun R., Bentaleb F., Alvarez E., Escobar M.A., Sad-Diki S., Cano M.J., Messouri I.* // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. P. 11204. doi 10.1016/j.tet.2007.07.088
15. *Baran P.S., Maimone T.J., Richter J.M.* // *Nature*. 2007. Vol. 446. P. 404. doi 10.1038/nature05569
16. *Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л.М., Злотский С.С.* // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 91; *Raskil'dina G., Yakovenko E., Mryasova L., Zlotskii S.* // *ChemChemTech*. Vol. 62. N 1. P. 91. doi 10.6060/ivkkt.20196201.5753
17. *Яковенко Е.А., Баймурзина Ю.Л., Раскильдина Г.З., Злотский С.С.* // *ЖПХ*. 2020. Т. 93. Вып. 5. С. 705; *Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S., Baimurzina Y.L.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2020. Vol. 93. N 5. P. 712. doi 10.31857/S0044461820050126
18. *Born G.V.R.* // *J. Physiol.* 1962. Vol. 162. P. 67. doi 10.1113/jphysiol.1962.sp006954
19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. Ч. 1. 944 с.
20. *Iwasaki T.* // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. N 13. P. 5147. doi 10.1021/jo800625v
21. *Liu Ch.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. Vol. 50. P. 5144. doi 10.1002/anie.201008073
22. *Audier H.E., Milliet A., Tabet J.C.* // *Tetrahedron Lett.* 1980. Vol. 21. P. 1231. doi 10.1016/S0040-4039(00)71379-7
23. *Chen L.* // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17. P. 4085. doi 10.1002/chem.201100192
24. *Chen Ch.-T.* // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. P. 8625. doi 10.1021/jo051337s

## Selective Synthesis of Some Carboxylic Acids Esters

**R. M. Sultanova<sup>a,\*</sup>, N. S. Khusnutdinova<sup>b</sup>, Yu. G. Borisova<sup>a</sup>, G. Z. Raskildina<sup>a</sup>,  
S. A. Meshcheryakova<sup>b</sup>, A. V. Samorodov<sup>b</sup>, and S. S. Zlotsky<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> *Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia*

<sup>b</sup> *Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

\*e-mail: rimmams@yandex.ru

Received September 2, 2022; revised October 14, 2022; accepted October 17, 2022

The synthesis of esters of some carboxylic acids by the method of oxidative esterification was carried out. It was shown that the proposed method allows the selective esterification of carboxylic acids with hindered carboxyl groups. It was found that the synthesized esters have anti-aggregation activity at the level of acetylsalicylic acid.

**Keywords:** organic acids, alcohols, glycerol formals, solketal, esterification, esters

## (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-ТИАДИАЗОЛ-3,5-ДИИЛ)- БИС[3-АРИЛАКРИЛОНИТРИЛЫ]: СИНТЕЗ И АНТИДОТНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ГЕРБИЦИДА 2,4-Д

© 2023 г. П. Г. Дахно<sup>1</sup>, В. В. Доценко<sup>1,2\*</sup>, В. Д. Стрелков<sup>1,2</sup>, В. К. Василин<sup>3</sup>,  
Н. А. Аксенов<sup>2</sup>, И. В. Аксенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>2</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>3</sup> Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в редакцию 26 августа 2022 г.

После доработки 21 сентября 2022 г.

Принято к печати 22 сентября 2022 г.

Окисление (*E*)-3-арил-2-цианотиаоакриламинов под действием системы Et<sub>2</sub>S(O)–HCl приводит к (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилам] с выходами 54–91%. Строение полученных соединений подтверждено данными двумерной спектроскопии ЯМР. Обсуждается возможный механизм реакции. Два соединения обнаружили выраженный антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д в лабораторном эксперименте на проростках подсолнечника при отсутствии ростостимулирующей активности.

**Ключевые слова:** цианотиаоацетамид, 2-цианотиаоакриламиды, диэтилсульфоксид, окислительная димеризация тиаомидов, 1,2,4-тиадиазолы, антидоты гербицидов

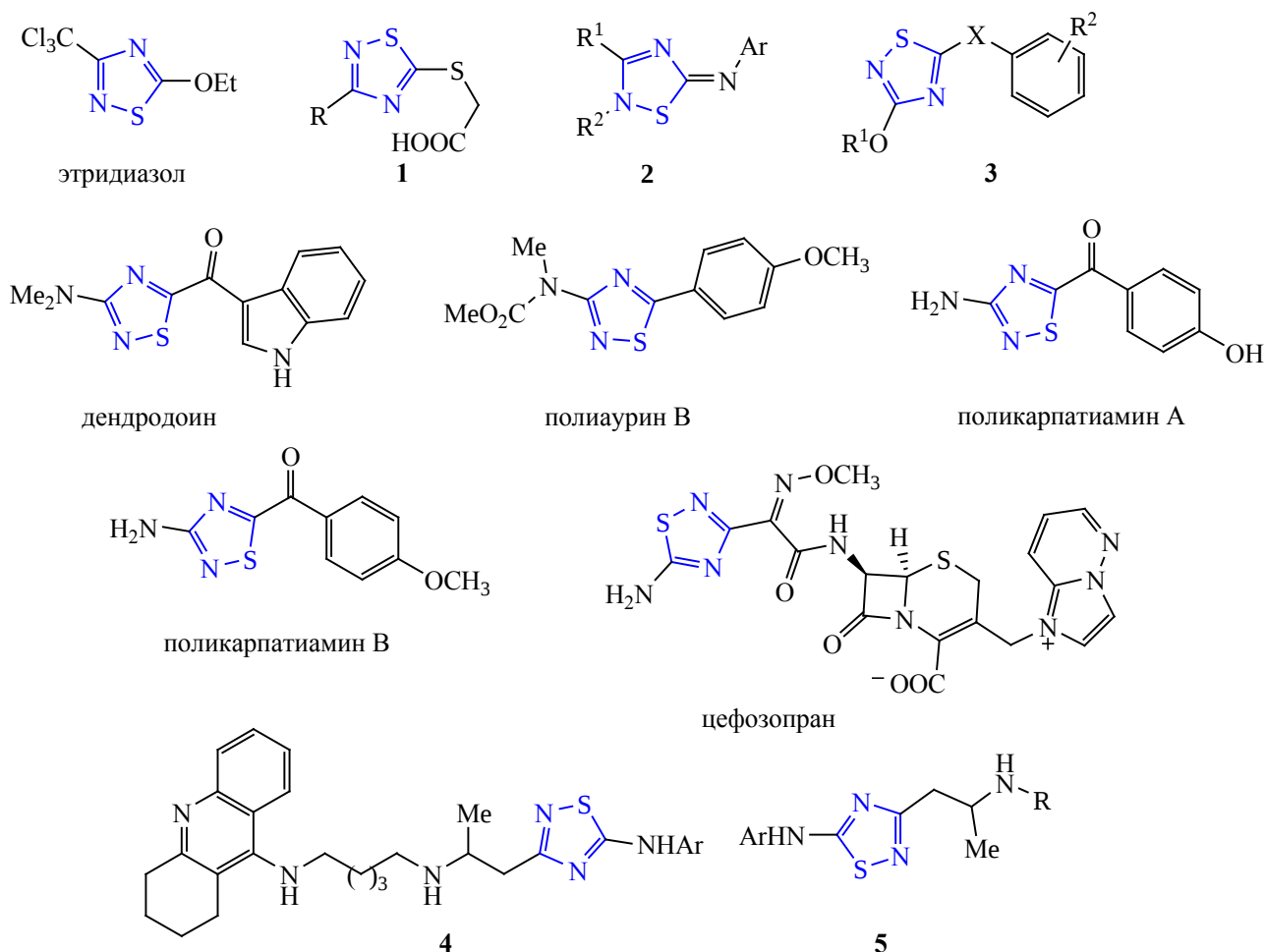
**DOI:** 10.31857/S0044460X2301002X, **EDN:** OXVMGZ

Будучи менее изученными, чем изомерные производные 1,3,4- или 1,2,3-тиадиазола, 1,2,4-тиадиазолы, тем не менее, представляют практический интерес, в первую очередь для фармации и агрохимии (обзорные работы по химии 1,2,4-тиадиазола см. [1–5]). Для борьбы с фитофторозом широко используется контактный фунгицид этридиазол [3-(трихлорметил)-5-этокси-1,2,4-тиадиазол] [6, 7] (схема 1). Согласно патентным данным [8–11], тиадиазолы **1–3** представляют интерес как регуляторы роста растений, фунгициды и инсектициды. Из числа наиболее интересных представителей данной гетероциклической системы следует отметить природные алкалоиды дендродин, полиаурин В, поликарпатиамины А и В [12–14] и

полусинтетический цефалоспориновый антибиотик цефозопран (SCE-2787) [15] (схема 1).

Молекулярные гибриды такрина и 1,2,4-тиадиазола **4** перспективны как новые средства для терапии болезни Альцгеймера [16–19]. Гибридные производные 1,2,4-тиадиазола, связанные с фрагментами 1,2,4-триазола [20], изоксазола [21], хиназолина [22], карбазола и 1,3,4-тиадиазола [23], пиперидина [24] обнаруживают противоопухолевое действие. Соединения **5** (схема 1) обладают нейротекторной, антихолинэстеразной и антиоксидантной активностью [25–29]. Среди производных 1,2,4-тиадиазола также были обнаружены ингибиторы катепсина В [30, 31], блокаторы на-

Схема 1.



триевых каналов с антиишемическим действием [32], антибактериальные агенты [33]. Помимо этого, 1,2,4-тиадиазолы используются как исходные соединения для синтеза макроциклов [34, 35], получения фосфоресцентных OLED-материалов [36] и для создания дырочных транспортных слоев для перовскитных солнечных элементов [37].

Одним из препаративно наиболее доступных методов получения производных 1,2,4-тиадиазола является окислительная димеризация первичных тиаамидов [1–5]. Ранее было показано, что функционально замещенные 1,2,4-тиадиазолы **6** могут быть получены окислением тиаамидов **7** под действием бромнитрометана [38], системы ДМСО–HCl [39] или NaNO<sub>2</sub> в кислой среде [40]; при этом перекись водорода реагирует иначе и приводит к

тиоамид-S-оксидам **8** и оксиран-2-карбоксидам **9** [41] (схема 2).

(*E*)-3-Арил-2-цианопр-2-ентиамида (3-арил-2-цианотиоакриламида) **7** [42–44], легко доступные по реакции Кнёвенагеля из цианотиоацетамида [45, 46], активно используются в тонком органическом синтезе. В развитие наших исследований в области химии производных цианотиоацетамида [47–52], мы решили изучить возможность получения производных 1,2,4-тиадиазола из тиаамидов **7** с использованием новой окислительной системы диэтилсульфоксид (DESO)–HCl. Аналогичный мягкий окислитель на основе диметилсульфоксида ДМСО–HCl (или HBr) давно вошел в синтетическую практику и используется для окисления тиаамидов и тиомочевин [53–56], пре-

Схема 2.

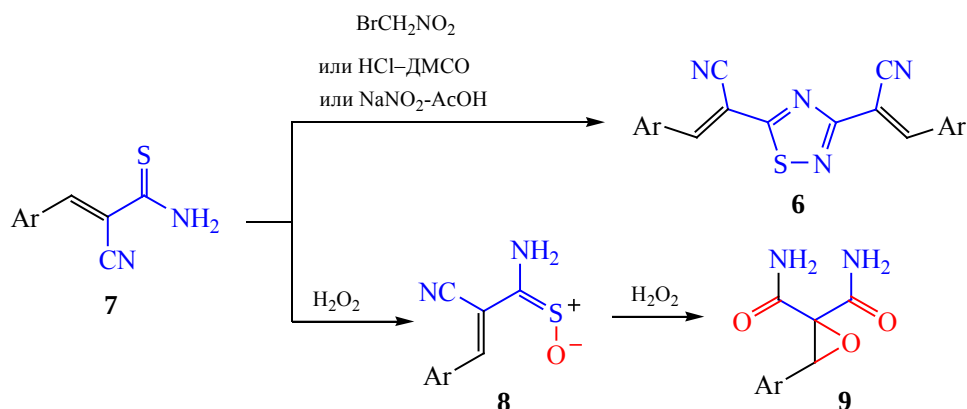
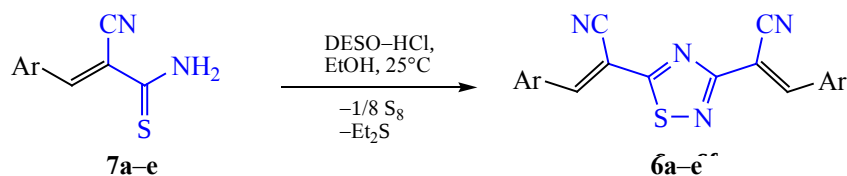


Схема 3.



Ar = 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (а); Ar = 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (б); Ar = 3,4-( $\text{MeO}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$  (в); Ar = 3-Br-4-HO-5- $\text{MeOC}_6\text{H}_2$  (г); Ar = 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$  (д); Ar = 5-метил-2-фурил (е).

вращения анилинов в 4-аминобензальдегиды [57], получения  $\alpha,\alpha$ -дигалогенкетонров [58], синтеза хинолинов из альдегидов и оснований Шиффа [59], превращения фруктозы в 5-(этоксиметил)фурфурол [60] и др. Диэтилсульфоксид используется в качестве экологически безопасного и нетоксичного растворителя [61, 62], обладает криозащитными свойствами, нашел применение в качестве лиганда в реакциях комплексообразования [63–69] и как реагент для введения  $\text{EtS}$ -фрагмента в ароматические субстраты [70]. Однако в целом синтетический потенциал DESO реализован в значительно меньшей мере, нежели в случае ДМСО. Реакции окисления на основе системы  $\text{DESO-HCl}$ , насколько нам известно, в литературе не описаны.

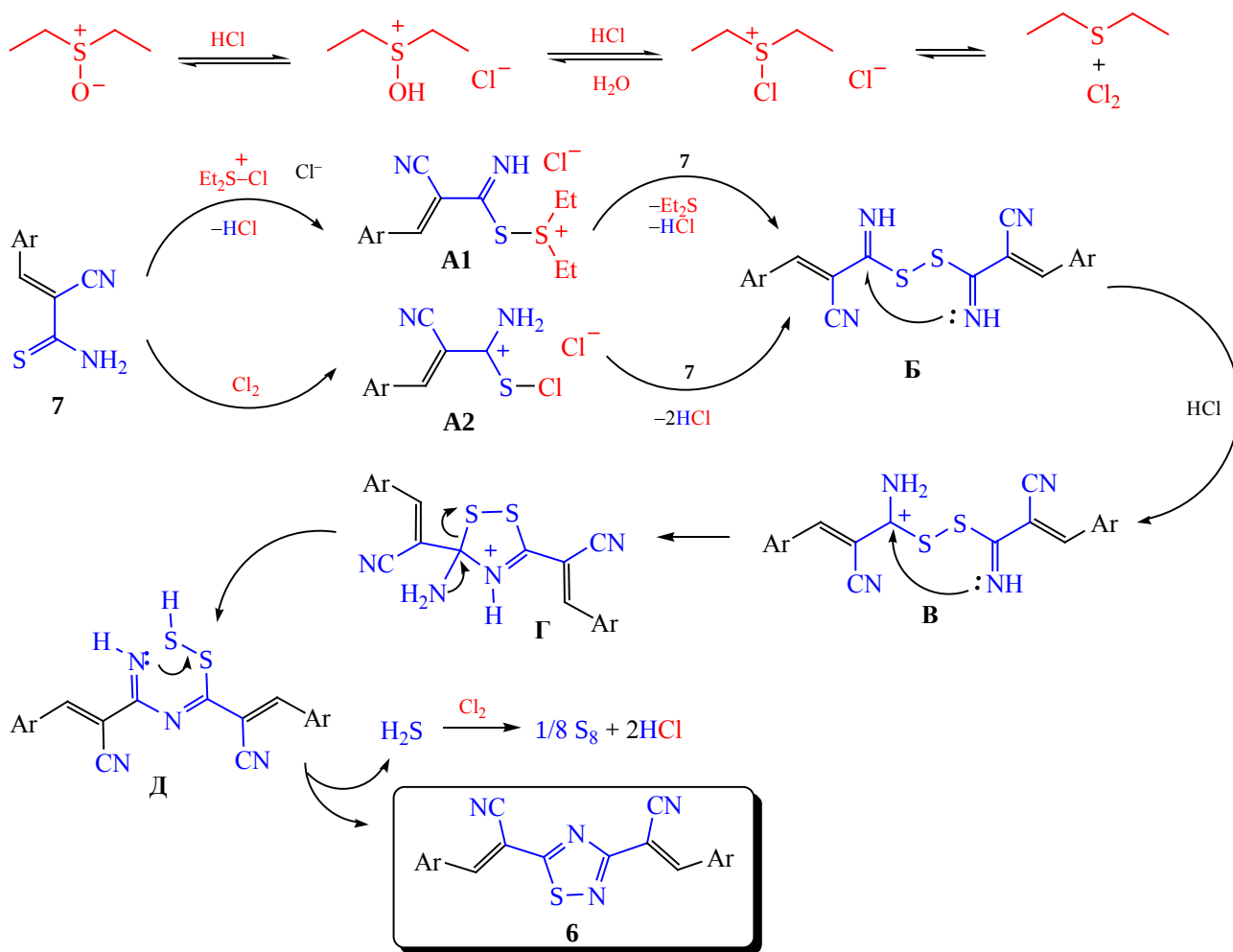
Установлено, что при обработке тиаакриламинов 7а–е избытком DESO в присутствии конц.  $\text{HCl}$  при  $70^\circ\text{C}$  образуются (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-тиади-

азол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилы] 6а–е с выходами 54–91% (схема 3).

Реакция протекает с субстратами как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом кольце. В целом, выходы 1,2,4-тиадиазолов 6а–е сопоставимы с таковыми при использовании  $\text{DMSO-HCl}$  [39] как окислителя. К преимуществам использования DESO следует отнести тот факт, что побочно образующийся диэтилсульфид существенно менее летуч, чем  $\text{Me}_2\text{S}$  (температуры кипения  $37$  и  $92^\circ\text{C}$  соответственно), поэтому DESO предпочтителен вследствие менее интенсивного запаха.

Вероятный механизм реакции представлен на схеме 4. Как и ДМСО [71], DESO способен реагировать с  $\text{HCl}$  с образованием солей окисульфония и хлордиалкилсульфония. Соль хлордиэтилсульфония может существовать в равновесии с хло-

Схема 4.



ром и диэтилсульфидом. Тиоамид **7** может быть окислен либо хлором, либо диэтилсульфоний хлоридом с образованием соответственно интермедиатов **A2** и **A1**. Интермедиаты **A1** и **A2** в реакции с эквимольными количествами тиоакриламида **7** могут образовывать дисульфид **Б**, который претерпевает каскад превращений по известной схеме [72] (катион **В** → 1,2,4-дитиазол **Г** → дитиопероксиимидат **Д**) и превращается в тиадиазола **6** и элементную серу.

Строение полученных соединений подтверждается спектральными данными и коррелирует с результатами более ранних исследований [38–40]. Дополнительно строение продуктов исследовано с

привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (табл. S1 и S2, см. Дополнительные материалы). Полное отнесение сигналов в спектрах соединений **6** возможно на основе спектров гетероядерной корреляции ЯМР  $^1H$ – $^{13}C$  HSQC и  $^1H$ – $^{13}C$  HMBC. Характерными реперными сигналами в спектрах ЯМР  $^{13}C$  соединений **6a–e** являются сигналы атомов углерода 1,2,4-тиадиазольного цикла:  $C^3$  при ~168.0–169.0 м. д. и  $C^5$  при ~184.0–185.0 м. д., что хорошо коррелирует с литературными данными [73].

Соединения **6a–e** представляют собой мелкокристаллические порошки, окрашенные в цвета от бледно-желтого до желто-зеленого, практиче-

**Таблица 1.** Результаты оценки рострегулирующей активности 1,2,4-тиадиазолов **ба**, **д** и гиббереллина на проростках подсолнечника сорта Мастер

| Опыт      | с, %        | Длина гипокотиле |               | Длина корня |               |
|-----------|-------------|------------------|---------------|-------------|---------------|
|           |             | мм               | к контролю, % | мм          | к контролю, % |
| Контроль  | 0           | 115              | —             | 112         | —             |
| <b>ба</b> | Гиббереллин | 122              | 106           | 124         | 111           |
|           | $10^{-3}$   | 122              | 106           | 104         | 93            |
|           | $10^{-2}$   | 129              | 112           | 112         | 100           |
|           | $10^{-3}$   | 132              | 115           | 115         | 103           |
|           | $10^{-4}$   | 122              | 106           | 106         | 95            |
|           | $10^{-5}$   | 116              | 101           | 108         | 96            |
| <b>д</b>  | $10^{-2}$   | 122              | 106           | 111         | 99            |
|           | $10^{-3}$   | 124              | 108           | 115         | 103           |
|           | $10^{-4}$   | 127              | 110           | 104         | 93            |

ски нерастворимы в EtOH, умеренно растворимы при нагревании в EtOAc, ДМФА, Me<sub>2</sub>CO, HCOOH, AcOH, ДМСО.

Исследование рострегулирующего действия проводили на проростках подсолнечника сорта Мастер по известной методике [74] на базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар). Семена подсолнечника замачивали в течение 1 ч в суспензии соответствующего тиadiaзола **ба–е** в четырех концентрациях ( $10^{-2}$ – $10^{-5}$  мас%). Семена контрольного варианта замачивали в воде. Через 1 ч семена равномерно раскладывали на полосы фильтровальной бумаги, сворачивали в рулоны и ставили в стаканы с водой, затем в термостат при 28°C. Через 3 сут измеряли длину стебля и корня. В качестве препарата сравнения использовали гиббереллин в концентрации  $10^{-3}$  мас%. Ростостимулирующую активность определяли по увеличению длины стебля и корня семян, обработанных раствором исследуемого вещества в сравнении с контролем. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 50 штук семян. Результаты измерений подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента при *p* 0.95. Ни одно из соединений не обнаруживает заметной ростостимулирующей активности, сопоставимой либо превосходящей препарат сравнения гиббереллин. Лучшие результаты были получены для соедине-

ний **ба** (Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) и **д** (Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), которые показывают сравнимые с гиббереллином результаты в концентрациях  $10^{-3}$ – $10^{-5}$  мас% для гипокотиле, однако при не оказывают ростстимулирующее действие на корень (табл. 1).

Для соединений **ба**, **д** по известной методике [75] была изучена антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д на культуре подсолнечника. Установлено, что в условиях лабораторного опыта 1,2,4-тиадиазолы **ба**, **д** проявляют сильный антидотный эффект в отношении 2,4-Д на проростках подсолнечника. Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер обрабатывали гербицидом 2,4-Д (вариант эксперимента «гербицид»), гербицидом 2,4-Д и затем тиadiaзолами **ба**, **д** (вариант «гербицид+антидот»), контрольную группу семян оставляли без обработки. Антидотный эффект определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно названных величин в варианте «гербицид» в процентах. Результаты представлены в табл. 2. Как можно заметить, тиadiaзолы **ба**, **д** снижали отрицательное действие 2,4-Д на гипокотили проростков подсолнечника на 43–62%, и на корни проростков – на 55–74%.

Таким образом, нами был разработан новый способ (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-арилакрилонитрилов], основанный на окислении 3-арил-2-цианотиоакриламинов системой

**Таблица 2.** Антидотная активность соединений **6a**, **д** к гербициду 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Мастер

| Препарат                    | с, %             | Длина гипокотиле |                         | Длина корня |                         |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------|-------------------------|
|                             |                  | мм               | к 2,4-Д, % <sup>a</sup> | мм          | к 2,4-Д, % <sup>a</sup> |
| Контроль                    | –                | 115              | –                       | 112         | –                       |
| 2,4-Д                       | 10 <sup>-3</sup> | 64               | –                       | 78          | –                       |
|                             | 10 <sup>-2</sup> | 95               | 148                     | 126         | 162                     |
| 2,4-Д + тиадiazол <b>6a</b> | 10 <sup>-3</sup> | 92               | 143                     | 136         | 174                     |
|                             | 10 <sup>-4</sup> | 93               | 145                     | 130         | 166                     |
|                             | 10 <sup>-5</sup> | 95               | 148                     | 130         | 166                     |
|                             | 10 <sup>-2</sup> | 100              | 156                     | 121         | 155                     |
| 2,4-Д + тиадiazол <b>6д</b> | 10 <sup>-3</sup> | 100              | 156                     | 133         | 170                     |
|                             | 10 <sup>-4</sup> | 104              | 162                     | 136         | 174                     |
|                             | 10 <sup>-5</sup> | 102              | 160                     | 128         | 164                     |

<sup>a</sup> Различия между вариантами достоверны при  $p > 0.95$ .

DESO–HCl. Достоинством представленного способа являются высокие выходы, простота практического выполнения синтеза и хорошая воспроизводимость. Диэтилсульфоксид, как и ДМСО, может быть успешно использован в качестве мягкого окислителя в условиях электрофильной активации. Исследования биологической активности показали, что соединения с  $Ar = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$  и  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$  обладают выраженным антидотным действием по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника. В то же время, эти соединения не обладают заметным рострегулирующим действием.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НРВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 ( $^1\text{H}$ ), 100.63 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] и Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО- $d_6$  или  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$  (1:1). В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1),

этилацетат–гексан (1:1) или ацетон–хлороформ (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

3-Арил-2-цианотиоакриламида **7** получены из цианотиоацетамида [76] и ароматических альдегидов известным способом [42–44]. Диэтилсульфоксид (DESO) является коммерчески доступным реагентом.

**Общая методика синтеза (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-тиадiazол-3,5-диил)бис-[3-арилакрилонитрилов] 6a–e.** К раствору соответствующего тиоакриламида **7a–e** (1.5 ммоль) в 0.8 мл (8.45 ммоль) DESO при интенсивном перемешивании и нагревании (70°C) по каплям прибавляли 0.5 мл (4.73 ммоль) 30%-ной водной HCl ( $d$  1.149 г/мл). При этом происходило моментальное окрашивание реакционной массы в красный цвет, затем быстрое обесцвечивание и помутнение (образование коллоидной серы), и в течение нескольких секунд отделялся осадок продукта. Полученную суспензию нагревали до кипения при перемешивании течение 1–2 мин, охлаждали и разбавляли 5–6 мл EtOH. Через 24 ч осадок отфильтровывали. Для очистки от примеси серы полученный продукт перекристаллизовывали из большого объема ацетона, EtOAc или муравьиной кислоты.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадiazол-3,5-диил)-бис[3-(2-хлорфенил)акрилонитрил] (6a).** Выход

83%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. Спектры соединения идентичны описанным в работе [39].

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрил] (6б).** Выход 60%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2220 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.52 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.55 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.96 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.00 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.38 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.60 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 100.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 103.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.0 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 129.8 (C, Ar), 129.9 (2CH, Ar), 130.2 (2CH, Ar), 130.4 (C, Ar), 131.8 (2CH, Ar), 132.3 (2CH, Ar), 139.7 (C, Ar), 140.8 (C, Ar), 149.6 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 151.3 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 168.9 ( $\text{C}^3_{\text{тиадиазол}}$ ), 184.0 ( $\text{C}^5_{\text{тиадиазол}}$ ). Найдено, %: C 58.57; H 2.54; N 13.68.  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.69; H 2.46; N 13.69. M 409.29.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрил] (6в).** Выход 91%, желтый порошок. Спектры соединения идентичны описанным в работе [38].

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(3-бром-4-гидрокси-5-метоксифенил)акрилонитрил] (6г).** Выход 54%, желтый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450 ср, ш (O–H), 2218 ср ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.90 уш. с (6H, 2 MeO), 7.74 с (1H,  $\text{H}^2$ , Ar), 7.77 с (1H,  $\text{H}^2$ , Ar), 7.90 с (1H,  $\text{H}^6$ , Ar), 7.95 с (1H,  $\text{H}^6$ , Ar), 8.40 м (2H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 10.76 уш. с (1H, OH), 11.05 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 56.7\* (2MeO), 98.3 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 101.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 110.1 ( $\text{C}^3\text{-Br}$ , Ar), 110.3 ( $\text{C}^3\text{-Br}$ , Ar), 112.6\* ( $\text{C}^6\text{H}$ , Ar), 112.8\* ( $\text{C}^6\text{H}$ , Ar), 116.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 117.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 124.4 ( $\text{C}^1$ , Ar), 124.7 ( $\text{C}^1$ , Ar), 128.4\* ( $\text{C}^2\text{H}$ , Ar), 129.6\* ( $\text{C}^2\text{H}$ , Ar), 148.5 (C, Ar), 148.65 (C, Ar), 148.7 (C, Ar), 148.9\* ( $\text{CH}=\text{}$ ), 149.4\* ( $\text{CH}=\text{}$ ), 149.6 (C, Ar), 169.0 ( $\text{C}^3_{\text{тиадиазол}}$ ), 184.8 ( $\text{C}^5_{\text{тиадиазол}}$ ). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы, находящиеся в противофазе. Найдено, %: C 44.92; H 2.56; N 9.27.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (M 590.25). Вычислено, %: C 44.77; H 2.39; N 9.49.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-бромфенил)акрилонитрил] (6д).** Выход 66%, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2218 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.68 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.71 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.88 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.91 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.35 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.56 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 100.9 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 103.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 128.1 (C–Br), 129.3 (C–Br), 130.2 ( $\text{C}^1$ , Ar), 130.8 ( $\text{C}^1$ , Ar), 131.8 (2CH, Ar), 132.2 (2CH, Ar), 132.9 (2CH, Ar), 133.2 (2CH, Ar), 149.4 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 151.0 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 168.8 ( $\text{C}^3_{\text{тиадиазол}}$ ), 184.0 ( $\text{C}^5_{\text{тиадиазол}}$ ). Найдено, %: C 48.17; H 2.13; N 11.25.  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$  (M 498.19). Вычислено, %: C 48.22; H 2.02; N 11.25.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)бис[3-(5-метил-2-фурил)акрилонитрил] (6е).** Выход 73%, желто-зеленый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2224 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.43 с (3H, Me), 2.46 с (3H, Me), 6.51 д (1H, фурил,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 6.58 д (1H, фурил,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 7.36 д (1H, фурил,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 7.44 д (1H, фурил,  $^3J_{\text{HH}}$  3.4 Гц), 8.20 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.24 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* (Me), 14.1\* (Me), 93.6 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 97.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 111.1\* (CH, фурил), 111.9\* (CH, фурил), 115.9 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 116.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 123.5\* (CH, фурил), 126.8\* (CH, фурил), 133.5\* ( $\text{CH}=\text{}$ ), 134.0\* ( $\text{CH}=\text{}$ ), 147.3 (2C, фурил), 158.9 (C, фурил), 160.9 (C, фурил), 168.6 ( $\text{C}^3_{\text{тиадиазол}}$ ), 184.1 ( $\text{C}^5_{\text{тиадиазол}}$ ). Найдено, %: C 62.00; H 3.36; N 16.12.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (M 348.4). Вычислено, %: C 62.06; H 3.47; N 16.08.

**Оценка антидотной активности.** Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер с длиной зародышевого корешка 2–4 мм помещали на 1 ч в раствор 2,4-Д в концентрации  $10^{-3}\%$  в расчете на 40–60%-ное ингибирование роста гипокотиле. После гербицидного воздействия проростки промывали водой и помещали в раствор/тонкую суспензию соединений **6а**, **д** в концентрациях  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}\%$  (вариант «гербицид+антидот»). Спустя 1 ч семена промывали водой и раскладывали на полосы фильтровальной бумаги (размер  $10\times 75$  см) по 20 штук, которые сворачивали в рулоны и помещали в стаканы с 50 мл воды. Дальнейшее проращивание семян проводили в термостате в течение 3 сут при  $28^\circ\text{C}$ . Температура растворов и промывной воды –  $28^\circ\text{C}$ . Семена варианта «гербицид» (эталон сравнения) выдерживали 1 ч в растворе 2,4-Д в концентрации  $10^{-3}\%$  и затем 1 ч в воде. Семена контрольного варианта 2 ч выдерживали

в воде. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 20 штук семян. Антродотный эффект (%) определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антродот» относительно длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид». Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента при *p* 0.95. Результаты эксперимента суммированы в табл. 2.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дахно Полина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5581-0241>

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Стрелков Владимир Денисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-4815>

Василин Владимир Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3707-9173>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект 0795-2020-0031) и Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антродотная активность в отношении гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов») в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 110.31857/S0044460X2301002X для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurzer F. // Adv. Heterocycl. Chem. 1965. Vol. 5. P. 119. doi 10.1016/S0065-2725(08)60409-2
2. Kurzer F. // Adv. Heterocycl. Chem. 1982. Vol. 32. P. 285. doi 10.1016/S0065-2725(08)60656-X
3. Castro A., Castaño T., Encinas A., Porcal W., Gil C. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 5. P. 1644. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.012
4. Tam T.F., Leung-Toung R., Li W., Spino M., Karimian K. // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. N 4. P. 367. doi 10.2174/1389557053544056
5. Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N. // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 2017. N 19. P. 2670. doi 10.1002/ejoc.201601642
6. Radzuhn B., Lyr H. // Pestic. Biochem. Physiol. 1984. Vol. 22. N 1. P. 14. doi 10.1016/0048-3575(84)90004-X
7. Reregistration eligibility decision (RED) Etridiazole (Terrazole®) (2000) US EPA 738-R-00-019.
8. Parsons J. Pat. US3770754 (1973).
9. Hagiwara K., Ishimitsu K., Hashimoto S., Shimoda S. Pat. GB 2124212A (1984).
10. Matthews I.R., Bacon D.P. Pat. WO 9505368 (1995).
11. Ihara H., Sakamoto N. Pat. WO 2004041798 (2004).
12. Davison E.K., Sperry J. // Org. Chem. Front. 2016. Vol. 3. N 1. P. 38. doi 10.1039/c5qo00367a
13. Casertano M., Imperatore C., Luciano P., Aiello A., Putra M.Y., Gimmelli R., Ruberti G., Menna M. // Marine Drugs. 2019. Vol. 17. N 5. P. 278. doi 10.3390/md17050278
14. Anstis D.G., Lindsay A.C., Söhnel T., Sperry J. // J. Nat. Prod. 2020. Vol. 83. N 5. P. 1721. doi 10.1021/acs.jnatprod.0c00166
15. Iizawa Y., Okonogi K., Hayashi R., Iwahi T., Yamazaki T., Imada A. // Antimicrob. Agents chemother. 1993. Vol. 37. N 1. P. 100. doi 10.1128/AAC.37.1.100
16. Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Stupina T.S., Terentiev A.A., Serkov I.V., Proshin A.N., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Bachurin S.O., Richardson R.J. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 94. Paper 103387. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103387
17. Kovaleva N., Proshin A., Rudakova E., Boltneva N., Serkov I., Makhaeva G. // Biomed. Chem. Res. Meth. 2018. Vol. 1. N 3. Paper e00027. doi 10.18097/BMCRM00027

18. Махаева Г.Ф., Рудакова Е.В., Ковалева Н.В., Луцкина С.В., Болтнева Н.П., Прошин А.Н., Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 5. С. 967; Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Boltneva N.P., Proshin A.N., Shchegolkov E.V., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 967. doi 10.1007/s11172-019-2507-2
19. Махаева Г.Ф., Григорьев В.В., Прошин А.Н., Ковалева Н.В., Рудакова Е.В., Болтнева Н.П., Серков И.В., Бачурин С.О. // Докл. АН. 2017. Т. 477. № 6. С. 749; Makhaeva G.F., Grigoriev V.V., Proshin A.N., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Serkov I.V., Bachurin S.O. // Doklady. Biochem. Biophys. 2017. Vol. 477. P. 405. doi 10.1134/S1607672917060163
20. Pragathi Y.J., Sreenivasulu R., Veronica D., Raju R.R. // Arab. J. Sci. Eng. 2021. Vol. 46. N 1. P. 225. doi 10.1007/s13369-020-04626-z
21. Shahinshavali S., Sreenivasulu R., Guttikonda V.R., Kolli D., Rao M.V.B. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 2. P. 324. doi 10.1134/S1070363219020257
22. Boulhaoua M., Pasinszki T., Torvisco A., Oláh-Szabó R., Bősze S., Csámpai A. // RSC Adv. Vol. 11. N 46. P. 28685. doi 10.1039/d1ra05095h
23. Devi E.R., Sreenivasulu R., Rao M.V., Rao K.P., Nadh R.V., Sireesha M. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 6. P. 1105. doi 10.1134/S1070363221060189
24. Прошин А.Н., Трофимова Т.П., Зефирова О.Н., Журкина И.В., Скворцов Д.А., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 3. С. 510; Proshin A.N., Trofimova T.P., Zefirova O.N., Zhirkina I.V., Skvortsov D.A., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N 3. P. 510. doi 10.1007/s11172-021-3116-4
25. Прошин А.Н., Серков И.В., Петрова Л.Н., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 5. С. 1148; Proshin A.N., Serkov I.V., Petrova L.N., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. N 5. P. 1148. doi 10.1007/s11172-014-0563-1
26. Григорьев В.В., Махаева Г.Ф., Прошин А.Н., Ковалёва Н.В., Рудакова Е.В., Болтнева Н.П., Габрельян А.В., Леднев Б.В., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 7. С. 1308; Grigoriev V.V., Makhaeva G.F., Proshin A.N., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Gabrel'yan A.V., Lednev B.V., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 7. P. 1308. doi 10.1007/s11172-017-1890-9
27. Махаева Г.Ф., Прошин А.Н., Болтнева Н.П., Рудакова Е.В., Ковалева Н.В., Серебрякова О.Г., Серков И.В., Бачурин С.О. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 6. С. 1586; Makhaeva G.F., Proshin A.N., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Serebryakova O.G., Serkov I.V., Bachurin S.O. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 6. P. 1586. doi 10.1007/s11172-016-1486-9
28. Surov A.O., Voronin A.P., Vasilev N.A., Ilyukhin A.B., Perlovich G.L. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. N 6. P. 3034. doi 10.1039/D0NJ05644H
29. Volkova T.V., Terekhova I.V., Silyukov O.I., Proshin A.N., Bauer-Brandl A., Perlovich G.L. // Med. Chem. Comm. 2017. Vol. 8. P. 162. doi 10.1039/C6MD00545D
30. Leung-Toung R., Wodzinska J., Li W., Lowrie J., Kukreja R., Desilets D., Karimian K., Tam T.F. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. N 24. P. 5529. doi 10.1016/j.bmc.2003.09.040
31. Pomeislová A., Otmar M., Rubešová P., Benýšek J., Matoušová M., Mertlíková-Kaiserová H., Pohl R., Poštová Slavětinská L., Pomeisl K., Krečmerová M. // Bioorg. Med. Chem. 2021. Vol. 32. Paper 115998. doi 10.1016/j.bmc.2021.115998
32. John G.W., Létienne R., Le Grand B., Pignier C., Vacher B., Patoiseau J.F., Colpaert F.C., Coulombe A. // Cardiovasc. Drug Rev. 2004. Vol. 22. N 1. P. 17. doi 10.1111/j.1527-3466.2004.tb00129.x
33. Shetnev A., Tarasenko M., Kotlyarova V., Baykov S., Geyl K., Kasatkina S., Sibinčić N., Sharoyko V., Rogacheva E.V., Kraeva L.A. // Mol. Divers. 2022. doi 10.1007/s11030-022-10445-1.
34. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Islyaikin M.K. // Macroheterocycles. 2010. Vol. 3. N 1. P. 68. doi 10.6060/mhc2010.1.68
35. Suvorova Y.V., Kustova T.V., Danilova E.A., Mileeva M.N. // Macroheterocycles. 2020. Vol. 13. N 3. P. 234. doi 10.6060/mhc200494s
36. Guo R., Zhang W., Zhang Q., Lv X., Wang L. // Front. Optoelectron. 2018. Vol. 11. N 4. P. 375. doi 10.1007/s12200-018-0855-4
37. Bogdanowicz K.A., Jewłoszewicz B., Iwan A., Dysz K., Przybyl W., Januszko A., Marzec M., Cichy K., Świerczek K., Kavan L., Zukalová M., Nadazdy V., Subair R., Majkova E., Micusik M., Omastova M., Özeren M.D., Kamarás K., Heo D.Y., Kim S.Y. // Materials. 2020. Vol. 13. N 11. Paper 2440. doi 10.3390/ma13112440
38. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. Т. 50. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
39. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
40. Дахно П.Г., Жилиев Д.М., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Луховид Н.Г. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1421; Dakhno P.G., Zhilyaev D.M., Dotsenko V.V., Strelkov

- V.D., Krapivin G.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Likhovid N.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1667. doi 10.1134/S1070363222090080
41. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
42. Гринштейн В.Я., Шеринь Л.А. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. 1963. № 4. С. 469; Grinsteins V., Serina L. // Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis Kim. 1964. Vol. 60. 5391h.
43. Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1978. Vol. 6. P. 629. doi 10.1039/p19780000629
44. Bloxham J., Dell C.P. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1994. N 8. P. 989. doi 10.1039/P19940000989.
45. Литвинов В.П. // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
46. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
47. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 2. С. 190; Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 2. P. 154. doi 10.1134/S107036322102002X
48. Пахолка Н.А., Абраменко В.Л., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 3. С. 386; Pakholka N.A., Abramenko V.L., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 3. P. 357. doi 10.1134/S1070363221030038
49. Пахолка Н.А., Доценко В.В., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 4. С. 522; Pakholka N.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko B.S., Frolov K.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 4. P. 606. doi 10.1134/S1070363221040058
50. Dotsenko V.V., Bespalov A.V., Vashurin A.S., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // ACS Omega. 2021. Vol. 6. N 48. P. 32571. doi 10.1021/acsomega.1c04141
51. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 72; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Myazina A.V., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2588. doi 10.1134/S1070363221120306
52. Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1199; Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 8. P. 1411. doi 10.1134/S107036322008006X
53. Takikawa Y., Shimada K., Sato K., Sato S., Takizawa S. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1985. Vol. 58. N 3. P. 995. doi 10.1246/bcsj.58.995
54. Forlani L., Lugli A., Boga C., Corradi A.B., Sgarabotto P. // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. N 1. P. 63. doi 10.1002/jhet.5570370110
55. Forlani L., Boga C. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 2002. N 4. P. 768. doi 10.1039/B111538N
56. Boga C., Forlani L., Silvestroni C., Corradi A.B., Sgarabotto P. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1999. P. 1363. doi 10.1039/A809086F
57. Liedholm B. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1992. N 17. P. 2235. doi 10.1039/P19920002235
58. Zhou J., Tang D., Bian M. // Synlett. 2020. Vol. 31. N 14. P. 1430. doi 10.1055/s-0040-1707169
59. Tanaka S., Yasuda M., Baba A. // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71. N 2. P. 800. doi 10.1021/jo052004y
60. Liu J., Tang Y., Fu X. // Starch □ Stärke. 2015. Vol. 67. N 9–10. P. 765. doi 10.1002/star.201400235
61. Chaban V.V. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2018. Vol. 20. N 36. P. 23754. doi 10.1039/C8CP04012E
62. Chaban V.V., Andreeva N.A. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 349. Paper 118110. doi 10.1016/j.molliq.2021.118110
63. Chaban V.V. // Comput. Theor. Chem. 2022. Vol. 1211. Paper 113683. doi 10.1016/j.comptc.2022.113683
64. Зыкова А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 8. С. 1283; Zyкова A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 1483. doi 10.1134/S1070363220080150
65. Ткачёва А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 2. С. 283; Tkacheva A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 2. P. 277. doi 10.1134/S107036321902018X
66. Шарутин В.В., Шарутина О.К., Сенчурин В.С. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 7. С. 1152; Sharutin V.V., Sharutina O.K., Senchurin V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 7. P. 1309. doi 10.1134/S1070363222070209

67. Ткачёва А.Р., Шарутин В.В. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2018. Т. 10. № 3. С. 59. doi 10.14529/chem180307
68. Ткачёва А.Р. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2019. Т. 11. № 1. С. 25. doi 10.14529/chem190103
69. Ярыгина Д.М., Баталов А.Е., Сенчуринов В.С. // Вестн. ЮУрГУ. Сер. Химия. 2018. Т. 10. №. 3. С. 51. doi 10.14529/chem180306
70. Chu L., Yue X., Qing F.L. // Org. Lett. 2010. Vol. 12. N 7. P. 1644. doi 10.1021/ol100449c
71. Madesclaire M. // Tetrahedron. 1988. Vol. 44. N 21. P. 6537. doi 10.1016/S0040-4020(01)90096-1
72. Liebscher J., Hartmann H. // Lieb. Ann. 1977. N 6. P. 1005. doi 10.1002/jlac.197719770614
73. Pavlik J.W., Changtong C., Tantayanon S. // J. Heterocycl. Chem. 2002. Vol. 39. N 1. P. 237. doi 10.1002/jhet.5570390135
74. Шаповалов А.А., Жирмунская Н.М., Зубкова Н.Ф., Овсянникова Т.В., Грузинская Н.А. Методические рекомендации по проведению лабораторных испытаний синтетических регуляторов роста растений. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1990.
75. Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В., Дмитриева И.Г. Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника. Краснодар: Просвещение-Юг, 2014. С. 79.
76. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2012. Т. 48. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 2. P.309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5

## (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Thiadiazole-3,5-diyl)-bis[3-arylacrylonitriles]: Synthesis and Antidote Activity with Respect to 2,4-D Herbicide

P. G. Dahno<sup>a</sup>, V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, V. D. Strelkov<sup>a,b</sup>, V. K. Vasilin<sup>c</sup>,  
N. A. Aksenov<sup>b</sup>, and I. V. Aksenova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>b</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

<sup>c</sup> Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

\*e-mail: victor\_dotsenko@mail.ru

Received August 26, 2022; revised September 21, 2022; accepted September 22, 2022

Oxidation of (E)-3-aryl-2-cyanothioacrylamides under the action of the Et<sub>2</sub>S(O)–HCl system leads to the formation of (2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-thiadiazole-3,5-diyl)bis[3-arylacrylonitriles] in 54–91% yields. Structure of the obtained compounds was confirmed by the two-dimensional NMR spectroscopy data. A plausible reaction mechanism was discussed. Two compounds showed a pronounced antidote effect against 2,4-D herbicide in a laboratory experiment on sunflower seedlings in the absence of growth-stimulating activity.

**Keywords:** cyanothioacetamide, 2-cyanothioacrylamides, diethyl sulfoxide, oxidative dimerization of thioamides, 1,2,4-thiadiazoles, herbicide antidotes

# СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ОКСО-2-ТИЕНИЛАМИНОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. И. А. Горбунова<sup>1</sup>, В. М. Шадрин<sup>2</sup>, Н. А. Пулина<sup>2</sup>, В. В. Новикова<sup>2</sup>,  
С. С. Дубровина<sup>2</sup>, Д. А. Шипиловских<sup>3</sup>, С. А. Шипиловских<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России,  
Пермь, 614990 Россия

<sup>3</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

<sup>4</sup> Университет ИТМО, Кронверкский пр. 49, Санкт-Петербург, 197101 Россия

\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступило в редакцию 16 августа 2022 г.

После доработки 27 августа 2022 г.

Принято к печати 15 сентября 2022 г.

Исследован гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3H-фуран-2-онов. Установлено, что реакция протекает с раскрытием фуранового кольца и образованием соответствующих 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновых кислот. Проведено исследование антибактериальной активности полученных соединений по отношению к *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-иминофуран-2-оны, антибактериальная активность, противогрибковая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010031, **EDN:** OYGDNP

Поиск новых соединений, обладающих биологической активностью на протяжении долгих лет, остается актуальной задачей современной органической химии [1–5]. В процессе формирования знаний в области создания новых лекарственных препаратов были обнаружены взаимосвязи между биологической активностью и структурой соединений. Так в медицинской химии были выделены определенные функциональные фрагменты, отвечающие за обнаружение или отсутствие биологического эффекта, позднее такие фрагменты получили название фармакофоры.

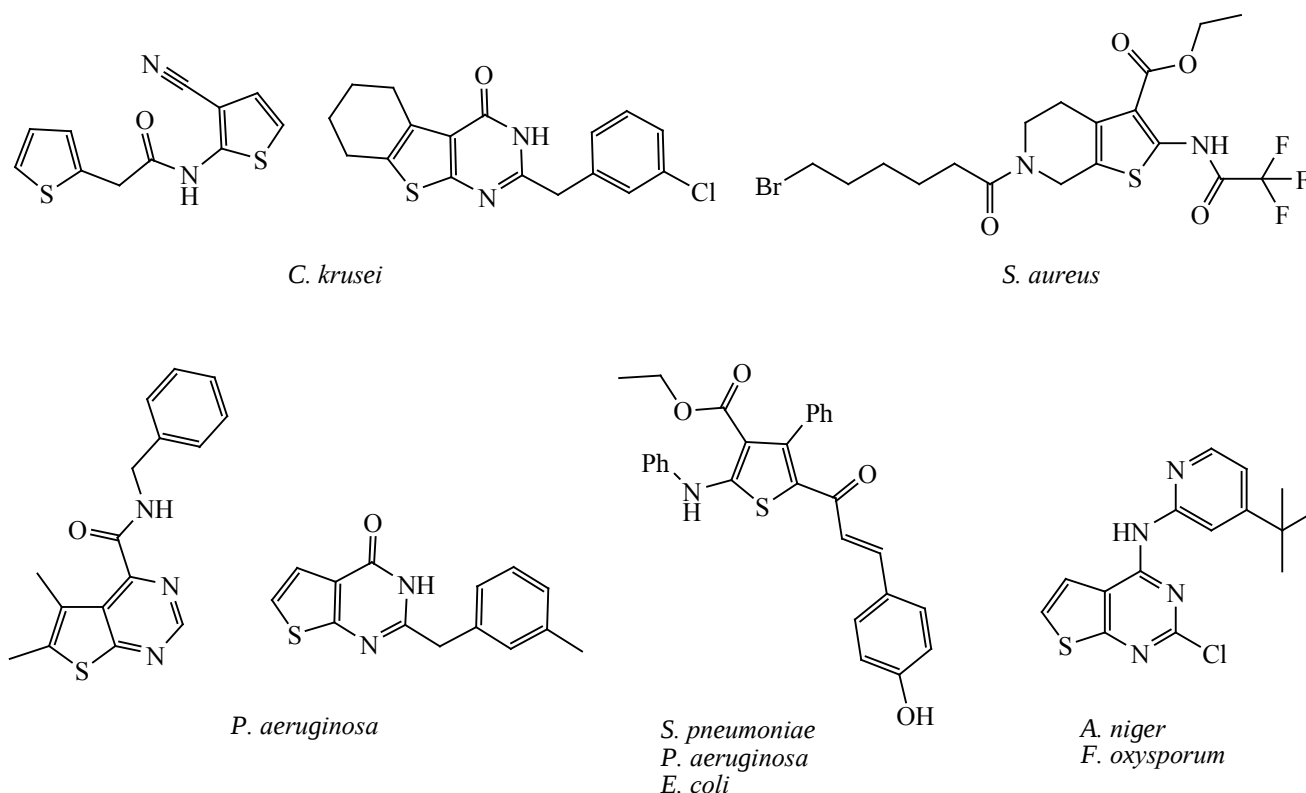
Одними из таких широко известных фармакофоров являются фрагменты аминотиофена Гевальда и фрагмент 2,4-диоксобутановой кислоты. Так замещенные производные 2,4-диоксобутановых кислот обладают биологической активностью в отношении вируса иммунодефицита человека [6–8], противовоспалительным [9–11] и анальгети-

ческим действием [12–16], а также проявляют антибактериальные свойства [17–19] и другие виды биологической активности [20–23].

Соединения на основе аминотиофена Гевальда, в свою очередь, проявляют антиноцицептивную [24], противовоспалительную, противоопухолевую [25–27], противогрибковую [28, 29], гипогликемическую активность [30] и другие ее виды [31–37]. Помимо этого, производные 2-аминотиофена обладают антибактериальным действием в отношении широкого разнообразия видов бактерий (схема 1) [38–44].

Согласно приведенным выше литературным данным, замещенные 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты могут рассматриваться не только как потенциальные соединения с биологической активностью, но и как базовые структуры, которые позволяют на своей основе получать субстраты различного строения. Внутримолеку-

Схема 1.



лярная циклизация таких кислот под действием пропионового ангидрида приводит к образованию 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов [45]. Соединения данного класса включают в свою структуру несколько реакционных центров, что открывает большие возможности для дальнейших синтезов соединений с полезными свойствами [46–48]. В то же время, модифицируя условия реакции, имеется возможность получать как ациклические, так и гетероциклические структуры [49].

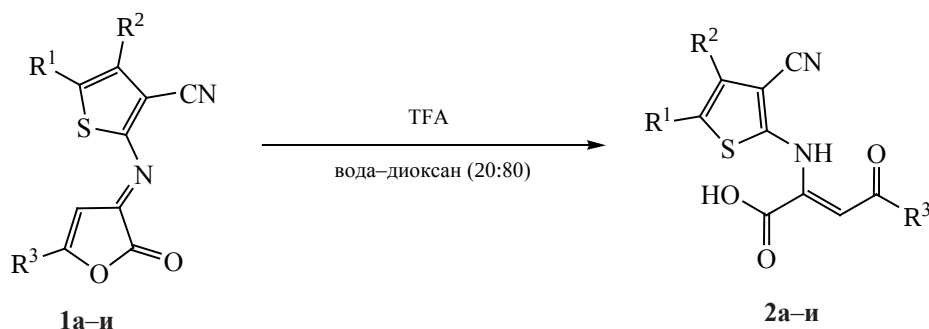
Ранее нами был изучен гидролиз на примере 2-(тиофен-2-ил)имино-2*H*-фуран-3-онов, который протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием замещенных амидов 2,4-диоксобутановых кислот [50]. В настоящей работе нами продолжены исследования в данной области и изучен гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)-имино-3*H*-фуран-2-онов, а также изучена антибактериальная и противогрибковая активность продуктов реакции.

Установлено, что замещенные 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов **1a–и** медленно взаимодействуют с водой и даже при температуре 70°C в водном диоксане в течение часа гидролизуются с выходом менее 10%. Однако добавление каталитических количеств трифторуксусной кислоты (TFA) в условия реакции значительно увеличивает скорость реакции, которая протекает с раскрытием фуранового цикла и образованием замещенных 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **2a–и** с выходом до 86% (схема 2).

Соединения **2a–и** кристаллические вещества оранжевого или красного цвета, полученные с выходами 65–86%, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a–и** в растворе ДМСО- $d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 8.98–12.22 м. д., вовлеченного во внутримолекулярную водород-

Схема 2.



$R^1 = H$ ,  $R^2 = R^3 = Ph$  (**a**);  $R^1 = R^2 = CH_3$ ,  $R^3 = Ph$  (**б**); 3,5-( $CF_3$ )<sub>2</sub>- $C_6H_3$  (**в**);  $R^1+R^2 = (CH_2)_4$ ,  $R^3 = Ph$  (**г**), 4- $FC_6H_4$  (**д**), 4- $ClC_6H_4$  (**у**), 4- $CH_3OC_6H_4$  (**ж**), тиен-2-ил (**з**), стирил (**и**).

ную связь, синглетом протона СН-группы при 6.28–6.93 м. д.

Антимикробная активность полученных соединений была исследована по методу двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. В качестве модельных микроорганизмов были использованы штаммы *S. aureus* ATCC 6538-*P*, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* NCTC 885-653 [51]. В эксперименте в качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду, в качестве положительного контроля – среду с внесенной культурой без исследуемого соединения.

В ходе проведенных исследований была осуществлена оценка антимикробной активности

на 20–24 ч инкубирования. Была установлена МПК (минимальная подавляющая концентрация) всех исследованных соединений по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-*P*, *E. coli* ATCC 25922 и *C. albicans* NCTC 885-653 (табл. 1).

Установлено, что замещенные 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновые кислоты обладают выраженной антимикробной активностью. Обнаружено, что введение атома хлора в положение 4 ароматического кольца значительно увеличивает антимикробный эффект по отношению к *Staphylococcus aureus*. Так, 4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-[(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота проявляет

Таблица 1. Антимикробная активность исследуемых соединений **2a–и**

| Соединение   | МПК, мкг/мл                           |                           |                                 |
|--------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|              | <i>St. aureus</i> ATCC 6538- <i>P</i> | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>C. albicans</i> NCTC 885-653 |
| <b>2a</b>    | 500                                   | 1000                      | 250                             |
| <b>2б</b>    | 500                                   | 500                       | 250                             |
| <b>2в</b>    | 250                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2г</b>    | 500                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2д</b>    | 250                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2е</b>    | 125                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2ж</b>    | 500                                   | 1000                      | 500                             |
| <b>2з</b>    | 500                                   | 500                       | 500                             |
| <b>2и</b>    | 250                                   | 500                       | 125                             |
| Хлоргексидин | 125                                   | 125                       |                                 |
| Тербинафин   |                                       |                           | 100                             |

наибольшую активность среди исследованных веществ, на уровне препарата сравнения хлоргексидина, но при этом не оказывая значительный эффект по отношению к *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Кроме того, чуть менее выраженный антимикробный эффект по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* был обнаружен в случае введения атома фтора в заместитель. Однако замена атома хлора на фтор в данном случае позволила обнаружить более выраженную активность по отношению к штамму *Escherichia coli*, в то время как введение стирильного заместителя в случае 4-оксо-6-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)гекса-2,5-диеновой кислоты значительно увеличило антимикробный эффект по отношению к штамму *Candida albicans*, на уровне препарата сравнения Тербинафина.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что гидролиз 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов в отличие от описанного ранее гидролиза 2-(тиофен-2-ил)имино-2*H*-фуран-3-онов протекает с сохранением нитрильного заместителя в положении 3 тиофенового кольца. Обнаружено, что полученные 4-оксо-2-(3-цианотиофен-2-ил)аминобут-2-еновые кислоты обладают выраженной антибактериальной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*, что дает возможность применения полученных соединений в медицине в качестве препаратов с антимикробным действием.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol 254 UV или ПТСХ П-А-УФ-254 (Sorbfil) в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили парами иода. ИК спектры снимали на приборе ФСМ-1202 в пасте в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Исходные замещенные 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны **1а–и** получены по извест-

ному методу [52], физико-химические характеристики соединений **1г, е, ж, з** совпадают с описанными ранее.

**Общая методика синтеза 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов 1а–и.** Раствор 0.01 моля соответствующей 4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновой кислоты в пропионовом ангидриде (8 мл) медленно нагревали до 140°C и перемешивали в течение 60 мин. Полученный раствор охлаждали, выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали и промывали безводным диэтиловым эфиром.

**Нитрил 2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]-4-фенилтиофен-3-карбоновой кислоты (1а).** Выход 2.81 г (79%), красные кристаллы, т. пл. 195–198°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.80 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.09 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , тиофен), 7.52 м (8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: С 70.75; Н 3.40; N 7.84; S 9.00.  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 70.77; Н 3.39; N 7.86; S, 9.00.

**Нитрил 4,5-диметил-2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]тиофен-3-карбоновой кислоты (1б).** Выход 2.40 г (78%), красные кристаллы, т. пл. 208–210°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.28 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.34 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.52 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.08 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: С 66.20; Н 3.90; N 9.10; O 10.38; S 10.41.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 66.22; Н 3.92; N 9.08; O 10.38; S 10.40.

**Нитрил 4,5-диметил-2-((5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)амино)тиофен-3-карбоновой кислоты (1в).** Выход 3.91 г (88%), красные кристаллы, т. пл. 161–163°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.28 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.30 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.08 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: С 51.34; Н 2.28; N 6.31; S 7.20.  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 51.36; Н 2.27; N 6.30; S 7.22.

**Нитрил 2-[[2-оксо-5-фенилфуран-3(2*H*)-илиден]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1г).** Выход 3.01 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 216–217°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.51 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.05 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),

$\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 25.0, 98.8, 107.2, 113.6, 126.6, 127.1, 128.6, 129.2, 133.5, 136.3, 140.4, 154.4, 162.2, 167.6.

**Нитрил 2-{[2-оксо-(4-фторфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1д).** Выход 2.91 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 222–223°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.93 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 6.86 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.25 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено, %: С 64.77; Н 3.70; N 7.96; S 9.11.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.76; Н 3.72; N 7.95; S 9.10.

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-(4-хлорфенил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1е).** Выход 3.39 г (92%), темно-красные кристаллы, т. пл. 239–240°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.85 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 7.34 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.66 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Нитрил 2-{[5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1ж).** Выход 2.69 г (74%), красные кристаллы, т. пл. 238–239°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.86 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 с (3*H*,  $\text{OCH}_3$ ), 7.16 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.17 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-(тиофен-2-ил)фуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1з).** Выход 3.06 г (90%), красные кристаллы, т. пл. 226–227°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.88 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.68 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 7.12 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 7.39 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.14 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.18 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.3, 23.7, 24.9, 97.4, 111.4, 113.6, 129.5, 129.8, 133.0, 135.3, 136.0, 139.6, 146.4, 154.6, 162.0, 162.5.

**Нитрил 2-{[2-оксо-5-стирилфуран-3(2*H*)-илиден]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (1и).** Выход 2.92 г (86%), темно-красные кристаллы, т. пл. 170–171°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.92 м (4*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 2.81 м (2*H*,  $\text{CH}_2$ ), 6.52 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , фуран), 6.85 д (1*H*,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ , *J*

15.9 Гц), 7.45 м (3*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 м (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.26, 22.26, 23.71, 25.03, 101.52, 113.86, 125.07, 127.86, 128.64, 130.48, 131.02, 134.09, 136.58, 139.52, 140.63, 145.69, 146.53, 154.25, 165.58. Найдено, %: С 70.00; Н 4.46; N 7.75; S 8.88.  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 69.98; Н 4.47; N 7.77; O 8.88; S 8.89.

**Гидролиз замещенных 3-(3-цианотиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов 1а–и.** Раствор 0.01 моля соединения 1а–и в 20 мл смеси вода–диоксан (20:80) в присутствии 5 мол% трифторуксусной кислоты перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученный насыщенно-красный раствор выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали, физико-химические характеристики соединений 2г, е, ж, з соответствуют описанным ранее [52].

**З-4-Оксо-4-фенил-2-[(4-фенил-3-цианотиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота (2а).** Выход 2.88 г (77%), оранжевые кристаллы, т. пл. 156°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 6.52 с (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.07 с (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ , тиофен), 7.35 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.54 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.69 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.22 с (1*H*,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 83.3, 97.7, 105.0, 116.5, 126.8, 127.7, 127.7, 128.6, 129.0, 133.9, 134.4, 134.5, 138.4, 163.0, 166.3, 170.5, 190.0. Найдено, %: С 67.35; Н 3.78; N 7.49; S 8.56.  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.37; Н 3.77; N 7.48; S 8.56.

**Е-2-[(4,5-Диметил-3-цианотиофен-2-ил)амино]-4-оксо-4-фенилбут-2-еновая кислота (2б).** Выход 2.12 г (65%), оранжевые кристаллы, т. пл. 148–150°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.29 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 с (3*H*,  $\text{CH}_3$ ), 6.93 с (1*H*,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.54 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 м (1*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (2*H*,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.05 уш. с (1*H*,  $\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 12.2, 12.7, 96.9, 106.4, 112.4, 127.3, 128.2, 128.4, 130.1, 132.1, 136.6, 142.4, 147.9, 161.1, 190.2. Найдено, %: С 62.56; Н 4.32; N 8.58; S 9.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.54; Н 4.33; N 8.57; S 9.84.

**4-[(3,5-Бис(трифторметил)фенил]-4-оксо-2-[(3-циано-4,5-диметилтиофен-2-ил)амино]-бут-2-еновая кислота (2в).** Выход 3.42 г (74%),

желтые кристаллы, т. пл. 133–135°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: Z-изомер (20%), 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.79 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 8.07 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.41 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.17 с (1H, NH); E-изомер (80%), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.82 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 8.12 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.41 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.21 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 49.38; H 2.60; N 6.07; S 6.96.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 49.36; H 2.62; N 6.06; S 6.93.

**4-Оксо-4-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2г).** Выход 2.68 г (76%), оранжевые кристаллы, т. пл. 165–166°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: Z-изомер (80%), 1.79 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.70 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.55 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.13 с (1H, NH); E-изомер (20%), 1.79 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.55 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.83 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.35 уш. с (1H, NH).

**4-Оксо-4-(4-фторфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2д).** Выход 2.95 г (80%), оранжевые кристаллы, т. пл. 155–156°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: Z-изомер (80%), 1.78 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.57 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.68 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.35 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.10 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.09 уш. с (1H, NH); E-изомер (20%), 1.71 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.37 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.35 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.91 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.39 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 61.60; H 4.10; N 7.54; S 8.64.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.61; H 4.08; N 7.56; S 8.66.

**E-4-Оксо-4-(4-хлорфенил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2е).** Выход 3.17 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 196–197°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.94 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.89 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.52 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.94 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 96.6, 104.6, 111.9, 128.8, 129.5, 133.2, 134.4, 135.1, 140.3, 143.2, 148.0, 160.9, 188.9.

**Z-4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2ж).** Выход 3.25 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 177–178°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.78 м (4H,  $\text{CH}_2$ ),

2.53 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.69 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.06 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4.

**Z-4-Оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновая кислота (2з).** Выход 3.08 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 170–172°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.82 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.60 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7.26 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.01 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 м (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 11.82 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.3, 22.2, 23.6, 24.9, 97.5, 111.1, 113.9, 129.5, 130.0, 133.2, 135.5, 136.0, 139.8, 146.7, 154.7, 162.2, 162.5.

**E-4-Оксо-6-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)гекса-2,5-диеновая кислота (2и).** Выход 2.68 г (71%), темно-красные кристаллы, т. пл. 175°C (толуол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.93 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.72 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.28 с (1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 6.84 д (1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.5 Гц), 7.44 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.93 д (1H,  $\text{PhCH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.5 Гц), 8.98 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.2, 22.3, 23.8, 24.2, 101.3, 104.9, 112.0, 125.0, 128.5, 128.6, 131.0, 133.5, 133.5, 134.4, 143.2, 146.6, 148.5, 161.1, 187.3. Найдено, %: C 66.66; H 4.80; N 7.41; S 8.45.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 66.65; H 4.79; N 7.40; O 12.68; S 8.47.

#### Исследование биологической активности.

Для определения антибактериальной и противогрибковой активности использовали метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде по отношению к трем типовым штаммам: *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922 и *C. albicans* NCTC 885-653 [51]. Для приготовления основного раствора исследуемое соединение в количестве 0.05 г растворяли в 5 мл ДМФА, получая концентрацию раствора  $10^4$  мкг/мл. Далее готовили рабочий раствор вещества  $2 \times 10^3$  мкг/мл, на основе которого получали ряд серийных разведений соединений с двукратно уменьшающейся концентрацией (от 1000 мкг/мл до 0.06 мкг/мл). В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду, в качестве положительного

контроля – среду с внесенной культурой без исследуемого соединения.

Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризированной среде (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболенск): питательный агар – для бактерий, агар Сабуро – для грибов. В эксперименте использованы 24-часовые культуры. Для приготовления рабочей взвеси микроорганизмов производили смыв выросшей культуры изотоническим стерильным раствором хлорида натрия и устанавливали плотность микробной взвеси по стандарту мутности 5 ед. Далее из полученной микробной взвеси готовили рабочий раствор с концентрацией  $5 \cdot 10^6$  КОЕ/мл. Микробная нагрузка в эксперименте составляла  $(2-5) \times 10^5$  КОЕ/мл. Посевы инкубировали в термостате при температуре  $35 \pm 10^\circ\text{C}$ . Оценку противомикробной активности осуществляли визуально на 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальная подавляющая концентрация) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин. Фунгистатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием Тербинафина.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8917-2583>.

Пулина Наталья Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>.

Горбунова Ирина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7914>.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouz G., Dolezal M. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 12. P. 1312. doi 10.3390/ph14121312

2. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. // *J. Nanobiotechnology*. 2022. Vol. 20. N 1. P. 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
3. *Advances in Drug Design* / Eds V.D. Mouchlis, A. Serra, E.N. Muratov, M. Lima, W.H. Brooks. Wuhan: SCIRP, 2021. P. 159.
4. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
5. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
6. Karimi N., Roudsari R.V., Hajimahdi Z., Zarghi A. // *Med. Chem.* 2022. Vol. 18 N 5. P. 616. doi 10.2174/1573406417666210929124944
7. Sharma H., Sanchez T.W., Neamati N., Detorio M., Schinazi R.F., Cheng X., Buolamwini J.K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. N 22. P. 6146. doi 10.1016/j.bmcl.2013.09.009
8. Wang Z., Tang J., Salomon C.E., Dries C.D., Vince R. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. N 12. P. 4202. doi 10.1016/j.bmc.2010.05.004
9. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Чащина С.В., Старкова А.В., Сыропятов Б.Я. // *Хим.-фарм. ж.* 2019. Т. 53. № 8. С. 24; Gein V.L., Kasimova N.N., Chashchina S.V., Starkova A.V., Syropyatov B.Y. // *Pharm. Chem. J.* 2019. Vol. 53. N 8. P. 701. doi 10.1007/s11094-019-02066-0
10. Joksimovic N., Jankovic N., Davidovic G., Bugarcic Z. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 105. P. 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
11. Сюткина А.И., Шаравьёва Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 3. С. 496; Siutkina, A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
12. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2022. Т. 92. № 9. С. 1378; Igidov S.N., Turyshchev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S1070363222090067
13. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2021. Т. 57. № 12. С. 1736; Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
14. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // *ЖОХ*. 2020. Т. 91. № 12. С. 1962; Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A.,

- Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 91. P. 2469. doi 10.1134/S1070363221120161
15. Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лунач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е. // Хим.-фарм. ж. 2013. Т. 47. № 7. С. 26; *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
16. Шипиловских С.А., Ваганов В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 513; *Shipilovskikh S.A., Vaganov V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 583. doi 10.1134/s1070363220040040
17. Braga R., Hecquet L., Blonski C. // Bioorg. Med. Chem. 2004. Vol. 12. N 11. P. 2965. doi 10.1016/j.bmc.2004.03.039
18. Cvijetić I.N., Verbić T.Ž., Ernesto de Resende P., Stapleton P., Gibbons S., Juranić I.O., Drakulić B.J., Zloh M. // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 143. P. 1474. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.045
19. Drakulic B.J., Stavri M., Gibbons S., Zizak Z.S., Verbić T.Z., Juranic I.O., Zloh M. // ChemMedChem. 2009. Vol. 4. N 12. P. 1971. doi 10.1002/cmdc.200900273
20. Baughman B.M., Jake Slavish P., DuBois R.M., Boyd V.A., White S.W., Webb T.R. // ACS Chem. Biol. 2012. Vol. 7. N 3. P. 526. doi 10.1021/cb200439z
21. Bobrovskaya O.V., Russkih A.A., Yankin A.N., Dmitriev M.V., Bunev A.S., Gein V.L. // Synth. Commun. 2021. P. 1. doi 10.1080/00397911.2021.1903930
22. Paz C., Cajas-Madriaga D., Torre, C., Moreno Y., Fernández M.J., Becerra J., Silva M. // J. Chil. Chem. Soc. 2013. Vol. 58. N 2. P. 1713. doi 10.4067/s0717-97072013000200015
23. Xing W., Barauskas O., Kirschberg T., Niedziela-Majka A., Clarke M., Birkus G., Weissburg P., Liu X., Schultz B.E., Sakowicz R., Kwon H., Feng J.Y. // PLoS One. 2017. Vol. 12. N 8. P. e0181969. doi 10.1371/journal.pone.0181969
24. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 10. С. 1520; *Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 10. P. 1899. doi 10.1134/S1070363222100048
25. Al-Ghorbani M., Gouda M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. N 8. P. 3213. doi 10.1002/jhet.4041
26. Choi S.H., Ryu S., Sim K., Song C., Shin I., Kim S.S., Lee Y.S., Park J.Y., Sim T. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 208. P. 112688. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112688
27. Khalifa M.E., Algothami W.M. // J. Mol. Struct. 2020. Vol. 107. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
28. Luna I., Neves W., de Lima-Neto R., Albuquerque A., Pitta M., Régo M., Neves R., Scotti M., Mendonça-Junior F. // J. Braz. Chem. Soc. 2021. Vol. 32. N 5. doi 10.21577/0103-5053.20210004
29. Oliveira V.D.S., Cruz M.M.D., Bezerra G.S., Silva N., Nogueira F.H.A., Chaves G.M., Sobrinho J.L.S., Mendonça-Junior F.J.B., Damasceno B., Converti A., Lima A.A.N. // Mar. Drugs. 2022. Vol. 20. N 2. P. 103. doi 10.3390/md20020103
30. Redij T., McKee J.A., Do P., Campbell J.A., Ma J., Li Z., Miller N., Srikanlaya C., Zhang D., Hua X., Li Z. // Chem. Biol. Drug. Des. 2022. Vol. 99. N 6. P. 857. doi 10.1111/cbdd.14039
31. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 140. P. 465. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
32. Cakmak S., Kansiz S., Azam M., Ersanli C.C., Idil O., Veyisoglu A., Yakan H., Kutuk H., Chutia A. // ACS Omega. 2022. Vol. 7. N 13. P. 11320. doi 10.1021/acsomega.2c00318
33. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 6. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
34. Шыйка О.Ю., Походило Н.Т., Пальчиков В.А., Финюк Н.С., Стойка Р.С., Обушак М.Д. // ХГС. 2020. Т. 56. № 6. С. 793; *Shyyka O.Y., Pokhodylo N.T., Palchykov V.A., Finiuk N.S., Stoika R.S., Obushak M.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 6. P. 793. doi 10.1007/s10593-020-02732-2.
35. Егорова А.В., Егоров Д.М., Няникова Г.Г., Соколова Д.А., Гарабаджису А.В. // Экологическая химия. 2017. Т. 26. № 6. С. 291; *Egorov D.M., Egorova A.V., Nyanikova D.A., Rogatko, Garabadzhiu A.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 13. P. 3255. doi 10.1134/S1070363217130217
36. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Pitserskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. N 12. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x
37. Бабушкина А.А., Питерская Ю.Л., Штро А.А., Николаева Ю.В., Галочкина А.В., Клабуков А.М., Егоров Д.М. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 31; *Babushkina A.A., Pitserskaya Yu.L., Shtro A.A., Nikolaeva Yu.V., Galochkina A.V., Klabukov A.M., Egorov D.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 1. P. 18. doi 10.1134/S1070363222010042
38. Asiri Y.I., Muhsinah A.B., Alsayari A., Venkatesan K., Al-Ghorbani M., Mabkhot Y.N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021. Vol. 44. P. 128117. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128117
39. da Cruz R.M.D., Zelli R., Benshain S., da Cruz R.M.D., Siqueira-Junior J.P., Decout J.L., Mingeot-Leclercq M.P., Mendonça-Junior F.J.B. //

- ChemMedChem. 2020. Vol. 15. N 8. P. 716. doi 10.1002/cmdc.201900688
40. Fondjo E.S., Siéwé D.A., Tamokou J.D.D., Ekom S.E., Djeukoua S.K.D., DOUNGMO G., Walters M.E., Tsopmo A., Simon P.F.W., Kuiate J.R. // Acta Chim. Slov. 2020. Vol. 67. N 1. P. 203. doi 10.17344/acsi.2019.5365
  41. Kahveci B., Doğan İ.S., Menteşe E., Sellitepe H.E., Kart D. // Pharm. Chem. J. 2020. Vol. 54. N 6. P. 647. doi 10.1007/s11094-020-02252-5
  42. Puthran D., Poojary B., Purushotham N., Harikrishna N., Nayak S.G., Kamat V. // Heliyon. 2019. Vol. 5. N 8. P. e02233. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02233
  43. Vikram V., Amperayani K.R., Ummidi V.R.S., Parimi U. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2483. doi 10.1134/s1070363221120185
  44. Власова Е.Д., Кроленко К.Ю., Нечаев М.А., Шинкаренко М.А., Кабачный В.И., Власов С.В. // ХГС. 2019. Т. 55. № 2. С. 184; Vlasova O.D., Krolenko K.Y., Nechayev M.A., Shynkarenko P.E., Kabachnyy V.I., Vlasov S.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55 N 2. P. 184. doi 10.1007/s10593-019-02437-1
  45. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОРХ. 2022. Т. 58. № 12. С. 1354; Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2022. N 12. P. 1354. doi 10.31857/S0514749222120047
  46. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. // Photonics Nanostructures: Fund. Appl. 2022. Vol. 48. P. 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
  47. Шаравьёва Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 538; Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 538. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
  48. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
  49. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 24. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711.
  50. Панченко А.О., Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОРХ. 2016. Т. 52. № 3. С. 364; Panchenko, A.O., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 3. P. 343. doi 10.1134/s107042801603009x
  51. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 202.
  52. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1333; Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. P. 1623. doi 10.1134/S1070363221090048

## Synthesis and Antibacterial Activity of 4-Oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids

**I. A. Gorbunova<sup>a</sup>, V. M. Shadrin<sup>b</sup>, N. A. Pulina<sup>b</sup>, V. V. Novikova<sup>b</sup>, S. S. Dubrovina<sup>b</sup>,  
D. A. Shipilovskikh<sup>c</sup>, and S. A. Shipilovskikh<sup>a,d,\*</sup>**

<sup>a</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of Russia, Perm, 614990 Russia

<sup>c</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

<sup>d</sup> ITMO University, Kronverksky pr. 49, St. Petersburg, 197101 Russia

\*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received August 16, 2022; revised August 27, 2022; accepted September 15, 2022

The hydrolysis of substituted 3-(3-cyanothiophen-2-yl)imino-3H-furan-2-ones was studied. It was found that the reaction proceeds with the opening of the furan ring and the formation of the corresponding 4-oxo-2-(3-cyanothiophen-2-yl)aminobut-2-enoic acids. The antibacterial activity of the obtained compounds against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* was studied.

**Keywords:** Gewald thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-iminofuran-2-ones, antibacterial activity, antifungal activity

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНО-4-АРИЛ-6-ГЕКСИЛ-7-ГИДРОКСИ-4*H*-ХРОМЕН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. В. В. Доценко<sup>1,2\*</sup>, К. В. Халатян<sup>1</sup>, А. А. Русских<sup>1</sup>, Е. А. Варзиева<sup>1</sup>,  
Д. А. Крамарева<sup>1</sup>, В. К. Василин<sup>3</sup>, Н. А. Аксенов<sup>2</sup>, И. В. Аксенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>2</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>3</sup> Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в редакцию 3 сентября 2022 г.

После доработки 3 октября 2022 г.

Принято к печати 6 октября 2022 г.

Трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с малонитрилом и 4-гексилрезорцином в толуоле в присутствии основания приводит к образованию 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилов с хорошими выходами (79–90%). Строение соединений изучено с привлечением методов двумерной ЯМР-спектроскопии. Проведено предсказание параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

**Ключевые слова:** 4-гексилрезорцин, малонитрил, 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы, 2-амино-4*H*-пираны, расчетная биологическая активность

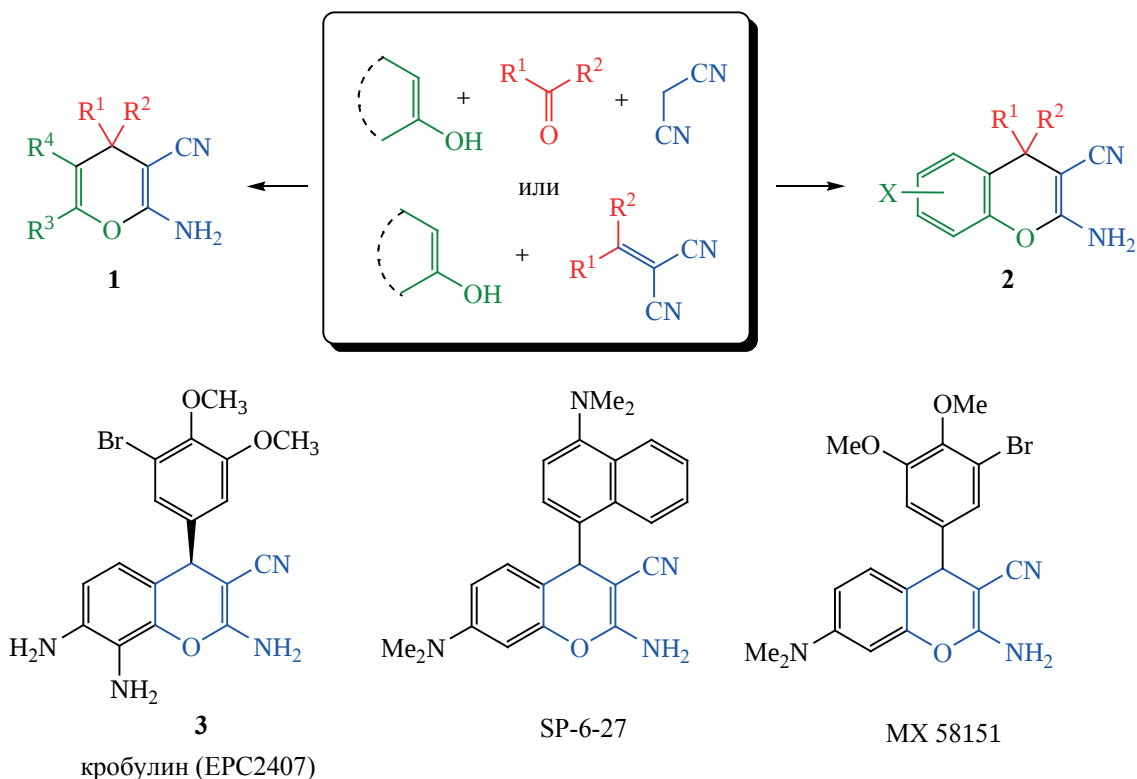
**DOI:** 10.31857/S0044460X23010043, **EDN:** OYOACU

2-Амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилы **1** и их бензопроизводные, 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **2** (схема 1), были впервые получены еще в середине 50-х годов XX века, однако интенсивно химия этих соединений начала развиваться только за последние два десятилетия. Начало нового века ознаменовалось экспоненциальным ростом числа публикаций по химии и свойствам 2-амино-4*H*-пиран- и 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Такое обилие фактологического материала нашло отражение в ряде литературных обзоров [1–21], раскрывающих различные аспекты химии соединений **1** и **2**. Причина такого многообразия и популярности этой химии определяется, по нашему мнению, двумя факторами. Первый – это биологическая активность производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила или родственных 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Спектр биологической активности весьма обширен – среди 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрилов и конден-

сированных аналогов найдены противомикробные препараты, фунгистатики, антипротозойные агенты, гербициды, соединения с антираковой активностью и др. [2, 4, 12, 14, 15, 18]. Из числа наиболее известных соединений следует упомянуть кролибулин **3** – низкомолекулярный ингибитор полимеризации тубулина с антинеопластическим эффектом, и ряд других соединений ряда 2-амино-4*H*-хромена (SP-6-27, MX 58151) с доказанным противоопухолевым действием (схема 1).

Второй фактор – исключительная синтетическая доступность, простота получения и очистки соединений такого типа. В основе большинства методов получения 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила **1** или родственных хроменов **2** лежит трехкомпонентное взаимодействие енолизируемого карбонильного соединения (либо замещенного фенола) с карбонильным соединением и малонитрилом (либо продуктом их конденсации по Кнёвенагелю, схема 1). В частности, в литературе

Схема 1.



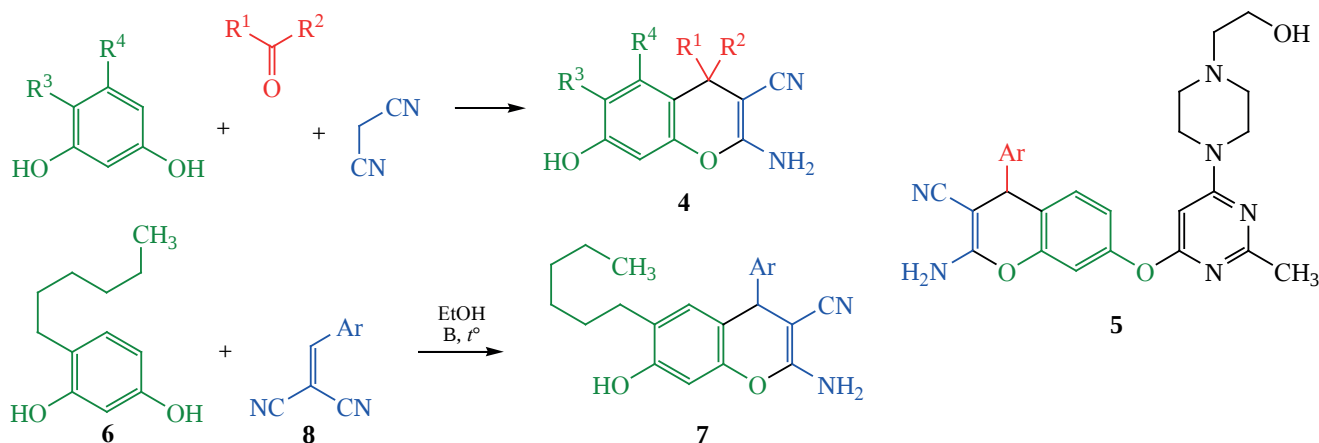
представлено заметное число примеров взаимодействия резорцина (либо замещенного резорцина) с альдегидами и малононитрилом в различных условиях с образованием производных 2-амино-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрила **4** [22–35] (схема 2). Некоторые из производных обнаруживают биологическую активность: например, соединения **5** [26] обнаруживают антипролиферативное действие.

4-Гексилрезорцин **6** – нетоксичное соединение, известное своим антисептическим, местноанестезирующим и антигельминтным действием, используется как пищевая добавка, препятствующая потемнению морепродуктов [36]. Недавно было показано, что 4-гексилрезорцин перспективен как адъювант антибиотиков [37], а также обнаруживает свойства ингибитора деацетилаз гистонов [38, 39] и способствует ангиогенезу [40, 41]. В то же время, аспектам синтетического использования 4-гексилрезорцина уделяется значительно меньшее внимание. Так, несмотря на доступность

4-гексилрезорцина, получение 6-гексил-7-гидроксихроменов **7** на его основе описано всего в трех работах [42–44]. Синтез соединений **7** в работах [42–44] осуществлялся по общей схеме – через взаимодействие арилметилмалононитрилов **8** с гексилрезорцином **6** в кипящем этаноле в присутствии морфолина [42, 43] либо пиперидина [44] (схема 2).

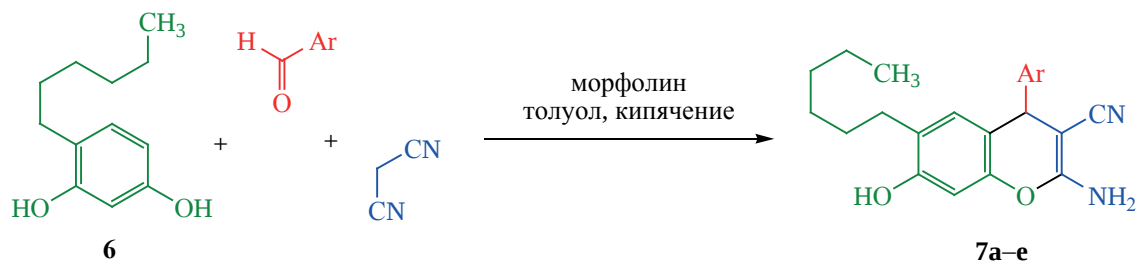
Наличие *n*-гексильного остатка увеличивает липофильность хроменов **7** и растворимость в малополярных растворителях, что может заметно сказаться на биодоступности этих соединений и, в частности, на возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер. Настоящая работа продолжает цикл наших исследований в области химии производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила [45–48]. Задачами текущего исследования являлись оптимизация синтетического протокола для получения 2-амино-6-гексил-7-гидроксихроменов **7**, а также изучение *in silico* возможных белковых мишеней, параметров ADMET и соот-

Схема 2.



B = морфолин или пиперидин.

Схема 3.



Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**a**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**в**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**д**), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**).

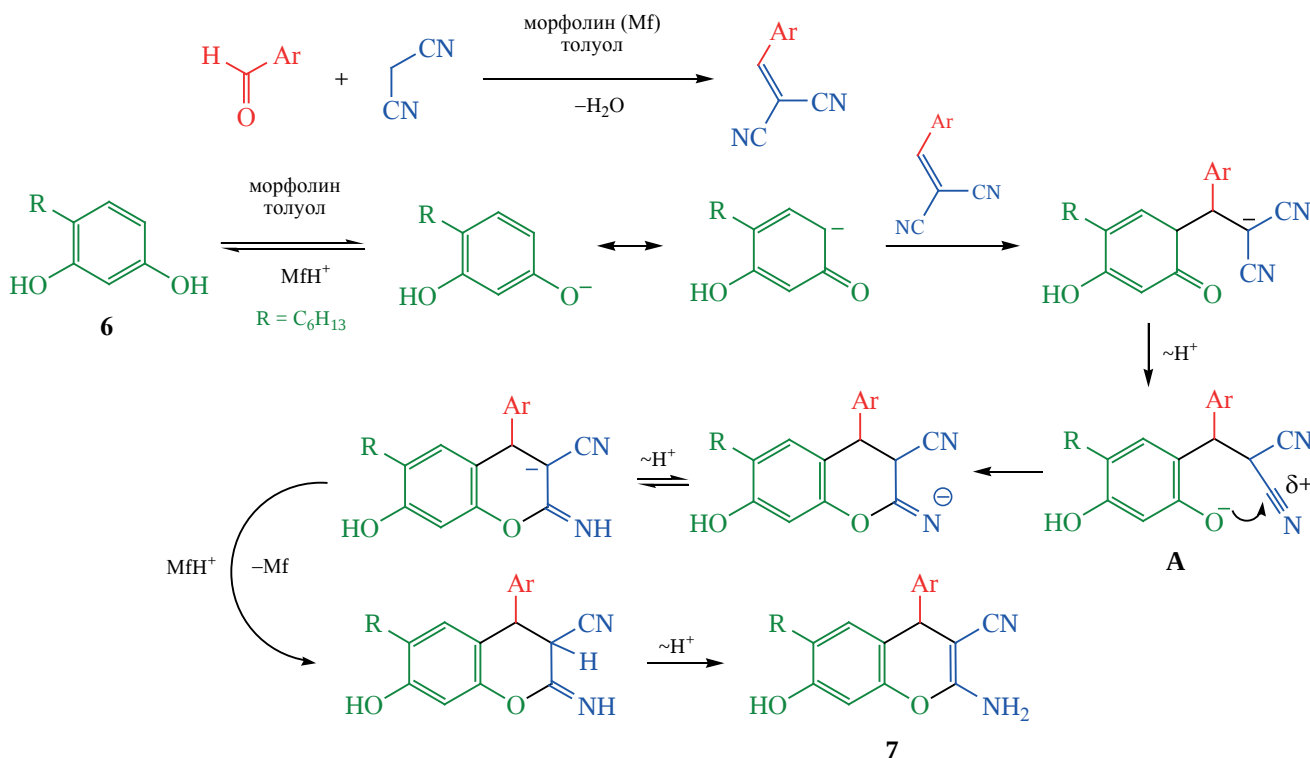
ветствия полученных соединений критериям биодоступности.

Установлено, что трехкомпонентная конденсация 4-гексилрезорцина **6**, малононитрила и ароматических альдегидов в присутствии морфолина в кипящем толуоле приводит к образованию хроменов **7** с выходами 79–90% (схема 3). Вероятный механизм реакции включает первоначальную конденсацию Кнёвенагеля альдегидов с малононитрилом с образованием *in situ* непредельных нитрилов **8**. Последние реагируют с анионом соединения **6** по пространственно наиболее доступному положению C<sup>6</sup> резорцина, превращаясь в аддукты Михаэля **A**. Последние легко подверга-

ются внутримолекулярной 6-экзо-*dig*-циклизации с замыканием пиранового цикла, и далее, через каскад прототропных переходов, превращаются в целевые 4*H*-хромены **7** (схема 4).

Толуол оказался предпочтительным растворителем, поскольку при использовании EtOH или *n*-BuOH выходы существенно ниже, очевидно, в силу большей растворимости целевых продуктов. Соединения **7** хорошо кристаллизуются из толуола, при этом исходные соединения легко растворимы. В целом, преимуществом выполнения синтеза в толуоле являются более высокие выходы и, как правило, отсутствие необходимости дополнительной очистки. Хромены **7** легко растворяются

Схема 4.

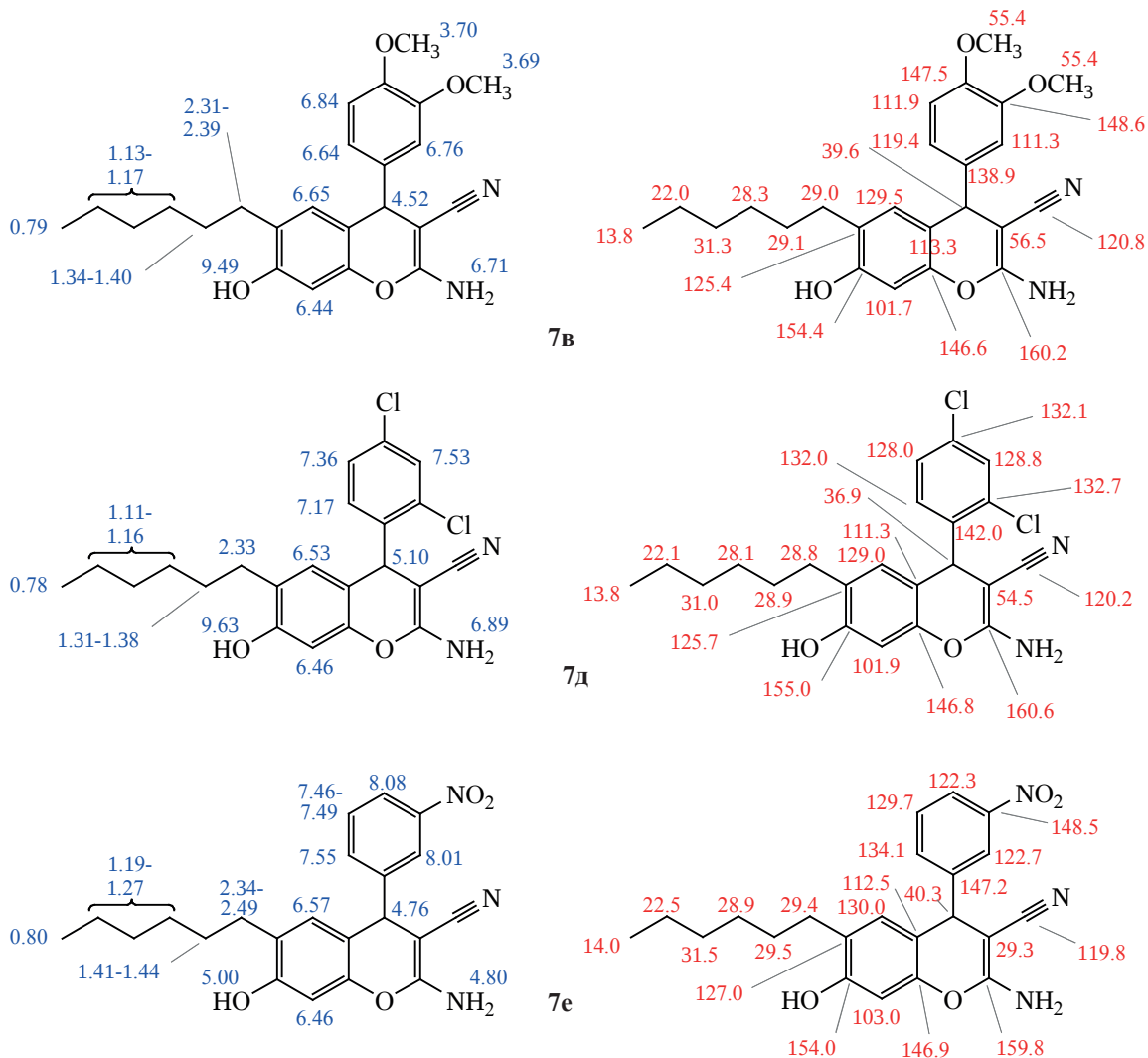


в спиртах и хлороформе при нагревании, EtOAc, ацетоне, ДМСО. Строение полученных хроменов **7** подтверждается комплексом спектральных данных. В ИК спектрах соединений **7** обнаруживается набор полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям OH- и NH<sub>2</sub>-групп (3470–3190 см<sup>-1</sup>), серия полос поглощения, соответствующих валентным колебаниям C–H *n*-гексильного фрагмента (3005–2835 см<sup>-1</sup>), а также интенсивная полоса поглощения сопряженной цианогруппы при 2197–2179 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **7** наблюдается картина из 4 сигналов протонов *n*-гексильного фрагмента: триплета при 0.78–0.80 м. д. (CH<sub>3</sub>) и мультиплетов при 1.11–1.27 [(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 1.31–1.44 (CH<sub>2</sub>), 2.31–2.49 м. д. (CH<sub>2</sub>–Ar). Из числа характерных сигналов следует отметить синглеты протонов C<sup>4</sup>H (4.52–5.10 м. д.) и два синглета ароматических протонов C<sup>5</sup>H (6.53–6.65 м. д.) и C<sup>8</sup>H (6.44–6.46 м. д.). В растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> сигналы протонов NH<sub>2</sub> и OH обнаруживаются как уширенные пики при 6.71–6.89 и 9.49–9.63 м. д. соответственно. Сигналы атомов углерода *n*-гексиль-

ного фрагмента наблюдаются в диапазоне 13.8–31.5 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений также обнаруживается ряд характерных сигналов атомов C<sup>2</sup> (159.8–160.6 м. д.), C<sup>3</sup> (54.5–59.3 м. д.), C≡N (119.8–120.8 м. д.), C<sup>4</sup> (36.9–40.3 м. д.), C<sup>4a</sup> (111.3–113.3 м. д.), C<sup>5</sup> (129.0–130.0 м. д.), C<sup>6</sup> (125.4–127.0 м. д.), C<sup>7</sup> (154.0–154.7 м. д.), C<sup>8</sup> (101.7–103.0 м. д.), C<sup>8a</sup> (146.6–146.9 м. д.). Строение соединений **7в, д, е** дополнительно исследовано с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC). Карта отнесения сигналов приведена на схеме 5. Копии спектров и таблицы наблюдаемых гетероядерных корреляций (табл. S1–S3) приведены в Дополнительных материалах.

В контексте известной [2, 4, 14, 15] биологической активности производных 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов представлялось целесообразным провести предварительное исследование *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для

Схема 5.



полученных производных 4*H*-хромена 7. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински ( $MW \leq 500$ ,  $cLogP \leq 5.0$ ,  $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$ , число акцепторов водородных связей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ) [49–51] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [52]. Рассчитаны следующие параметры:  $cLogP$  (логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$ ), растворимость ( $\log S$ ), площадь топологической полярной поверхности (TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутатогенные, онкогенные, репродуктивные эффекты),

параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значение  $cLogP$  либо не превышает 5.0, либо превышает незначительно. Это указывает на ожидаемую хорошую абсорбцию и проницаемость [49–51]. В то же время, для всех соединений расчетное значение  $\log S < -4.0$  указывает на невысокую растворимость (менее  $1 \times 10^{-4}$  моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели

**Таблица 1.** Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **7a–e**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

| Соединение | Риск токсичности <sup>a</sup> |   |   |   | Физико-химические параметры |       |     |       |               |            |
|------------|-------------------------------|---|---|---|-----------------------------|-------|-----|-------|---------------|------------|
|            | A                             | B | C | D | cLogP                       | logS  | MW  | TPSA  | drug likeness | drug-score |
| <b>7a</b>  | –                             | – | – | – | 5.22                        | –6.99 | 382 | 79.27 | –18.89        | 0.18       |
| <b>7б</b>  | –                             | – | – | – | 5.34                        | –7.09 | 426 | 79.27 | –22.12        | 0.17       |
| <b>7в</b>  | –                             | – | – | – | 4.47                        | –6.29 | 408 | 97.73 | –18.12        | 0.22       |
| <b>7г</b>  | –                             | – | – | – | 4.71                        | –6.57 | 366 | 79.27 | –20.7         | 0.21       |
| <b>7д</b>  | –                             | – | – | – | 5.83                        | –7.72 | 416 | 79.27 | –19.14        | 0.15       |
| <b>7е</b>  | –                             | – | – | – | 1.96                        | –6.71 | 393 | 125.0 | –26.14        | 0.25       |

<sup>a</sup> Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

**Таблица 2.** Расчетные параметры ADMET для соединений **7a–e**

| №         | Проникновение через ГЭБ <sup>a</sup> | Гастроинтестинальная абсорбция <sup>a</sup> | Ингибирование цитохромов P450 <sup>a</sup> |         |        |        |        | Тест Эймса <sup>a</sup> | Острая токсичность (крысы), LD50, log <sub>10</sub> (ммоль/кг) мг/кг |                 |                   |                 |
|-----------|--------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|--------|--------|--------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|           |                                      |                                             | CYP1A2                                     | CYP2C19 | CYP2C9 | CYP2D6 | CYP3A4 |                         | IP <sup>b</sup>                                                      | IV <sup>b</sup> | Oral <sup>b</sup> | SC <sup>b</sup> |
| <b>7a</b> | +                                    | +                                           | +                                          | +       | +      | –      | +      | –                       | 0.246                                                                | –0.883          | –0.162            | 0.087           |
|           | 0.5757                               | 0.9970                                      | 0.6465                                     | 0.6096  | 0.6153 | 0.8436 | 0.8249 | 0.5850                  | 674.3                                                                | 50.16           | 263.8             | 467.5           |
| <b>7б</b> | +                                    | +                                           | +                                          | +       | +      | –      | +      | –                       | 0.308                                                                | –0.710          | –0.183            | 0.198           |
|           | 0.5405                               | 0.9957                                      | 0.6111                                     | 0.5722  | 0.6164 | 0.8476 | 0.8616 | 0.5925                  | 869.3                                                                | 83.350          | 280.7             | 674.3           |
| <b>7в</b> | –                                    | +                                           | –                                          | +       | +      | –      | +      | –                       | 0.355                                                                | –0.839          | –0.139            | –0.167          |
|           | 0.7916                               | 0.9530                                      | 0.6715                                     | 0.6119  | 0.6358 | 0.8742 | 0.8503 | 0.5911                  | 925.9                                                                | 59.25           | 296.9             | 278.3           |
| <b>7г</b> | +                                    | +                                           | +                                          | +       | +      | –      | +      | –                       | 0.165                                                                | –0.761          | –0.169            | –0.047          |
|           | 0.6352                               | 0.9970                                      | 0.5776                                     | 0.5822  | 0.5907 | 0.8571 | 0.7077 | 0.5828                  | 535.7                                                                | 63.58           | 248.3             | 328.9           |
| <b>7д</b> | +                                    | +                                           | +                                          | +       | +      | –      | +      | –                       | 0.064                                                                | –0.875          | 0.268             | –0.062          |
|           | 0.5757                               | 0.9970                                      | 0.6465                                     | 0.6096  | 0.6153 | 0.8436 | 0.8249 | 0.5850                  | 483.9                                                                | 55.62           | 773.3             | 361.9           |
| <b>7е</b> | –                                    | +                                           | –                                          | –       | +      | –      | +      | +                       | –0.134                                                               | –0.835          | –0.366            | –0.532          |
|           | 0.6888                               | 0.9968                                      | 0.5507                                     | 0.5853  | 0.5105 | 0.8519 | 0.9405 | 0.5693                  | 289.0                                                                | 57.52           | 169.5             | 115.6           |

<sup>a</sup> Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта.

<sup>b</sup> IP – внутрибрюшинный способ введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения.

параметра TPSA соответствуют критериям пероральной биодоступности. Соединения демонстрируют отсутствие рисков токсического воздействия. Итоговые предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки (0.15–0.25). Для про-

гнозирования параметров ADMET и вероятных мишеней также использовались программные пакеты SwissADME [53], admetSAR [54], GUSAR [55, 56]. Результаты приведены в табл. 2.

Для всех соединений постулируется ингибирующее действие в отношении широкого круга

изоформ цитохрома P450. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция, а также возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (кроме 4*H*-хромена **7e**). Для всех соединений, кроме 4*H*-хромена **7e**, предсказывается отсутствие мутагенного потенциала в тесте Эймса. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к III и IV классам опасности согласно критериям OECD [57].

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [58] на базе веб-сервера GalaxyWeb [59, 60]. 3D-структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S4 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по каждому из соединений **7a–e** для 20 комплексов мишень–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S4, общей протеиновой мишенью для всех соединений **7a–e** является переносчик жирных кислот FABP4 (fatty acid binding protein 4, PDB ID 5d47\_A,  $\Delta G_{\text{bind}}$  –22.09÷–23.76 ккал/моль). Ингибиторы FABP4 представляют интерес как средства для терапии атеросклероза и диабета [61]. Также общими мишенями являются регулятор транскрипции, бромодоменсодержащий белок BRD2 (PDB ID 5s9o\_A), андрогеновый рецептор NR3C4 (PDB ID 4okx\_A), индуцированный белок дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (PDB ID 6u65), цепь A бромдоменсодержащего белка BRDT (PDB ID 4kcx\_A). Таким образом, хромены **7a–e** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения/терапии атеросклероза и диабета, а также онкозаболеваний. Молекулярная графика

для результатов докинга отдельных протеин-лигандных комплексов визуализирована средствами программного комплекса UCSF Chimera [62,63] и представлена на рис. 1.

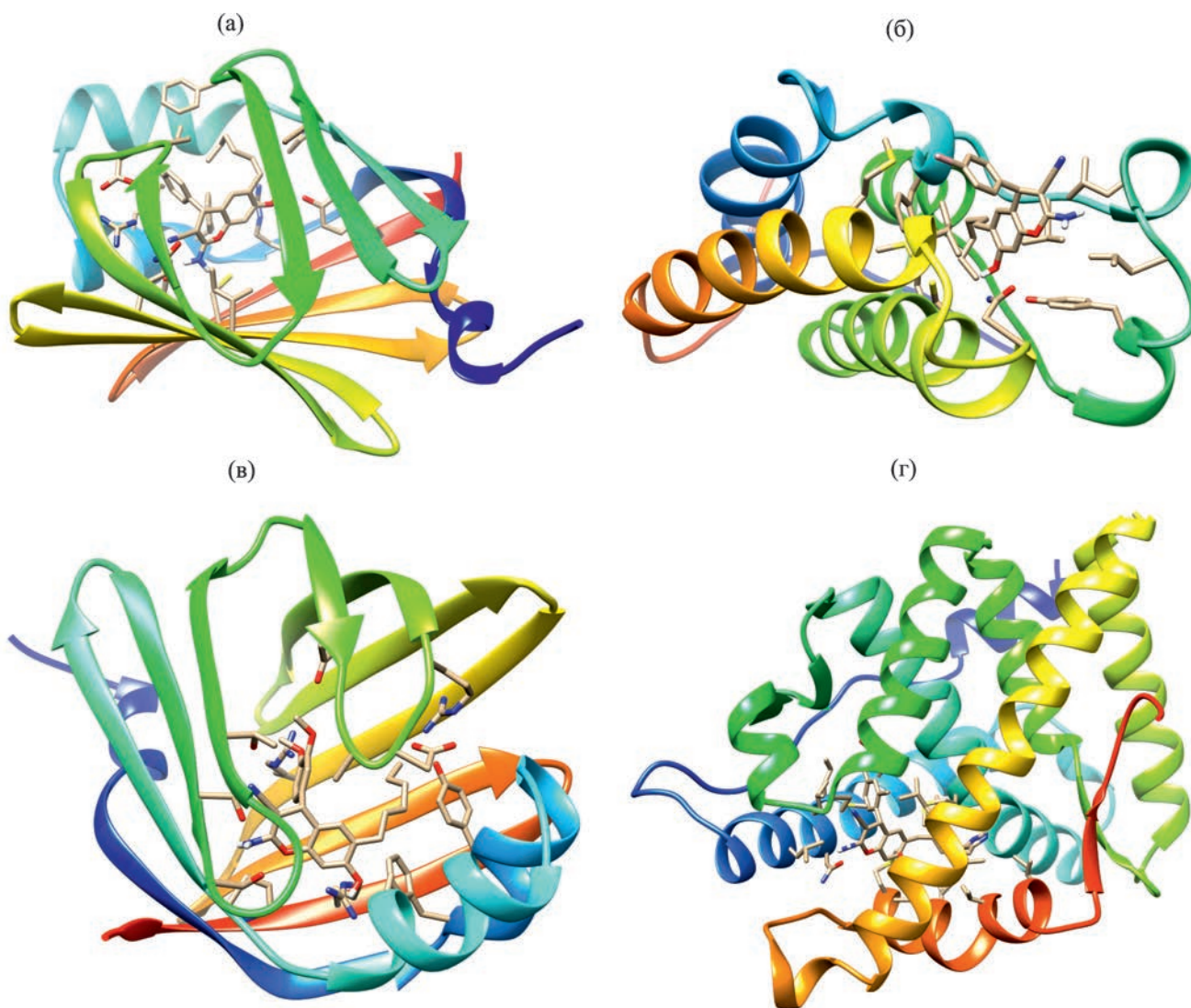
Таким образом, нами предложен новый трех-компонентный подход к синтезу 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилов, основанный на циклоконденсации 4-гексилрезорцина, ароматических альдегидов и малонитрила в толуоле в присутствии морфолина. Результаты экспериментов *in silico* по оценке вероятных протеиновых мишеней, токсичности и параметров биодоступности позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для разработки новых препаратов с антидиабетическим и антиатеросклеротическим действием.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 ( $^1\text{H}$ ), 100.63 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] и Agilent 400/MR в растворе  $\text{CDCl}_3$  (для соединения **7e**) или  $\text{DMSO}-d_6$ , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1) или этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

4-Гексилрезорцин является коммерчески доступным реагентом.

**2-Амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилы (**7a–e**).** Смесь 0.30 г (4.54 ммоль) малонитрила, 4.54 ммоль соответствующего ароматического альдегида, 10 мл толуола и 3 капли морфолина перемешивали до полного растворения. К полученному желтому раствору добавляли 0.88 г (4.54 ммоль) 4-гексилрезорцина **6**. Реакционную массу кипятили до завершения реакции (контроль методом ТСХ), затем смесь выливали в химический стакан объемом 100 мл, охлаждали до комнатной температуры и выдер-



**Рис. 1.** Прогнозируемые структуры протеин-лигандных комплексов для соединения **7a** и протеина FABP4 (PDB ID 5d47\_A) (а), хромена **7б** и бромдоменового белка BRD2 (PDB ID 5s9o\_A) (б), хромена **7в** и протеина FABP4 (PDB ID 5d47\_A) (в), хромена **7д** и андрогенового рецептора NR3C4 (PDB ID 4okx\_A) (г).

живали до завершения кристаллизации. Осадок отфильтровывали, промывали толуолом (7 мл) и петролевым эфиром (3 мл), сушили при 60°C. Дополнительное количество продукта осаждается из маточного раствора при упаривании толуольного фильтрата при комнатной температуре (25°C). Получают кристаллические 2-амино-4-арил-6-гексил-7-гидрокси-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **7a**–**д** в аналитически чистом виде (ТСХ). В случае хромена **7e** (Ar = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) толуольный раствор

упаривали в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc). Соединение **7e** выделено в виде масла.

**2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(4-хлорфенил)-4*H*-хромен-3-карбонитрил (**7a**).** Выход 90%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3468 сл, 3331 с, 3209 сл, 3190 сл (O–H, N–H); 2955 сл, 2922 с, 2870 сл, 2854 ср (C–H), 2197 с (C≡N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМ-

CO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.78 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.0 Гц), 1.13–1.17 м (6H, CH<sub>2</sub>), 1.34–1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J$  7.1 Гц), 4.62 с (1H, H<sup>4</sup>), 6.44 уш. с (1H, H<sup>8</sup>), 6.60 уш. с (1H, H<sup>5</sup>), 6.88 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.16 д (2H, Ar,  $^3J$  8.0 Гц), 7.34 д (2H, Ar,  $^3J$  8.0 Гц), 9.62 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  DEPTQ (DMCO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.9\* (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 39.4\* (C<sup>4</sup>H), 55.8 (C<sup>3</sup>), 101.8\* (C<sup>8</sup>H), 112.6 (C<sup>4a</sup>), 120.7 (C $\equiv$ N), 125.6 (C<sup>6</sup>), 128.5\* (2CH, Ar), 129.3\* (2CH, Ar), 129.6\* (C<sup>5</sup>H), 131.2 (C<sup>4</sup>Cl, Ar), 145.5 (C<sup>1</sup>, Ar), 146.7 (C<sup>8a</sup>), 154.7 (C<sup>7</sup>), 160.4 (C<sup>2</sup>). Звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 68.95; H 6.13; N 7.30. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 69.01; H 6.05; N 7.32. *M* 382.88.

**2-Амино-4-(4-бромфенил)-6-гексил-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрил (7б).** Выход 89%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. Спектральные данные идентичны таковым, приведенным в работе [42].

**2-Амино-6-гексил-4-(3,4-диметоксифенил)-7-гидрокси-4H-хромен-3-карбонитрил (7в).** Выход 82%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3470 сл, 3435 с, 3323 с, 3194 сл (O–H, N–H); 3005 сл, 2953 с, 2932 с, 2866 ср, 2835 ср (C–H), 2197 с (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.79 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.3 Гц), 1.13–1.17 м (6H, CH<sub>2</sub>), 1.34–1.40 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.31–2.39 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 с (3H, MeO), 3.70 с (3H, MeO), 4.52 с (1H, H<sup>4</sup>), 6.44 уш. с (1H, H<sup>8</sup>), 6.64 д. д (1H, Ar,  $^4J$  2.0,  $^3J$  8.3 Гц), 6.65 уш. с (1H, H<sup>5</sup>), 6.71 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.74 д (1H, Ar,  $^4J$  2.0 Гц), 6.84 д (1H, Ar,  $^3J$  8.3 Гц), 9.49 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (C<sup>4</sup>H), 55.42 (MeO), 55.44 (MeO), 56.5 (C<sup>3</sup>), 101.7 (C<sup>8</sup>H), 111.3 (C<sup>2</sup>, Ar), 111.9 (C<sup>5</sup>, Ar), 113.3 (C<sup>4a</sup>), 119.4 (C<sup>6</sup>, Ar), 120.8 (C $\equiv$ N), 125.4 (C<sup>6</sup>), 129.5 (C<sup>5</sup>), 138.9 (C<sup>1</sup>, Ar), 146.6 (C<sup>8a</sup>), 147.5 (C–OMe), 148.6 (C–OMe), 154.4 (C<sup>7</sup>), 160.2 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 70.70; H 7.11; N 6.67. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 70.57; H 6.91; N 6.86. *M* 408.49.

**2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(4-фторфенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7г).** Выход 80%, оранжевые кристаллы. Спектральные данные идентичны таковым, приведенным в работе [43].

**2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(2,4-дихлорфенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7д).** Выход 79%, бледно-оранжевый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3423 с, ш, 3344 с, ш, 3246 ср, 3221 ср (O–H, N–H); 2957 ср, 2930 с, 2872 ср, 2856 с (C–H), 2179 с (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.78 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.6 Гц), 1.11–1.16 м (6H, CH<sub>2</sub>), 1.31–1.38 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $^3J$  7.5 Гц), 5.10 с (1H, H<sup>4</sup>), 6.46 с (1H, H<sup>8</sup>), 6.53 с (1H, H<sup>5</sup>), 6.89 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.17 д (1H, H<sup>6</sup>-2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $^3J$  8.5 Гц), 7.36 д. д (1H, H<sup>5</sup>-2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $^3J$  8.5,  $^4J$  2.1 Гц), 7.53 д (1H, H<sup>3</sup>-2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $^4J$  2.1 Гц), 9.63 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (C<sup>4</sup>H), 54.5 (C<sup>3</sup>), 101.9 (C<sup>8</sup>H), 111.3 (C<sup>4a</sup>), 120.2 (C $\equiv$ N), 125.7 (C<sup>6</sup>), 128.0 (C<sup>5</sup>, Ar), 128.8 (C<sup>3</sup>, Ar), 129.0 (C<sup>5</sup>), 132.0 (C<sup>6</sup>, Ar), 132.1 (C<sup>4</sup>-Cl, Ar), 132.7 (C<sup>2</sup>-Cl, Ar), 142.0 (C<sup>1</sup>, Ar), 146.8 (C<sup>8a</sup>), 155.0 (C<sup>7</sup>), 160.6 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 63.25; H 5.44; N 6.61. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.32; H 5.31; N 6.71. *M* 417.33.

**2-Амино-6-гексил-7-гидрокси-4-(3-нитрофенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (7е).** Выход 80%, желтое масло. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3460 с, ш, 3342 с, ш, 3201 ср (O–H, N–H); 2955 ср, 2926 с, 2856 с (C–H), 2189 с (C $\equiv$ N), 1526 с, 1348 с (NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.80 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $^3J$  6.5 Гц), 1.19–1.27 м (6H, CH<sub>2</sub>), 1.41–1.44 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.34–2.49 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.76 с (1H, H<sup>4</sup>), 4.80 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.00 уш. с (1H, OH), 6.46 уш. с (1H, H<sup>8</sup>), 6.57 уш. с (1H, H<sup>5</sup>), 7.46–7.49 м (1H, H<sup>5</sup>-3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 д (1H, H<sup>6</sup>-3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $^3J$  7.6 Гц), 8.01 уш. с (1H, H<sup>2</sup>-3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.08 д (1H, H<sup>4</sup>-3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $^3J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (C<sup>4</sup>H), 59.3 (C<sup>3</sup>), 103.0 (C<sup>8</sup>H), 112.5 (C<sup>4a</sup>), 119.8 (C $\equiv$ N), 122.3 (C<sup>4</sup>H, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 122.7 (C<sup>2</sup>H, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 127.0 (C<sup>6</sup>), 129.7 (C<sup>5</sup>H, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 130.0 (C<sup>5</sup>H), 134.1 (C<sup>6</sup>H, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 146.9 (C<sup>8a</sup>), 147.2 (C<sup>1</sup>, Ar), 148.5 (C<sup>3</sup>-NO<sub>2</sub>, Ar), 154.0 (C<sup>7</sup>-OH), 159.8 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 67.25; H 6.03; N 10.52. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.16; H 5.89; N 10.68. *M* 393.44.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Варзиева Екатерина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-8995>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта Н-21.1/15 «Высокофункционализированные 4H-пираны: синтез, свойства и биологическая активность».

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010043 для авторизованных пользователей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 5. С. 442; Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 5. P. 393. doi 10.1070/RC1998v067n05ABEH000371.
2. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М. В кн.: Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под ред. В.Г. Карцева. М.: IBS PRESS, 2003. Т. 2. С. 534.
3. Shestopalov A.M., Shestopalov A.A., Rodinovskaya L.A. // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 1. P. 1. doi 10.1055/s-2007-990942
4. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. // Adv. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 103. P. 175. doi 10.1016/B978-0-12-386011-8.00003-4
5. Myrboh B., Mecadon H., Rohman M.R., Rajbangshi M., Kharkongor I., Laloo B.M., Kharbangar I., Kshiar B. // Org. Prep. Proced. Int. 2013. Vol. 45. N 4. P. 253. doi 10.1080/00304948.2013.798566
6. El-Agrody A.M., Affi T.H. // Heterocycles. 2014. Vol. 89. N 7. P. 1557. doi 10.3987/REV-14-793
7. Sonsona I.G., Marqués-López E., Herrera R.P. // Symmetry. 2015. Vol. 7. N 3. P. 1519. doi 10.3390/sym7031519
8. Elnagdi M.H., Moustafa M.S., Al-Mousawi S.M., Mekheimer R.A., Sadek K.U. // Mol. Divers. 2015. Vol. 19. N 3. P. 625. doi 10.1007/s11030-015-9594-2
9. Patil S.A., Patil S.A., Patil R. // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. N 7. P. 893. doi 10.4155/fmc.15.38
10. Maleki B. // Org. Prep. Proced. Int. 2016. Vol. 48. N 1. P. 81. doi 10.1080/00304948.2016.1127104
11. Sadek K.U., Mekheimer R.A.H., Abd-Elmonem M., Abdel-Hameed A., Elnagdi M.H. // Tetrahedron Asym. 2017. Vol. 28. N 11. P. 1462. doi 10.1016/j.tetasy.2017.10.020
12. Aslam N., White J.M., Zafar A.M., Jabeen M., Ghafoor A., Sajid N., Noreen S., Khan M.A. // Arkivoc. 2018. part vi. P. 139. doi 10.24820/ark.5550190.p010.622
13. Mamaghani M., Nia R.H., Tavakoli F., Jahanshahi P. // Curr. Org. Chem. 2018. Vol. 22. N 17. P. 1704. doi 10.2174/1385272822666180530104302
14. Tashrif Z., Mohammadi-Khanaposhtani M., Hamedifar H., Larijani B., Ansari S., Mahdavi M. // Mol. Divers. 2020. Vol. 24. P. 1385. doi 10.1007/s11030-019-09994-9
15. Raj V., Lee J. // Front. Chem. 2020. Vol. 8. P. 623. doi 10.3389/fchem.2020.00623
16. Mamaghani M., Hossein Nia R. // Polycycl. Arom. Comp. 2021. Vol. 41. N 2. P. 223. doi 10.1080/10406638.2019.1584576.
17. Ganta R.K., Kerru N., Maddila S., Jonnalagadda S.B. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 11. Article N 3270. doi 10.3390/molecules26113270
18. Borah B., Dwivedi K.D., Chowhan L.R. // Arkivoc. 2021. Vol. 2021. Pt I. P. 273. doi 10.24820/ark.5550190.p011.481
19. Chatterjee R., Bhukta S., Dandela R. // J. Heterocycl. Chem. 2022. Vol. 59. N 4. P. 633. doi 10.1002/jhet.4417
20. Кривенько А.П., Василькова Н.О., Никулин А.В., Сорокин В.В. // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2022. Т. 65. № 9. С. 13. doi 10.6060/ivkkt.20226509.6526
21. Nawaz A., Aslam S., Ahmad M., Zahoar A.F., Naqvi S.A.R. // J. Iran. Chem. Soc. 2022. Vol. 19. P. 3721. doi 10.1007/s13738-022-02581-0

22. Elagamey A.G.A., Sawllim S.Z., El-Taweel F., Elnagdi M.H. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1988. Vol. 53. N 7. P. 1534. doi 10.1135/cccc19881534
23. Kolla S.R., Lee Y.R. // Tetrahedron. 2011. Vol. 67. N 43. P. 8271. doi 10.1016/j.tet.2011.08.086
24. Aminkhani A., Talati M., Sharifi R., Chalabian F., Katouzian F. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 6. P. 1812. doi 10.1002/jhet.3555
25. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. // Heterocycl. Commun. 2015. Vol. 21. N 3. P. 175. doi 10.1515/hc-2015-0077
26. Parveen I., Ahmed N., Idrees D., Khan P., Hassan M.I. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 18. P. 4493. doi 10.1016/j.bmcl.2017.07.077
27. Maleki B., Sheikh S. // Org. Prep. Proced. Int. 2015. Vol. 47. N 5. P. 368. doi 10.1080/00304948.2015.1066647
28. Masesane I.B., Mihigo S.O. // Synth. Commun. 2015. Vol. 45. N 13. P. 1546. doi 10.1080/00397911.2015.1031249
29. Thanh N.D., Hai D.S., Bich V.T.N., Hien P.T.T., Duyen N.T.K., Mai N.T., Dung T.T., Van H.T.K., Toan V.N., Toan D.N., Dang L.H. // Curr. Org. Synth. 2019. Vol. 16. N 3. P. 423. doi 10.2174/1570179416666190104124652
30. Makarem S., Mohammadi A.A., Fakhari A.R. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. N 50. P. 7194. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.006
31. Kundu S.K., Mondal J., Bhaumik A. // Dalton Transactions. 2013. Vol. 42. N 29. P. 10515. doi 10.1039/C3DT50947H
32. Choudhare S.S., Bhosale V.N., Chopade M. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 6. P. 913. doi 10.1134/S1070428022060227
33. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М., Нестеров В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 12. С. 2079; Shestopalov A.M., Emelianova Y.M., Nesterov V.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 12. P. 2238. doi 10.1023/A:1022135402451
34. Safari J., Heydarian M., Zarnegar Z. // Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10. Suppl. 2. P. S2994. doi 10.1016/j.arabjc.2013.11.038
35. Pourmohammad M., Mokhtary M. // C. R. Chimie. 2015. Vol. 18. N 5. P. 554. doi 10.1016/j.crci.2014.09.008
36. Montero P., Martínez-Álvarez O., Gómez-Guillén M.C. // J. Food Sci. 2004. Vol. 69. N 8. P. C643. doi 10.1111/j.1365-2621.2004.tb09913.x
37. Nikolaev Y.A., Tutel'yan A.V., Loiko N.G., Buck J., Sidorenko S.V., Lazareva I., Gostev V., Manzen'yuk O.Y., Shemyakin I.G., Abramovich R.A., Huwyler J., El'-Registan G.I. // PloS one. 2020. Vol. 15. N 9. Paper e0239147. doi 10.1371/journal.pone.0239147
38. Kim J.-Y., Kweon H.-Y., Kim D.-W., Choi J.-Y., Kim S.-G. // Appl. Sci. 2021. Vol. 11. N 8. Paper N 3486. doi 10.3390/app11083486
39. Lee I.-S., Kim D.-W., Oh J.-H., Lee S.K., Choi J.-Y., Kim S.-G., Kim T.-W. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N. 16. Paper N 8935. doi 10.3390/ijms22168935
40. Kim M.K., Kim S.G., Lee S.K. // Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. 2020. Vol. 42. Article no. 23. doi 10.1186/s40902-020-00267-2
41. Kim S.G. // Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg. 2022. Vol. 44. Article no. 5. doi 10.1186/s40902-022-00334-w
42. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В. // ЖОрХ. 1983. Т. 19. № 8. С. 1782; Sharanin Yu.A., Klokol G.V. // J. Org. Chem. USSR. 1983. Vol. 19. N 8. P. 1582.
43. Клокол Г.В., Шаранина Л.Г., Нестеров В.Н., Шкловер В.Е., Шаранин Ю.А., Стручков Ю.Т. // ЖОрХ. 1987. Т. 23. № 2. С. 412; Klokol G.V., Sharanina L.G., Nesterov V.N., Shklover V.E., Sharanin Yu.A., Struchkov Yu.T. // J. Org. Chem. USSR. 1987. Vol. 23. N 2. P. 369.
44. Abd-El-Aziz A.S., El-Agrody A.M., Bedair A.H., Corkery T.C., Ata A. // Heterocycles. 2004. Vol. 63. N 8. P. 1793. doi 10.3987/COM-04-10089
45. Доценко В.В., Душенко В.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 9. С. 1337; Dotsenko V.V., Dushenko V.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 9. P. 1752. doi 10.1134/S1070363219090044
46. Доценко В.В., Гузь Д.Д., Тебиев Д.Т., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1340; Dotsenko V.V., Guz D.D., Tebiev D.T., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S107036322109005X
47. Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Маггарамов А.М. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 5. С. 665; Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Magarramov A.M. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 5. P. 758. doi 10.1134/S1070363221050029
48. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. // New J. Chem. 2018. Vol. 42. N 2. P. 1403. doi 10.1039/c7nj03846a
49. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1-3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
50. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007

51. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Supplement. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019.
52. Sander T. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
53. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
54. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
55. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Informatics.* 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
56. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
57. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
58. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
59. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
60. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucl. Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
61. Floresta G., Pistarà V., Amata E., Dichiara M., Marrazzo A., Prezzavento O., Rescifina A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 854. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.022
62. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
63. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

## Synthesis and Some Properties of 2-Amino-4-aryl-6-hexyl-7-hydroxy-4H-chromene-3-carbonitriles

V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, K. V. Khalatyan<sup>a</sup>, A. A. Russkikh<sup>a</sup>, E. A. Varzieva<sup>a</sup>, D. A. Kramareva<sup>a</sup>, V. K. Vasilin<sup>c</sup>, N. A. Aksenov<sup>b</sup>, and I. V. Aksenova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

<sup>b</sup> North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

<sup>c</sup> Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Received September 3, 2022; revised October 3, 2022; accepted October 6, 2022

Three-component condensation of aromatic aldehydes with malononitrile and 4-hexylresorcinol in toluene in the presence of a base leads to the formation of 2-amino-4-aryl-6-hexyl-7-hydroxy-4H-chromene-3-carbonitriles in good yields (79–90%). Structure of the compounds was studied using the methods of two-dimensional NMR spectroscopy. Bioavailability parameters were predicted *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking.

**Keywords:** 4-hexylresorcinol, malononitrile, 2-amino-4H-chromene-3-carbonitriles, 2-amino-4H-pyrans, calculated biological activity

## РЕАКЦИЯ БИДЖИНЕЛЛИ В СИНТЕЗЕ ЭТИЛ-4-(6-АРИЛ-5-БЕНЗОИЛ-4-ГИДРОКСИ- 2-ТИОКСОГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-4- КАРБОКСАМИДО)БЕНЗОАТОВ

© 2023 г. В. Л. Гейн<sup>1\*</sup>, Т. М. Замараева<sup>1</sup>, Е. В. Горгопина<sup>1</sup>, М. В. Дмитриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 30 августа 2022 г.

После доработки 30 августа 2022 г.

Принято к печати 29 сентября 2022 г.

Трехкомпонентная реакция Биджинелли этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата, ароматического альдегида и тиомочевины в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия приводит к образованию этил-4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов. Строение полученных соединений установлено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии.

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоат, ариальдегиды, тиомочевина, ацетат натрия

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010055, **EDN:** OYQSIM

Основной синтетической стратегией создания потенциально биологически активных производных пиримидина является модификация реакции Биджинелли, основанная на использовании новых исходных реагентов, позволяющих функционализировать пиримидиновый цикл [1–6].

Известно, что участие в реакции Биджинелли субстратов, содержащих оксалильную группу, таких как метил- [7, 8], этилароилпируваты [9–12], диэтилоксалоацетата [13] и его натриевой соли [14] приводит к образованию метил(этил)-5-ароилтетрагидропиримидин-4-карбоксилатов, реже 4-гидроксигексагидропиримидин-4-карбоксилатов, и 4,5-диэтоксикарбонилпроизводных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-онов соответственно. Следует отметить, что поведение амидов ароилпирувиноградных кислот в реакции Биджинелли не изучалось.

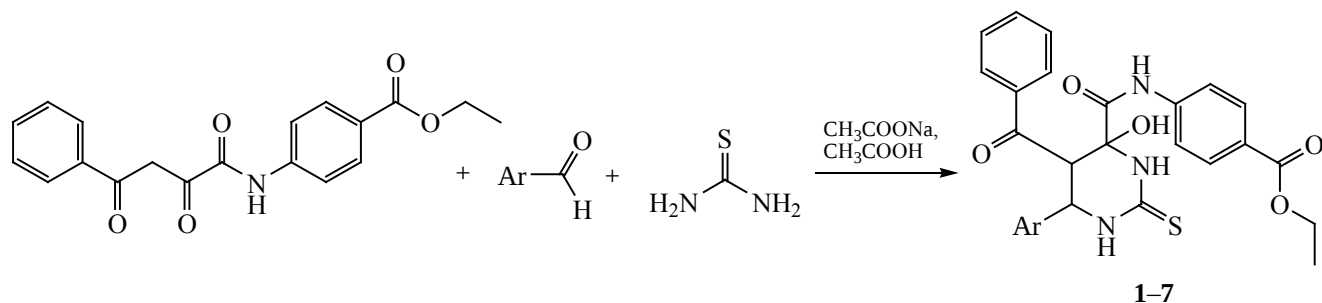
С целью получения ранее неизвестных производных пиримидина и расширения круга ис-

пользуемых 1,2,4-трикарбонильных соединений в конденсации Биджинелли, нами в реакцию с ароматическим альдегидом и тиомочевинной был вовлечен этил 4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоат. Кипячение указанных реагентов в уксусной кислоте не привело к образованию пиримидинового цикла и в качестве продуктов реакции были выделены исходные соединения.

Установлено, что реакция протекает в уксусной кислоте в присутствии в качестве катализатора ацетата натрия в течение 7–30 мин и останавливается на стадии образования негидратированных продуктов – этил-4-(6-арил-5-бензоил-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо)бензоатов 1–7.

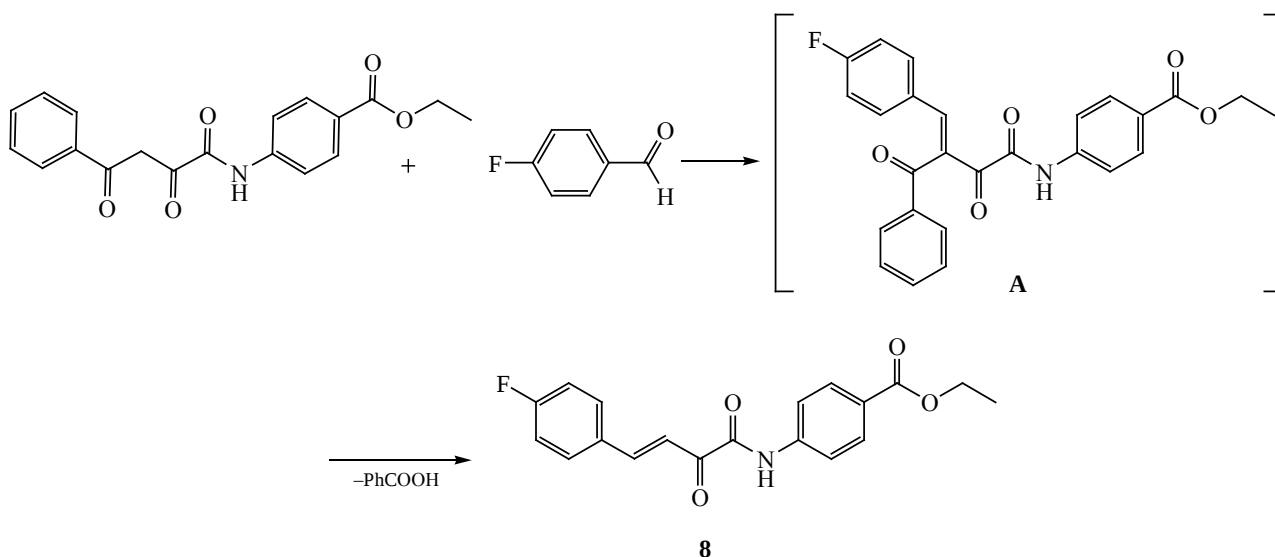
Полученные соединения 1–7 – бесцветные кристаллические вещества растворимые в ДМФА, ДМСО, нерастворимые в уксусной кислоте, этиловом спирте, воде. В ИК спектрах соединений 1–7

Схема 1.



Ar = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1**), 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2**), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**3**), 4-HO-3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**4**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**7**).

Схема 2.



наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп NH, OH (2976–3440 см<sup>-1</sup>), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO (1710–1720 см<sup>-1</sup>), CON (1670–1698 см<sup>-1</sup>), CO (1628–1660 см<sup>-1</sup>), связи C=C (1610–1630 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1–7**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют дублеты протонов в положениях 5 и 6 гетероцикла (4.63–4.79 и 4.94–5.26 м. д., *J* 12 Гц), два уширенных синглета протонов H<sup>1</sup> и H<sup>3</sup> (8.54–8.93 и 9.16–9.34 м. д.), синглеты протонов NH амидной группы (9.98–10.03 м. д.) и OH-группы (6.92–7.05 м. д.).

В ходе исследования было зафиксировано образование этил-(*E*)-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-

3-енамидо]бензоата **8** в результате взаимодействия этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата и 4-фторбензальдегида с последующим отщеплением бензоильного фрагмента от интермедиата **A** (схема 2).

Строение этил-(*E*)-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата **8** было установлено рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Соединение **8** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Значения длин связей и валентных углов близки к стандартным. Молекула в целом приблизительно плоская, диэдральный угол между двумя ароматическими циклами равен 4.8°. Этоксикарбониль-

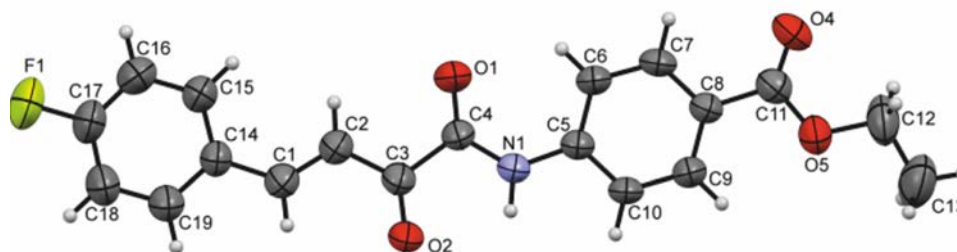


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **8** по данным РСА. Тепловые эллипсоиды представлены с 50%-ной вероятностью.

ный заместитель развернут на небольшой угол, торсионный угол  $C^9C^8C^{11}O^5$   $11.8(3)^\circ$ . В кристалле молекулы образуют centrosимметричные димеры за счет слабой межмолекулярной водородной связи  $N^1-H^{1A}\cdots O^2$  [ $1-x, 1-y, -z$ ] с параметрами:  $N^1-H^{1A}$   $0.89(2)$ ,  $H^{1A}\cdots O^2$   $2.52(2)$ ,  $N^1\cdots O^2$   $3.340(3)$  Å, угол  $N^1H^{1A}O^2$   $153(2)^\circ$ .

Образование этил-(*E*)-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата косвенно подтверждает активирующее действие ацетата натрия на метиленовую группу в этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоате и формирование бензилиденового производного **Б** в качестве промежуточного продукта, который реагирует с тиомочевинной и

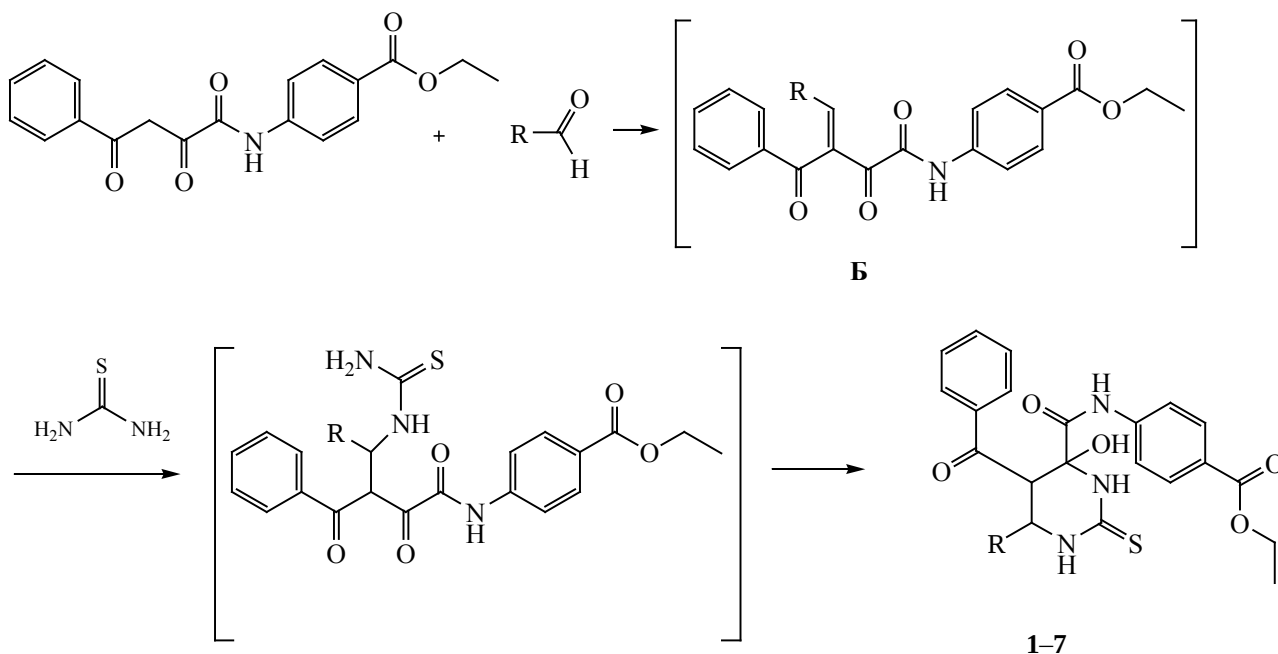
циклизуется в целевой продукт **1–7** или распадается до этил-(*E*)-4-(4-арил-2-оксобут-3-енамидо)бензоатов. Вероятно, реакция протекает по схеме 3.

Таким образом, на примере этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата показана возможность использования *N*-ариламидов ароилпирииноградных кислот в каталитической реакции Биджинелли, что позволит существенно расширить границы применимости данной реакции для синтеза биологически активных веществ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений записывали на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках KBr.

Схема 3.



Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker AVANCE 400SX с рабочей частотой 400 и 100 МГц в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

**Этил-4-[5-бензоил-4-гидрокси-6-(3-нитрофенил)-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (1).** Смесь 3.40 г (0.01 моль) этил-4-(2,4-диоксо-4-фенилбутанамидо)бензоата, 1.51 г (0.01 моль) 3-нитробензальдегида, 0.78 г (0.01 моль) тиомочевины и 0.82 г (0.01 моль) ацетата натрия в 15 мл уксусной кислоты кипятили в течение 15 мин. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход 4.16 г (76%), т. пл. 231–233°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1656, 1692, 1718, 3192, 3288, 3312, 3344. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.79 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.26 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 7.04 с (1H, OH), 7.15 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.28 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.43 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.57 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.63 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.78 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.90 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.08 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.30 с (1H, ArH), 8.93 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.34 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.03 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.06, 51.06, 53.91, 60.32, 80.86, 119.69, 122.91, 123.01, 124.95, 127.72, 128.07, 129.36, 129.73, 132.94, 135.19, 137.00, 140.95, 141.75, 147.54, 165.17, 166.89, 176.76, 195.80. Найдено, %: C 59.00, 59.31; H 4.33, 4.50; N 10.09, 10.32.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: C 59.12; H 4.41; N 10.21.

Соединения 2–7 получали аналогично.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3-бромфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (2).** В реакции использовали 3-бромбензальдегид, смесь кипятили в течение 7 мин. Выход 4.60 г (79%), т. пл. 225–227°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1600, 1632, 1696, 1710, 2984, 3192, 3312, 3410. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.32 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.70 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.08 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.98 с (1H, OH), 7.18 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.23 т (1H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.30 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.38 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.61 с (1H, ArH), 7.63 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.77 д

(2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.84 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.28 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.07, 50.95, 54.00, 60.34, 80.81, 119.69, 121.25, 124.89, 127.36, 127.69, 128.09, 129.35, 130.30, 130.81, 130.98, 132.93, 137.03, 141.39, 141.77, 165.17, 166.99, 176.55, 195.71. Найдено, %: C 55.55, 55.80; H 4.04, 4.24; N 7.07, 7.33.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.68; H 4.15; N 7.21.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3,4-диметоксифенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (3).** В реакции использовали 3,4-диметоксибензальдегид, смесь кипятили в течение 10 мин. Выход 3.32 г (59%), т. пл. 221–223°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1656, 1696, 1710, 2976, 3216, 3280, 3336. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 3.66 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.73 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.73 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.03 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.83 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.91 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 6.95 с (1H, OH), 7.02 с (1H, ArH), 7.20 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.32 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.43 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.65 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.74 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.58 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.19 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.01, 50.77, 54.25, 55.34, 55.50, 60.30, 80.90, 111.39, 111.81, 119.73, 120.89, 124.86, 127.79, 128.06, 129.33, 130.57, 132.82, 137.09, 141.78, 148.42, 148.55, 165.17, 167.13, 176.36, 195.99. Найдено, %: C 61.70, 61.94; H 5.11, 5.30; N 7.34, 7.59.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.80; H 5.19; N 7.46.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(3-этокси-4-гидроксифенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (4).** В реакции использовали 4-гидрокси-3-этоксibenзальдегид, смесь кипятили в течение 30 мин. Выход 3.49 г (62%), т. пл. 184–186°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1604, 1644, 1698, 1718, 2992, 3198, 3364, 3382, 3410. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.26 м (6H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.66 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.96 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.63 д (1H, ArH), 6.75 д (1H, ArH), 6.92 с (1H, OH), 6.93 с (1H, ArH), 7.01 с (1H, OH), 7.20 т (2H, ArH,  $J$  7.2 Гц), 7.31 т (1H, ArH,  $J$  7.2 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 7.65 д (2H, ArH,  $J$  7.5 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 8.52 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.16 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.13, 14.63, 50.72, 54.34, 60.40, 64.01, 81.15, 113.88, 115.20, 119.81, 121.19, 124.67, 127.80, 128.12, 129.01, 129.36, 132.89, 137.20, 141.76, 146.14, 146.85, 165.24, 167.26, 176.41, 196.19. Найдено, %: С 61.67, 61.92; Н 5.07, 5.29; N 7.35, 7.59.  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 61.80; Н 5.19; N 7.46.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (5).** В реакции использовали 4-хлорбензальдегид, смесь кипятили в течение 15 мин. Выход 3.97 г (74%), т. пл. 226–228°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1650, 1670, 1720, 2990, 3215, 3284, 3440. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.26 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.65 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.10 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 7.05 с (1H, OH), 7.17 т (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.28 т (1H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.31 д (2H, ArH), 7.38–7.45 м (4H, ArH), 7.60 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 8.77 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.25 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.14, 51.16, 53.86, 60.40, 80.92, 119.79, 124.96, 127.76, 128.16, 128.21, 129.38, 130.18, 132.53, 132.97, 137.11, 137.75, 141.82, 165.24, 167.14, 176.57, 196.77. Найдено, %: С 60.15, 60.38; Н 4.43, 5.59; N 7.70, 7.95.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 60.28; Н 4.50; N 7.81.

**Этил-4-{5-бензоил-6-[4-(диметиламино)-фенил]-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо}бензоат (6).** В реакции использовали N,N-диметиламинобензальдегид, смесь кипятили в течение 30 мин. Выход 2.57 г (47%), т. пл. 212–214°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630, 1660, 1699, 1720, 2980, 3215, 3348, 3420. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.29 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.27 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.63 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 4.94 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  12.0 Гц), 6.61 д (2H, ArH), 7.01 с (1H, OH), 7.15–7.32 м (5H, ArH), 7.40 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.61 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.75 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 8.54 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.22 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 10.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.14, 39.59, 39.93, 51.03, 53.97, 60.40, 81.00, 111.92, 119.79, 124.92, 125.69, 127.76, 128.12, 128.76, 129.37, 132.80, 137.23, 141.86, 150.06, 165.25, 167.39, 176.33, 196.85. Найдено, %: С 63.51, 63.84; Н 5.42, 5.61; N 10.11, 10.38.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.72; Н 5.53; N 10.25.

**Этил-4-[5-бензоил-6-(4-фторфенил)-4-гидрокси-2-тиоксогексагидропиримидин-4-карбоксамидо]бензоат (7).** В реакции использовали 4-фторбензальдегид, смесь кипятили в течение 7 мин. Выход 3.70 г (71%), т. пл. 236–238°C. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1628, 1696, 1712, 2984, 3184, 3264, 3338. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.30 т (3H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.28 к (2H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  8.0 Гц), 4.66 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.0 Гц), 5.10 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.00 с (1H, OH), 7.08 т (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.18 т (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.30–7.48 м (4H, ArH), 7.60 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 7.76 д (2H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.71 с (1H,  $\text{H}^1$ ), 9.21 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 9.98 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.01, 51.14, 53.82, 60.24, 81.36, 114.81 (д,  $J$  15.75 Гц), 119.72, 124.94, 127.85 (д,  $J$  15.75 Гц), 129.32, 130.32, 132.99, 134.79, 137.18, 141.84, 160.31, 162.79 (д,  $J$  186 Гц), 165.46, 167.22, 176.55, 195.95. Найдено, %: С 61.96, 62.29; Н 4.52, 4.74; N 7.92, 8.18.  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.18; Н 4.64; N 8.06.

**Рентгеноструктурный анализ (E)-этил-4-[4-(4-фторфенил)-2-оксобут-3-енамидо]бензоата 8** выполнен на дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [ $\text{MoK}_\alpha$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование, шаг сканирования 1°] [15]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [15]. Сингония кристалла ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ ,  $M$  341.33) триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  5.4869(12),  $b$  10.095(2),  $c$  15.568(3) Å,  $\alpha$  79.593(18),  $\beta$  82.878(18),  $\gamma$  80.402(17)°,  $V$  832.3(3) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.362 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.103 мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0611,  $wR_2$  0.1396 [для 1881 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.1242,  $wR_2$  0.1906 (для всех 3845 независимых отражений),  $S$  1.016.

Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2192419).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Karpe C.O.* // Multicomponent Reactions. 2005. P. 95. doi 10.1002/3527605118.ch4
2. *Karpe C.O.* // Tetrahedron 1993. Vol. 49. N 32. P. 6937. doi 10.1016/S0040-4020(01)87971-0
3. *Karpe C.O.* // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 12. P. 1043. doi 10.1016/s0223-5234(00)01189-2
4. *Wan J.-P., Liu Y.* // Synthesis 2010. N 23. P. 3943. doi 10.1055/s-0030-1258290
5. *Nagarajaiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N.* // Tetrahedron Lett. 2016. 57. N 47. P. 5135. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
6. *Вдовина С.В., Мамедов В.А.* // Усп. хим. 2008. Т. 77. № 12. С. 1091; *Vdovina S.V., Mamedov V.A.* // Russ. Chem. Rev. 2008. Vol. 77. P. 1017. doi 10.1070/RC2008v077n12ABEH003894
7. *Гейн В.Л., Крылова И.В., Цыплякова Е.П., Гайфуллина А.Р., Варкентин Л.И., Вахрин М.И.* // ХГС. 2009. № 7. С. 1046; *Gein V.L., Krylova I.V., Tsypliakova E.P., Gaifullina A.R., Varkentin L.I., Vakhrin M.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 7. P. 829. doi 10.1007/S10593-009-0353-0
8. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Дмитриев М.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. № 3. С. 339; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Dmitriev M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2020. Vol. 56. N 3. P. 339. doi 10.1007/s10593-020-02665-w
9. *Zohdi H.F., Rateb N.M., Elnagdy S.M.* // Eur. J. Med. Chem. 2011. 46. N 11. P. 5636. doi 10.1016/j.ejmech.2011.09.036
10. *Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Bondarenko S.S., Ostapchuk E.N., Grygorenko O.O., Shishkin O.V., Tolmachev A.A.* // Tetrahedron Lett. 2010. 51. N 32. P. 4229. doi 10.1016/j.tetlet.2010.06.032
11. *El-Malah A., Mahmoud Z., Hamed Salem H., Abdou A.M., Soliman Mona M.H., Hassan R.A.* // Green Chem. Lett. Rev. 2021. Vol. 14. N 2. P. 2. doi 10.1080/17518253.2021.1896789
12. *Lauro G., Strocchia M., Terracciano S., Bruno I., Fischer K., Pergola C., Werz O., Riccio R., Bifulco G.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 80. P. 407. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.061
13. *Колосов М.А., Ал-Огаили М.Д.К., Пархоменко В.С., Орлов В.Д.* // ХГС. 2013. № 10. С. 1599; *Kolosov M.A., Al-Ogaili M.J.K., Parkhomenko V.S., Orlov V.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 49. N 10. P. 1484. doi 10.1007/s10593-014-1399-1
14. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Волкова Е.С., Дмитриев М.В.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. N 5. С. 740; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Volkova E.S., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. P. 730. doi 10.1134/S1070428016050195
15. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET)
16. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
17. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
18. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726

# Biginelli Reaction in the Synthesis of Ethyl 4-(6-Aryl-5-benzoyl-4-hydroxy- 2-thioxohexahydropyrimidine-4-carboxamido)benzoates

V. L. Gein<sup>a,\*</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>a</sup>, E. V. Gorgopina<sup>a</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>b</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received August 30, 2022; revised August 30, 2022; accepted September 29, 2022

Three-component Biginelli reaction of ethyl 4-(2,4-dioxo-4-phenylbutanamido)benzoate, aromatic aldehyde and thiourea in acetic acid in the presence of sodium acetate led to the formation of ethyl 4-(6-aryl-5-benzoyl-4-hydroxy-2-thioxohexahydropyrimidine-4-carboxamido)benzoates. Structure of the obtained compounds was established by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C spectroscopy methods.

**Keywords:** Biginelli reaction, ethyl 4-(2,4-dioxo-4-phenylbutanamido)benzoate, arylaldehydes, thiourea, sodium acetate

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,4,8,11-ТЕТРААЗАЦИКЛОТЕТРАДЕКА-4,11-ДИЕНОВ С ГАЛОГЕНАНГИДРИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА С- И N-АЦИЛ-2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1,4-ДИАЗЕПИНОВ

© 2023 г. Н. А. Анисимова<sup>1,2\*</sup>, Д. А. Мелькова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,  
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,  
Санкт-Петербург, 191186 Россия  
\*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в редакцию 9 августа 2022 г.

После доработки 26 августа 2022 г.

Принято к печати 4 сентября 2022 г.

Взаимодействием 5,7,7,12,14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадека-4,11-диена с хлорангидридами уксусной и тетрафторбензойной кислот получены С- и N-замещенные 1,4-дiazепины. Их строение охарактеризовано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии с привлечением двумерных экспериментов <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC, HMBC, <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY.

**Ключевые слова:** азамакроциклы, 1,4-дiazепины, хлорангидриды карбоновых кислот

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010067, **EDN:** OYSJWW

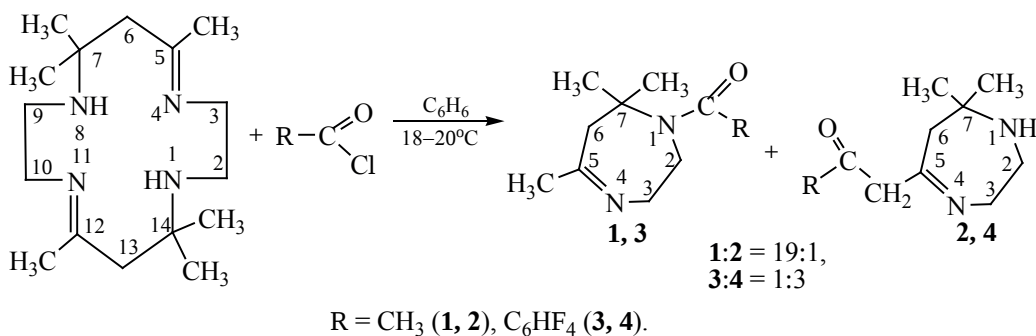
Азамакроциклические соединения являются важными объектами супрамолекулярной химии, что связано, с их распространением в природе и широким спектром практически значимых свойств [1]. Так, они склонны к образованию дискотических жидких кристаллов [2], избирательному связыванию катионов металлов и анионов, выступают в качестве искусственных анионных рецепторов [3], а также структурной основы флуоресцентных сенсоров [4]. Комплексы макроциклических оснований Шиффа с металлами характеризуются необычными магнитными и оптическими свойствами [5, 6], каталитической активностью в окислительно-восстановительных реакциях и ингибирующей способностью в реакциях автоокисления [7, 8].

Наиболее изученными из числа синтетических азамакроциклических соединений являются

представители 14-членных азамакроциклов – циклам [9] и его ненасыщенные аналоги – 1,4,8,11-тетраазаациклотетрадека-4,11-диены [10, 11]. Некоторые из них обладают биологической активностью и являются потенциальными лекарственными препаратами [12]. Например, N-замещенный циклам является основным структурным фрагментом современного лекарственного препарата плериксафор перспективного в лечении онкологических заболеваний [13]. Металлокомплексы 14-членного азамакроцикла проявляют антибактериальную активность и предлагаются к использованию в качестве аналогов лекарственного противогрибкового препарата флуконазола [14].

Несмотря на то, что первые представители 14-членных азамакроциклов были получены в середине 20 века [9, 15], их химические свойства

Схема 1.



систематически не изучались. В литературе они в основном представлены реакциями алкилирования по аминогруппе – галогенпроизводными алифатического и ароматического ряда [16, 17], а также активированными алкенами (акцепторы Михаэля) и их производными [18, 19]. В связи с вышеизложенным, изучение свойств макроциклических азотсодержащих соединений представляется актуальной задачей.

Нами впервые исследовано взаимодействие 14-членного азамакроцикла с хлорангидридами уксусной и тетрафторбензойной кислот. Реакция хлорангидрида уксусной кислоты с исходным азамакроциклом осуществлялась при комнатной температуре в растворе бензола в течение 24 ч. Она сопровождалась разрывом кратных связей  $\text{C}=\text{N}$  и завершалась образованием N- и С-замещенных диазепинов **1**, **2**, соотношение которых, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , составило **1:2** = 19:1 (схема 1). Формирование диазепинов можно объяснить действием образующегося в результате реакции хлороводорода на азометиновые группы азамакроцикла, которые, как известно, в кислых условиях подвергаются гидролизу.

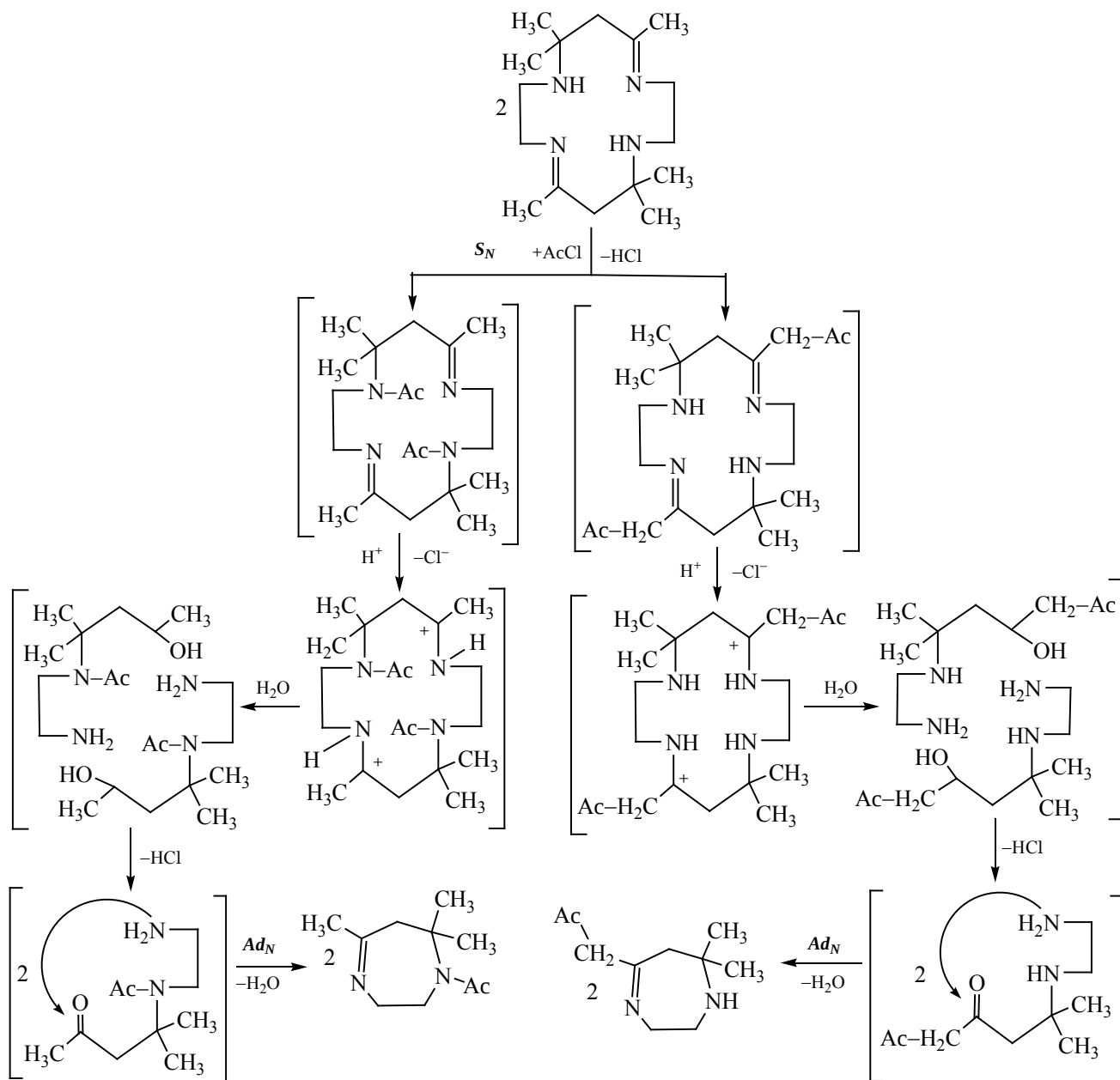
Хлорангидрид тетрафторбензойной кислоты с азамакроциклом реагировал по аналогичной схеме (бензол, комнатная температура, 6 ч) с образованием диазепинов **3**, **4**. Однако в этом случае преобладающим оказался С-замещенный диазепин **4**, что, по-видимому, можно объяснить большей электрофильностью хлорангидрида тетрафторбензойной кислоты. Соотношение диазепинов **3** и **4**, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , составило 1:3 соответственно.

Получение двух видов N- и С-диазепинов, вероятно, осуществляется по типу нуклеофильного замещения ( $\text{S}_\text{N}$ ) атома галогена соответствующего хлорангидрида. Роль нуклеофильного центра в первом случае выполняет атом азота аминогруппы азамакроцикла, а во втором – карбанион, образующийся за счет метильной группы у азометинового фрагмента ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ). Образование такого карбаниона было отмечено в литературе на примере взаимодействия металлокомплекса исследуемого азамакроцикла с бензальдегидом [20, 21]. Далее N- и С-ацилированные азамакроциклы под действием выделяющейся в ходе реакции соляной кислоты подвергаются кислотному гидролизу по обоим азометиновым фрагментам завершающегося образованием соответствующих аминокетонов. Последние, в свою очередь, вступают во внутримолекулярную циклизацию по типу реакции  $\text{A}_\text{N}$ , что и приводит к формированию соответствующих N- и С-ацилдиазепинов. Вероятный путь образования диазепинов **1–4** приведен на схеме 2.

Полученные диазепины **1**, **2** представляют собой смолообразные вещества, не растворимые в хлороформе, но хорошо растворимые в воде, метаноле и ДМСО; диазепины **3**, **4** кристаллические вещества растворимые в хлороформе.

Строение полученных продуктов **1–4** установлено с использованием ИК и ЯМР спектроскопии с привлечением двумерных экспериментов  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMQC, HMBC,  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диазепина **1** имеются сигналы протонов всех структурных фрагментов молекулы. Три метильные группы проявляются в виде син-

Схема 2.

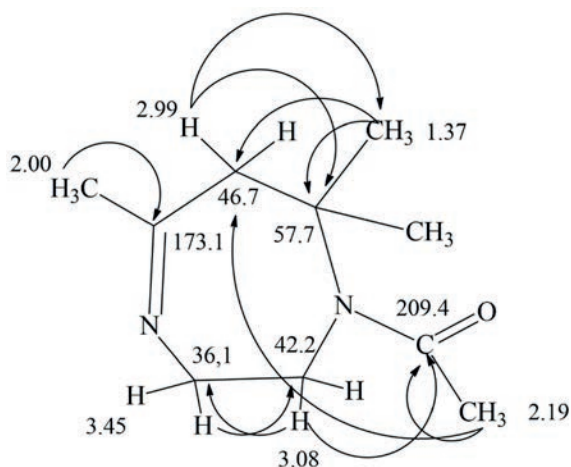


глетов при 1.37 ( $\text{CH}_3^{7\text{C}}$ ), 2.00 ( $\text{CH}_3\text{C=}$ ) и 2.20 м. д. ( $\text{CH}_3\text{C=O}$ ). Сигналы трех неэквивалентных метиленовых групп  $^2\text{CH}_2$ ,  $^3\text{CH}_2$ ,  $^6\text{CH}_2$ , резонируют при 3.08, 3.45 и 2.99 м. д. соответственно, что согласуется с данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  для структурно однотипного соединения [22]. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  диазефина **1** присутствуют сигналы всех атомов углерода. Наиболее информативными

из которых являются 173.1 и 209.4 м. д., принадлежащие атомам углерода азометиновой ( $\text{C=N}$ ) и карбонильной ( $\text{C=O}$ ) групп соответственно.

Правильность соотнесения сигналов протонов и атомов углерода подтверждена данными спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМРС диазефина **1**, который содержит кросс-пики трех типов неэквивалентных метиленовых и метиленовых групп ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , м. д.): 1.37/21.3

Схема 3.



$[(\text{CH}_3)_2^7\text{C}/\text{CH}_3]$ , 2.00/21.3 ( $\text{CH}_3^5\text{C}/\text{CH}_3$ ), 2.19/29.9 ( $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}/\text{CH}_3$ ), 2.99/46.7 ( $^6\text{CH}_2/^6\text{CH}_2$ ), 3.08/42.2 ( $^2\text{CH}_2/^2\text{CH}_2$ ) и 3.45/36.1 ( $^3\text{CH}_2/^3\text{CH}_2$ ). В спектре  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  НМВС диазефина **1** (схема 3) присутствуют кросс-пики, подтверждающие взаимосвязь протонов с соседними структурными фрагментами молекулы. Так, протоны метильных групп с химическими сдвигами 1.37, 2.00 и 2.19 м. д. связаны с атомами углерода ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , м. д.): 1.37/ $^7\text{C}$  (57.7),  $^6\text{C}$  (46.7); 2.00/ $^5\text{C}=\text{N}$  (173.1); 2.19/ $\text{C}=\text{O}$  (209.4),  $^6\text{C}$  (46.7). Протоны метиленовых групп  $^6\text{CH}_2$  (2.99 м. д.) и  $^2\text{CH}_2$  (3.07 м. д.) связаны с атомами углерода: 2.99/ $\text{CH}_3^7\text{C}$  (23.2),  $^7\text{C}$  (57.7); 3.07/ $\text{C}=\text{O}$  (209.4).

В спектре  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY диазефина **1** присутствуют внедиагональные кросс-пики (3.08/3.45 и 3.45/3.08 м. д.), подтверждающие спин-спиновое взаимодействие метиленовых протонов  $^2\text{CH}_2$  и  $^3\text{CH}_2$ , соседствующих с различными по природе ( $sp^2$  и  $sp^3$ ) атомами азота.

В ИК спектре диазефина **1** присутствуют полосы  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  при 1670  $\text{см}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{C}-\text{N}}$  и  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  при 1410 и 1540  $\text{см}^{-1}$ , а также  $\nu_{\text{C}-\text{H}}$  в области 2800–3200  $\text{см}^{-1}$ .

Химические сдвиги протонов N-ацилированного диазефина **3** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  совпадают с таковыми для N-диазефина **1** и приведены в экспериментальной части.

Спектральные параметры C-ацилированного диазефина **4** свидетельствуют о том, что в растворе хлороформа он существует преимущественно в енольной форме. Формирование енольной формы можно объяснить наличием подвижного атома водорода метиленовой группы в ациклической части молекулы (у атома  $\text{C}^a$ ), возникновением сопряжения между азометиновым  $\text{C}=\text{N}$  и винильным  $\text{C}=\text{C}(\text{OH})$  фрагментами молекулы, а также образованием внутримолекулярной водородной связи между енольным гидроксилом и  $sp^2$ -гибридным атомом азота (схема 4). Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диазефина **4** наряду с сигналами метильных (1.37 м. д.), фенильной (7.17 м. д.) и метиленовых групп диазепинового кольца  $^2\text{CH}_2$  (3.37 м. д.),  $^3\text{CH}_2$  (4.37 м. д.),  $^6\text{CH}_2$  (2.63 м. д.) присутствует химический сдвиг олефинового протона при 4.83 м. д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  ему соответствует сигнал  $sp^2$ -гибридного атома углерода при 117.7 м. д. Кроме того, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (в отличие от такового для N-ацилдиазефина **1**) отсутствует слабополюный сигнал карбонильной группы более 200.0 м. д. Кроме того, в спектре появляется сигнал при 140.2 м.д., который, согласно литературным данным [23, 24], может быть приписан  $sp^2$ -гибридному атому углерода, содержащему енольную OH-группу, связанную внутримолекулярной водородной связью, и являющегося фрагментом сопряженной системы. Аналогичная картина спектра

Схема 4.

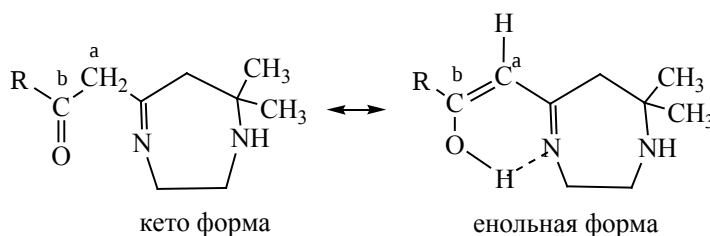
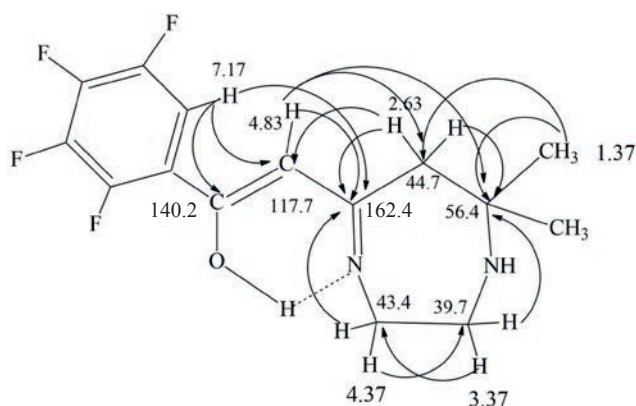


Схема 5.



ЯМР  $^{13}\text{C}$  представлена для структурно однотипных диазепинов в енол-иминной форме в работе [25]. Все вышесказанное подтверждают данные спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС диазепина **4** (схема 5), содержащего кросс-пики сигналов атомов водорода и углерода ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , м. д.):  $\text{CH}_3$  1.37/ $^6\text{C}$  (44.7),  $^7\text{C}$  (56.4);  $^6\text{CH}_2$  2.63/ $^3\text{CH}_3$   $^7\text{C}$  (24.9),  $^7\text{C}$  (56.4),  $^5\text{C}$  (162.4),  $=\text{CH}$  (117.7);  $^2\text{CH}_2$  3.37/ $^3\text{C}$  (43.4),  $^7\text{C}$  (56.4);  $^3\text{CH}_2$  4.37/ $^2\text{C}$  (39.7),  $^5\text{C}$  (140.2);  $=\text{CH}$  4.83/ $^6\text{C}$  (44.7),  $=\text{C}(\text{OH})$  (140.2);  $\text{C}_6\text{HF}_4$  7.17/ $=\text{CH}$  (117.7),  $=\text{C}(\text{OH})$  (162.4),  $=\text{C}(\text{OH})$  (140.2).

В ИК спектре диазепина **4** отсутствует полоса карбонильного поглощения. В нем наблюдаются характерные полосы поглощения в областях: 1640 ( $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ ), 1400, 1490 и 1530  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C}-\text{C}}$  бензольного кольца), 2800–3100 ( $\nu_{\text{C}-\text{H}}$ ), 3250–3600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N}-\text{H}}$ ,  $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ ). Состав полученных соединений подтвержден масс-спектрометрией.

Таким образом, установлено, что С-алкилзамещенный 1,4,8,11-тетраазоциклотетрадека-4,11-диен реагирует с хлорангидридами уксусной и тетрафторбензойной кислот с образованием С- и N-ацилированных 1,4-диазепинов с существенным преобладанием одного из них, что можно рассматривать как удобный и доступный метод их синтеза.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$   $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМҚС,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС регистрировали на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 100.52 ( $^{13}\text{C}$ )

и 399.78 МГц ( $^1\text{H}$ ) в дейтерированных растворителях ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) с использованием остаточного сигнала недеийтерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получали на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в хлороформе и KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$   $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМҚС,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС и ИК регистрировали в Центре коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования» Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена. Выделение индивидуальных продуктов осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле марки Chemapol 100/200. Индивидуальность продуктов и ход реакции контролировали методом ТСХ, которую осуществляли на пластинках Sorbfil, проявитель – УФ лампа и пары иода. Соотношение изомеров определяли с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  до проведения колоночного хроматографирования. Масс-спектры получены на приборе TSQ Quantum Access MAX. Температура плавления полученных соединений определена на приборе SMP10 R113001792.

Бензол, хлорангидрид уксусной кислоты, хлорангидрид тетрафторбензойной кислоты, этанол – коммерческие продукты. Исходный азамакроцикл получали по ранее описанной нами методике [11]. Хлорангидрид тетрафторбензойной кислоты получен взаимодействием тетрафторбензойной кислоты с пентахлоридом фосфора [26].

**1-(5,7,7-Триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazepин-1-ил)этанон(1), 1-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazepин-5-ил)пропан-2-он (2).** К раствору 0.5 г (0.0018 моль) азамакроцикла в 20 мл бензола добавляли по каплям 0.14 г (0.0018 моль) раствора хлорангидрида уксусной кислоты в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся соль отфильтровывали, фильтрат упаривали (на ротаторном испарителе) и хроматографи-

ровали на силикагеле.

Из первой фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.28 г (86%) диазепина **1**. Диазепин **1** представляет собой темно-коричневое смолообразное вещество.  $R_f$  0.68. ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2800–3200 ш. с ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1410 с и 1540 с (C–N и C=N), 1670 с (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.37 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$ ], 2.00 с (3H,  $\text{CH}_3^5\text{C}$ ), 2.20 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 3.08 м (2H,  $^2\text{CH}_2$ ), 3.45 м (2H,  $^3\text{CH}_2$ ), 2.99 с (2H,  $^6\text{CH}_2$ ). Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 23.2 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 21.3 ( $\text{CH}_3^5\text{C}$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ , C=O), 42.2 ( $^2\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $^3\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $^6\text{CH}_2$ ), 173.1 (C=N), 57.8 ( $^7\text{C}$ ), 209.4 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 183.17 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : 182.14).

Из второй фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.04 г (6%) смеси диазепинов **1**, **2** в соотношении 5:1 соответственно.  $R_f$  0.68 и 0.62. Диазепин **2** зарегистрирован спектрально в смеси с диазепином **1**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  диаземина **2** ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.44 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$ ], 2.05 с (3H,  $\text{CH}_3\text{C=O}$ ), 3.16 м (2H,  $^2\text{CH}_2$ ), 3.50 м (2H,  $^3\text{CH}_2$ ), 3.01 с (2H,  $^6\text{CH}_2$ ), 5.25 с (1H, =CH). Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 23.2 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 30.0 ( $\text{CH}_3$ , C=O), 42.3 ( $^2\text{CH}_2$ ), 37.0 ( $^3\text{CH}_2$ ), 47.2 ( $^6\text{CH}_2$ ), 120.0 (=CH), 170.1 (C=N), 57.9 ( $^7\text{C}$ ), 140.0 [=C(OH)].

**(2,3,4,5-Тетрафторфенил)-(5,7,7-триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-метанон (3), 2-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-5-ил)-1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)этанон (4)**. К раствору 0.5 г (0.0018 моль) азамакроцикла в 20 мл бензола прибавляли по каплям хлорангидрид тетрафторбензойной кислоты 0.38 г (0.0018 моль) в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 6 ч. Образовавшуюся соль отфильтровывали, фильтрат упаривали. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , соотношение диазепинов **3:4** = 25:75. Образовавшуюся смолообразную массу промывали водой (10 мл). Полученные кристаллы отфильтровывали и получали 0.14 г (24%) диаземина **3** (т. пл. 164–165°C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  **3** ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.51 с [6H,  $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$ ], 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3^5\text{C}$ ), 3.26 м (2H,  $^2\text{CH}_2$ ), 3.92 м (2H,  $^3\text{CH}_2$ ), 2.96 с (2H,  $^6\text{CH}_2$ ), 7.65 уш. с (1H,  $\text{C}_6\text{HF}_4$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 317.18 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ : 316.29).

Водные вытяжки объединяли, упаривали и хроматографировали на силикагеле. Из фракции, вымываемой этиловым спиртом, получали 0.39 г (68%) диаземина **4** (т. пл. 156–157°C). ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2800–3100 ш. с ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3250–3600 (N–H, O–H), 1400 с, 1490 с и 1530 с (C–C бензольного кольца) и 1640 с (C–O енола), 1220 (C–N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.57 с [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 3.37 с (2H,  $^2\text{CH}_2$ ), 4.35 с (2H,  $^3\text{CH}_2$ ), 2.63 с (2H,  $^6\text{CH}_2$ ), 4.83 уш. с (1H, =CH), 10.22 уш. с (1H, OH), 7.17 уш. с. (1H,  $\text{C}_6\text{HF}_4$ ). Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 24.9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 39.7 ( $^2\text{CH}_2$ ), 43.4 ( $^3\text{CH}_2$ ), 44.7 ( $^6\text{CH}_2$ ), 56.4 ( $^7\text{C}$ ), 117.7 (=CH), 162.4 (=CHOH), 140.2 (C=N). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 317.00 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ : 316.29).

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотруднику Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования» Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена Р.И. Байчурину за регистрацию ИК, ЯМР спектров и помощь в их интерпретации.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Стид Дж.В., Этвуд Дж.А.* Супрамолекулярная химия. М.: Академкнига, 2007. Т. 1. 480 с.
2. *Gallant A.J., Hui J.K.-H., Zahariev F.E.* // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. P. 7936. doi 10.1021/jo050742g
3. *Sessler J.L., Katayev E., Pantos G.D., Ustynyuk Yu.A.* // Chem. Commun. 2004. N 11. P. 1276. doi 10.1039/B403665D
4. *Amatori S., Gianluca A., Borgogelli E., Fanelli M., Formica M., Fusi V., Giorgi L., Macedi E., Micheloni M., Paoli P., Rossi P., Tassoni A.* // Inorg. Chem. 2014. Vol. 53. N 9. P. 4560. doi 10.1021/ic5001649

5. *Brooker S.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2002. Vol. 10. P. 2535. doi 10.1002/1099-0682(200210)2002:10 <2535::AID-EJIC2535>3.0.CO;2-Z
6. *Bella D. S.* // Chem. Soc. Rev. 2001. Vol. 30. P. 355. doi 10.1039/b100820j
7. *Nam W., Muller J.G., Baek S.J., Kyoung A.L., Byung T.A., Muller J.G., Burrows C.J., Valentine J.S.* // Inorg. Chem. 1996. Vol. 35. P. 6632. doi 10.1021/ic9513651
8. *Цымбал Л.В., Андрийчук И.Л., Ямпека Я.Д., Притуков Г.* // Изв. АН, Сер. хим. 2010. Т. 59. Вып. 8. С. 1535; *Tymbal L.V., Andriichuk I.L., Lampeka Ya.D., Pritzkow H.* // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 8. P. 1572. doi 10.1007/s11172-010-0280-3
9. *Яцемирский К.Б., Кольчинский А.Г., Павлищук В.В., Таланова Г.Г.* Синтез макроциклических соединений. Киев: Наукова думка, 1987. 280 с.
10. *Hermann P., Kotek J.* // Compr. Heterocycl. Chem. III. 2008. P. 614.
11. *Анисимова Н.А., Христофорова Е.И., Тришин Ю.Г.* // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1499, 1504; *Anisimova N.A., Khristoforova E.I., Trishin Yu.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2080, 2084. doi 10.1134/S1070363215090108
12. *Alves L.G., Portel J.F., Sousa S.A., Ferreira O., Almada S., Silva E.R., Martins A.M., Leita J.H.* // Antibiotics. 2019. Vol. 8. N 4. P. 225. doi 10.3390/antibiotics8040224
13. *Ратманова Н. К., Андреев И.А., Трушков И.В.* // ХГС. 2020. Т. 56. Вып. 1. С. 30; *Ratmanova N.K., Andreev I.A., Trushkov I.V.* // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 56. N 1. P. 30. doi 10.1007/s10593-020-02617-4
14. *Singh D., Kumar K.* // J. Serb. Chem. Soc. 2010. Vol. 75. N 4. P. 475. doi 10.2998/JSC091021028S
15. *Борисова Н.Е., Решетова М.Д., Устынюк Ю.А.* // Усп. хим. 2007. Т. 76. № 9. С. 844, 854; *Borisova N.E., Reshetova M.D., Ustynyuk Yu.A.* // Russ. Chem. Rev. 2007. Vol. 76. N 9. P. 786, 796.
16. *Counsell A.J., Jones A.T., Todd M.H., Rutledge P.J.* // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 12. P. 2458. doi 10.3762/bjoc.12.239
17. *Tsukube H.* // J. Chem. Soc. 1985. P. 615. doi 10.1039/P19850000615
18. *Fensterbank H., Zhu J., Riou D., Larpent C.* // J. Chem. Soc. 1999. Vol. 1. N 3. P. 811. doi 10.1039/A809466G
19. *de Castries A., Escande A., Fensterbank H., Magnier E., Marrot J., Larpent C.* // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. N 41. P. 10331. doi 10.1016/j.tet.2007.07.067
20. *Taraszevska J., Katarzyna Z., Jaroslav K., Korybut-Daszkiewicz B.* // Electrochim. Acta. 2008. Vol. 53. N 9. P. 3533. doi 10.1016/j.electacta.2007.11.047
21. *Taraszevska J., Katarzyna Z., Korybut-Daszkiewicz B.* // Electrochim. Acta. 2009. Vol. 49. N 16. P. 2676. doi 10.1016/j.electacta.2004.02.019
22. *Aziza B., Guerin A., Carboni B., Vaultier M.* // J. Chem. Soc. 1993. Vol. 9. N 1. P. 1062. doi 10.1039/P19930001061
23. *Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д.* Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2012. С. 181, 190, 231.
24. *Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. 2013. С. 124.
25. *Rocha M., Gil D.M., Echeverria G.A., Piro O.E., Jios J.L., Ulic S.E.* // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 17. P. 11042. doi 10.1021/acs.joc.9b01533
26. *Каабак Л.В., Баранов Ю.И., Калитина М.И., Орлов О.Е.* Пат. RU 2078759C1 (1993).

# Reaction of C-Alkyl-Substituted 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradeca-4,11-dienes with Carboxylic Acid Halides as a New Method for the Synthesis of C- and N-Acyl-2,3,6,7-tetrahydro-1,4-diazepines

N. A. Anisimova<sup>a,b,\*</sup> and D. A. Melkova<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia

\*e-mail: mall30@mail.ru

Received September 4, 2022; revised December 7, 2022; accepted December 11, 2022

The reactions of 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene with acetic and tetrafluorobenzoic acids halides produce C- and N-acyl-substituted 1,4-diazepines. Their structure was characterized by IR, <sup>1</sup>H, and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy using two-dimensional experiments <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMQC, HMBC, and <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY.

**Keywords:** azamacrocycles, 1,4-diazepines, carboxylic acid chlorides

# СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И НЕКОВАЛЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГАЛОГЕНИДОВ 5-МЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОТИАЗОЛО[2,3-*b*]ТИАЗОЛИЯ

© 2023 г. Н. М. Тарасова<sup>1\*</sup>, И. Д. Юшина<sup>1</sup>, Д. Г. Ким<sup>1</sup>, В. В. Шарутин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Южно-Уральский государственный университет,  
пр. Ленина 76, Челябинск, 454080 Россия  
e-mail: tarasovanm@susu.ru

Поступило в редакцию 17 сентября 2022 г.

После доработки 17 сентября 2022 г.

Принято к печати 2 октября 2022 г.

Впервые получены иодиды и бромид 2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолиевой системы циклизацией соответствующих метил- и пропилсульфанилпроизводных 1,3-тиазола с иодом и бромом в дихлорметане без нагревания и использования сильных кислот. Строение полученных соединений исследовано методами <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР-спектроскопии. Структура гетероциклической системы 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия и нековалентные взаимодействия катион–анион проанализированы на основе квантово-химических расчетов с периодическими граничными условиями и охарактеризованы методом РСА.

**Ключевые слова:** соли 2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия, рентгеноструктурный анализ, теория функционала плотности, галогенная связь, халькогенная связь

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010079, **EDN:** OYVOZO

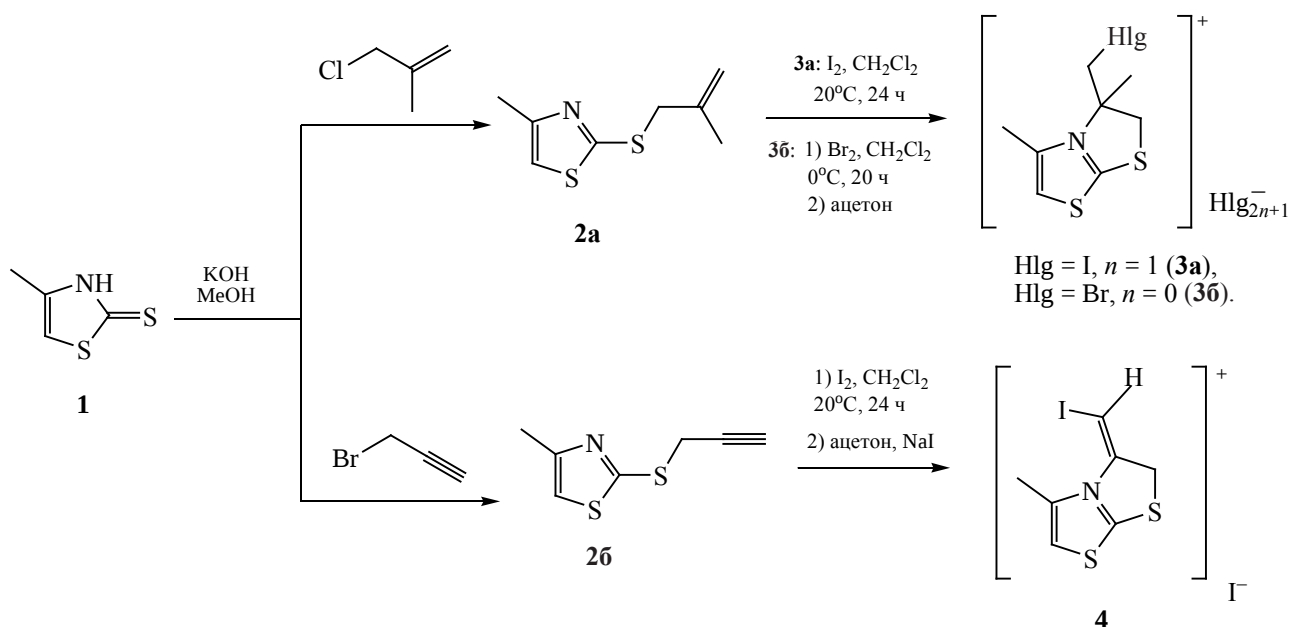
Среди многообразия органических веществ соединения, содержащие ядро тиазола, на сегодняшний день представлены в виде спектра различных лекарственных препаратов, в том числе антидепрессантов [1], антибиотиков [2, 3], препаратов для лечения ВИЧ-инфекции [4, 5], противовоспалительных [6], противораковых [7, 8] и многих других. В свою очередь, хорошие результаты в плане противомикробного и противовирусного действия показаны представителями имидазо[2,1-*b*]тиазолов [9], а соли на основе имидазо[2,1-*b*]тиазолиевых катионов продемонстрировали выраженную анальгетическую активность [10].

С другой стороны, область синтеза и исследования свойств полигалогенид-анионных соединений с органическими [11–14] и гетероциклическими катионами [15] также представляет большой интерес и стремительно развивается. В виду большого разнообразия типов взаимодействий между

элементами таких систем, открываются большие перспективы в использовании данных структур в качестве твердофазных полупроводников [16], компонентов солнечных батарей [17, 18] и оптических преобразователей [19]. В этой связи, получение и всестороннее изучение строения новых органических полииодидов становится все более актуальной задачей в плане прогнозирования физико-химических свойств и их практической применимости в различных областях человеческой деятельности.

Соли 2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия синтезированы ранее гетероциклизацией S-карбонильных производных тиазолов под действием сильных минеральных кислот при нагревании [20–22]. Кроме того, были изучены реакции полученных конденсированных систем с различными нуклеофилами [23] и карбанионами [24]. В данной работе ранее неизвестные соли 3-(галогенме-

Схема 1.



тил)-5-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия **3a**, **б** впервые были получены гетероциклизацией 4-метил-2-(2-металлилсульфенил)-1,3-тиазола и 4-метил-2-пропинилсульфанил-1,3-тиазола под действием иода и брома в дихлорметане при комнатной температуре и охлаждении до 0°C соответственно (схема 1). Показано, что проведение реакции в насыщенном растворе двойного избытка иода позволило выделить трииодид **3a** в виде темно-коричневых блестящих кристаллов, пригодных для РСА (табл. 1), с высоким выходом 82%.

Кристаллы полииодида, полученного при циклизации 4-метил-2-пропинилсульфанил-1,3-тиазола, ввиду небольшого размера оказались не пригодны для РСА, поэтому продукт конденсации был выделен в виде иодида 3-(иодметил)-5-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия **4**.

Четко просматривается соответствие данных ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a** и **4**: синглеты ароматических протонов  $\text{H}^6$  располагаются при 7.55 и 7.52 м. д., а метильных групп 5- $\text{CH}_3$  при 2.53 и 2.61 м. д. для соединений **3a** и **4** соответственно. В свою очередь, синглет  $\text{H}^2$  протонов иодида **3a** находится при 3.98 м. д., в то время как дублет протонов  $\text{H}^2$  соединения **4** располагается при 4.75 м. д. Существенное смещение сигнала аналогичных

протонов соединения **4** в более слабое поле объясняется присутствием двойной связи на небольшом удалении от протонов  $\text{H}^2$ . В случае бромида **3б** наблюдается некоторое, обусловленное заменой атома иода на бром, смещение сигналов соответствующих протонов в более слабое по сравнению с трииодидом **3a** поле, например синглет протона  $\text{H}^6$  находится при 7.62 м. д., а сигналы протонов  $\text{H}^2$  и  $\text{CH}_2\text{Br}$ -группы смещаются в область 4.33–3.99 м. д., накладываясь друг на друга.

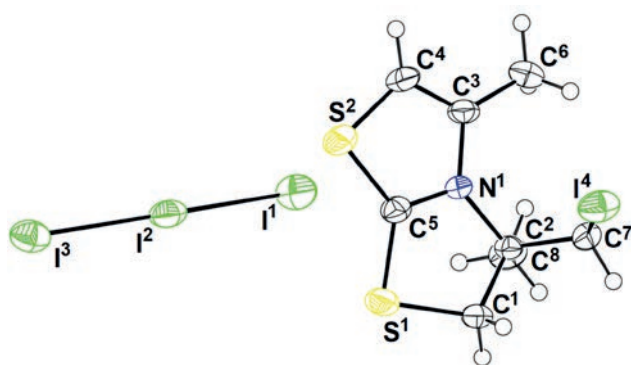
Расчетные длины связи в конденсированной системе в кристалле соединения **3a** хорошо согласуются с экспериментальными данными рентгеноструктурного анализа (табл. 2, 3). Согласно данным РСА кристалла **3a**, конденсированная дигидротиазоло-тиазолиевая система имеет практически плоское строение, несколько искаженное в дигидротиазоловом цикле. Торсионный угол  $\text{C}^2\text{C}^1\text{SC}^5$  составляет всего 20.3(3)° (рис. 1). Метильная группа тиазолового цикла также лежит в плоскости конденсированных колец, в то время как заместители тиазолинового цикла располагаются над и под плоскостью циклов. Атом иода заместителя располагается над плоскостью тиазолинового цикла, формируя водородную связь  $\text{I}^4 \cdots \text{H}^{1\text{A}}$  (3.014 Å исходя из данных РСА, 3.0289 Å – согласно

**Таблица 1.** Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединения **3a**

| Параметр                                                      | <b>3a</b>                                                           |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Формула                                                       | C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NS <sub>2</sub> I <sub>4</sub>       |
| M                                                             | 692.90                                                              |
| Сингония                                                      | Моноклинная                                                         |
| Пространственная группа                                       | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>                                  |
| <i>a</i> , Å                                                  | 10.754(5)                                                           |
| <i>b</i> , Å                                                  | 12.823(5)                                                           |
| <i>c</i> , Å                                                  | 12.825(5)                                                           |
| β, град                                                       | 112.486(16)                                                         |
| <i>V</i> , Å <sup>3</sup>                                     | 1634.2(11)                                                          |
| <i>Z</i>                                                      | 4                                                                   |
| <i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>                   | 2.816                                                               |
| μ, мм <sup>-1</sup>                                           | 7.858                                                               |
| <i>F</i> (000)                                                | 1240.0                                                              |
| Размер кристалла, мм <sup>3</sup>                             | 0.85 × 0.5 × 0.2                                                    |
| Область сбора данных по 2θ, град                              | 6.36–93.34                                                          |
| Интервалы индексов отражений                                  | –21 ≤ <i>h</i> ≤ 21,<br>–25 ≤ <i>k</i> ≤ 25,<br>–25 ≤ <i>l</i> ≤ 25 |
| Измерено отражений                                            | 86508                                                               |
| Независимых отражений ( <i>R</i> <sub>int</sub> )             | 13130                                                               |
| Переменных уточнения                                          | 138                                                                 |
| GOOF                                                          | 1.008                                                               |
| <i>R</i> -Факторы по <i>F</i> <sup>2</sup> > 2σ( <i>I</i> )   | <i>R</i> <sub>1</sub> 0.0567, <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.1207         |
| <i>R</i> -Факторы по всем отражениям                          | <i>R</i> <sub>1</sub> 0.1317, <i>wR</i> <sub>2</sub> 0.1501         |
| Остаточная электронная плотность (max/min), e/Å <sup>-3</sup> | 2.97/–3.38                                                          |

**Таблица 2.** Основные длины связей и валентные углы в соединении **3a** по данным рентгеноструктурного анализа

| Связь                          | <i>d</i> , Å | Угол                                         | ω, град     |
|--------------------------------|--------------|----------------------------------------------|-------------|
| I <sup>4</sup> –C <sup>7</sup> | 2.147(4)     | I <sup>1</sup> I <sup>2</sup> I <sup>3</sup> | 176.895(14) |
| I <sup>1</sup> –I <sup>2</sup> | 2.8863(10)   | C <sup>2</sup> C <sup>7</sup> I <sup>4</sup> | 115.2(2)    |
| I <sup>2</sup> –I <sup>3</sup> | 2.9946(10)   | S <sup>2</sup> C <sup>5</sup> S <sup>1</sup> | 130.2(2)    |
| S <sup>1</sup> –C <sup>1</sup> | 1.804(4)     | C <sup>5</sup> S <sup>1</sup> C <sup>1</sup> | 89.42       |
| S <sup>1</sup> –C <sup>5</sup> | 1.720(4)     | N <sup>1</sup> C <sup>5</sup> S <sup>1</sup> | 116.8(2)    |
| S <sup>2</sup> –C <sup>5</sup> | 1.684(4)     | N <sup>1</sup> C <sup>5</sup> S <sup>2</sup> | 112.9(3)    |
| S <sup>2</sup> –C <sup>4</sup> | 1.721(5)     | C <sup>5</sup> S <sup>2</sup> C <sup>4</sup> | 90.02(19)   |
| C <sup>3</sup> –N <sup>1</sup> | 1.403(4)     | C <sup>3</sup> N <sup>1</sup> C <sup>2</sup> | 131.2(3)    |
| C <sup>8</sup> –C <sup>2</sup> | 1.524(5)     | C <sup>7</sup> C <sup>2</sup> C <sup>8</sup> | 108.8(3)    |
| C <sup>2</sup> –N <sup>1</sup> | 1.500(4)     | N <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>1</sup> | 104.5(3)    |
| N <sup>1</sup> –C <sup>5</sup> | 1.331(5)     | C <sup>5</sup> N <sup>1</sup> C <sup>3</sup> | 113.9(3)    |



**Рис. 1.** Строение ионной пары в независимой части решетки трииодида **3a** в представлении тепловыми эллипсоидами (50% вероятность).

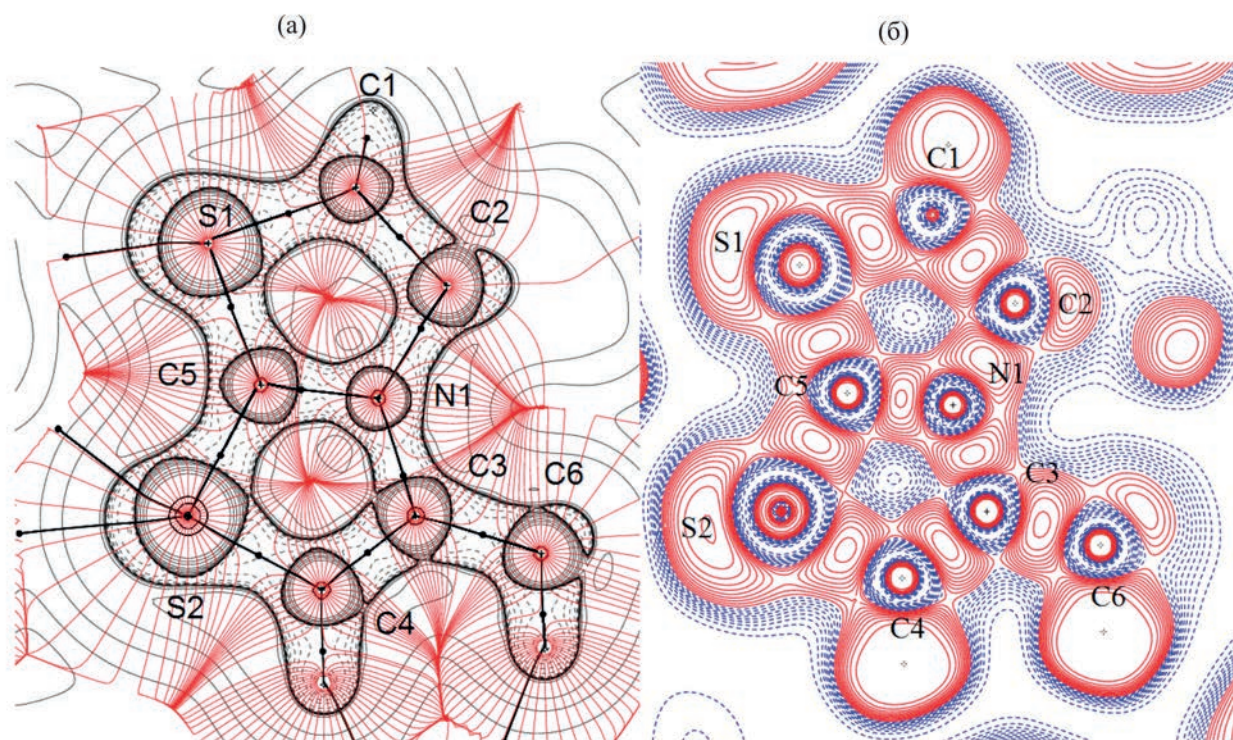
расчетным данным). Трииодид-анион имеет близкое к линейному [угол  $I^1I^2I^3$  составляет  $176.90(2)^\circ$ ] несимметричное строение, длины связей  $I^1-I^2$  [ $2.886(1)$  Å из данных PCA,  $2.9669$  Å – по результатам расчетов] и  $I^2-I^3$  [ $2.995(1)$  Å из данных PCA,

$3.0793$  Å – по результатам расчетов] отличаются на  $0.1$  Å. Несмотря на то, что использованное расчетное приближение приводит к некоторому удлинению связей внутри аниона, величина их асимметрии хорошо совпадает с экспериментальной.

Анализ расчетных характеристик ковалентных связей в конденсированном цикле (табл. 3) по группам C–C, C–N, C–S позволил сформулировать следующие наблюдения. Среди C–N связей самой сильной является связь  $C^5-N^1$  [рассчитанная длина связи  $1.3382$  Å и  $1.331(5)$  Å по результатам PCA] электронная плотность в критической точке связи составляет  $0.338$  ат. ед., что существенно больше, чем у двух других C–N связей (табл. 3). Связь  $C^2-N^1$  является самой слабой из данного типа связей в катионе соединения **3a**, это, вероятно, определяется тем, что она образуется по донорно-акцепторному механизму в процессе гетероциклизации соединения **2a** [длина согласно расчетным данным  $1.5043$  Å и  $1.500(4)$  Å по данным PCA].

**Таблица 3.** Квантово-топологические характеристики основных нековалентных взаимодействий и ковалентных связей в гетероциклической системе в кристалле **3a**

| Взаимодействующие атомы | Расчетное расстояние, Å | $\rho(r_{\text{бср}})$ , ат. ед. | $\nabla^2\rho(r_{\text{бср}})$ , ат. ед. | $g(r_{\text{бср}})$ , ат. ед. | $v(r_{\text{бср}})$ , ат. ед. |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| $I \cdots S$            | 3.7209                  | 0.008                            | 0.024                                    | 0.005                         | –0.004                        |
| $I \cdots S$            | 4.0538                  | 0.005                            | 0.014                                    | 0.003                         | –0.002                        |
| $I^1-I^2$               | 2.9669                  | 0.045                            | 0.036                                    | 0.016                         | –0.022                        |
| $I^2-I^3$               | 3.0793                  | 0.036                            | 0.041                                    | 0.014                         | –0.021                        |
| $I \cdots I$            | 4.3138                  | 0.005                            | 0.013                                    | 0.003                         | –0.002                        |
| $I \cdots C$            | 3.8941                  | 0.006                            | 0.019                                    | 0.004                         | –0.003                        |
| $I \cdots H$            | 3.3557                  | 0.005                            | 0.016                                    | 0.003                         | –0.002                        |
| $I \cdots H$            | 3.0289                  | 0.008                            | 0.024                                    | 0.005                         | –0.004                        |
| $C^2-C^8$               | 1.5317                  | 0.248                            | –0.581                                   | 0.058                         | –0.262                        |
| $C^2-C^7$               | 1.5286                  | 0.259                            | –0.643                                   | 0.066                         | –0.293                        |
| $C^1-C^2$               | 1.5475                  | 0.244                            | –0.558                                   | 0.054                         | –0.248                        |
| $C^3-C^4$               | 1.3566                  | 0.336                            | –0.951                                   | 0.127                         | –0.492                        |
| $C^2-N^1$               | 1.5043                  | 0.236                            | –0.585                                   | 0.122                         | –0.391                        |
| $C^3-N^1$               | 1.4043                  | 0.285                            | –0.633                                   | 0.277                         | –0.712                        |
| $C^5-N^1$               | 1.3382                  | 0.338                            | –0.774                                   | 0.366                         | –0.926                        |
| $C^4-S^2$               | 1.7358                  | 0.209                            | –0.403                                   | 0.064                         | –0.228                        |
| $C^5-S^2$               | 1.7062                  | 0.219                            | –0.498                                   | 0.096                         | –0.316                        |
| $C^4-S^1$               | 1.7272                  | 0.208                            | –0.442                                   | 0.098                         | –0.306                        |
| $C^1-S^1$               | 1.8385                  | 0.173                            | –0.261                                   | 0.046                         | –0.158                        |

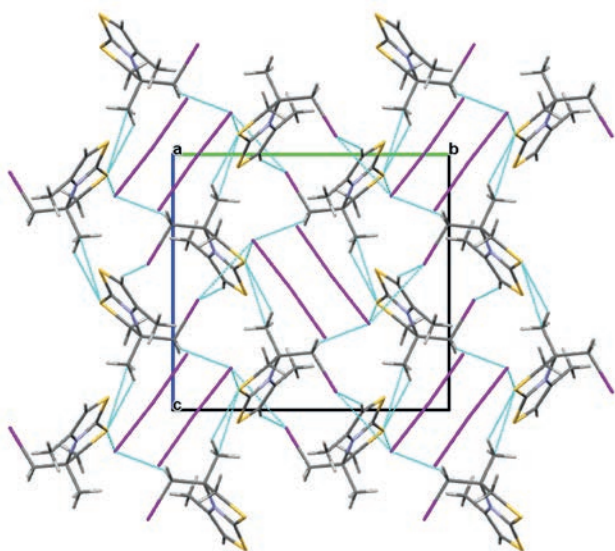


**Рис. 2.** Распределение лапласиана электронной плотности (а) и функции локализации электронов (б) в плоскости гетероциклической системы в кристалле соединения **3a**. Черные прямые линии обозначают связевые пути, черные точки – критические точки связи, шаг изолиний – 0.05 ат. ед., пунктирным контуром обозначена область отрицательных значений лапласиана электронной плотности. Красные линии на рис. (б) обозначают области концентрации электронной плотности (значения больше 0.5), синие – области деконцентрации, диапазон значений от 0 до 1, шаг изолиний – 0.05 ат. ед.

Среди связей  $C^2-C^7$  и  $C^2-C^8$ , имеющих очень близкие значения длин как в эксперименте, так и в расчете, связь  $C^2-C^7$  с  $CH_2I$ -группой оказывается все-таки сильнее, чем с метильной группой, а формально одинарная связь  $C^1-C^2$  тиазолинового цикла оказывается еще слабее, чем каждая из них и существенно отличается по квантово-топологическим характеристикам от двойной связи  $C^3-C^4$  тиазолового цикла. В ряду  $C-S$  связей выделяется  $C^1-S^1$  в тиазолиновом цикле как наиболее слабая, в то время как три другие связи оказываются примерно одинаковыми по силе. Эти наблюдения могут быть проиллюстрированы распределением лапласиана электронной плотности и функции локализации электронов в плоскости конденсированной системы (рис. 2).

Анализ кристаллической упаковки соединения **3a** показывает, что оно кристаллизуется в моно-

клинной кристаллической решетке с четырьмя ионными парами в ячейке. Триодид-анионы, располагаясь двумя параллельными рядами друг напротив друга в центрах ячеек и в каждой из вершин, образуют своеобразные каналы в кристаллической решетке вдоль оси  $a$  (рис. 3). В основе сетки нековалентных взаимодействий катион-анион лежат халькогенные связи  $I \cdots S$  (рис. 4), слабые галогенные связи  $I \cdots I$  и водородные связи  $I \cdots H$  (табл. 3). Структурообразующий вклад именно халькогенных связей  $I \cdots S$  типичен для такого рода соединений и обусловлен предпочтительной взаимной ориентацией взаимодействующих субъединиц так чтобы электрофильный сайт атома  $S^1$  тиазолинового цикла на продолжении ковалентной связи  $C^5-S^1$  был направлен на область концентрации электронов в концевом атоме  $I^3$  соседнего триодид-аниона [25, 26]. Аналогичные



**Рис. 3.** Вид кристаллической решетки трииодида **3a** вдоль кристаллографической оси *a*.

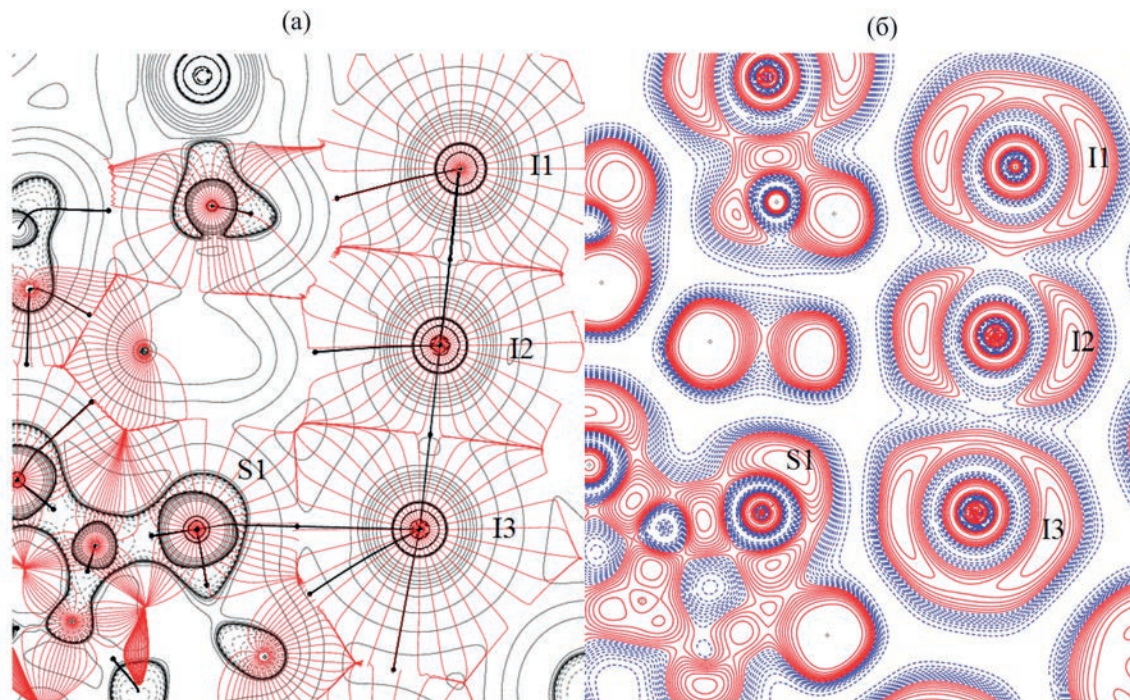
взаимодействия ранее были детально описаны для различных серусодержащих конденсированных соединений на основе расчетных характеристик электронной плотности [27, 28].

Таким образом, в результате гетероциклизации металлil- и пропенилсульфанилпроизводных 5-метил-1,3-тиазола под действием галогенов в мягких условиях получены новые иодиды и бромид 5-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия. Структурная организация трииодида 3-(иодметил)-5-метил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*]тиазолия подробно изучена с использованием данных РСА, подтверждена результатами квантово-химических расчетов и хорошо вписывается в общую картину полииодид-анионных органических соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР снимали на приборе Bruker AVANCE II ( $^1\text{H}$  – 400 МГц,  $^{13}\text{C}$  – 126 МГц), используя в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на анализаторе Carlo Erba CHNS-O EA 1108. Температуры плавления определяли на приборе SMP 30.

**2-Металлилсульфанил-4-метил-1,3-тиазол (2a).** К раствору 0.90 г (22 ммоль) КОН в 20 мл MeOH прибавляли 2 г (17 ммоль) 4-метил-1,3-тиа-



**Рис. 4.** Распределение лапласиана электронной плотности (а) и функции локализации электронов (б) в плоскости халькогенной связи  $\text{S}^1\text{--I}^3$ . Черные прямые линии обозначают связевые пути, черные точки – критические точки связи, шаг изолиний – 0.05 ат. ед., пунктиром обозначена область отрицательных значений лапласиана электронной плотности. Красные линии на рис. (б) обозначают области концентрации электронной плотности (значения больше 0.5), синие – области деконцентрации, диапазон значений от 0 до 1, шаг изолиний – 0.05 ат. ед.

зол-2-тиона и 1.75 мл (17 ммоль) металлilhлорида. Полученную смесь перемешивали 12 ч, затем отгоняли растворитель, остаток экстрагировали диэтиловым эфиром. После испарения эфира получали вещество **2** в виде прозрачного желтого масла. Выход 2.45 г (78%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.19 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.98 с (1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.89 с (1H,  $=\text{CH}_2$ ), 3.83 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.79 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 162.14; 152.25; 139.90; 114.84; 114.71; 40.78; 20.81 ( $\text{CH}_3$ ), 16.77 ( $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 51.97; Н 5.78.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NS}_2$ . Вычислено, %: С 51.85; Н 5.98.

**4-Метил-2-пропинилсульфанил-1,3-тиазол (26)** синтезировали аналогично из 2 г (15 ммоль) 4-метил-1,3-тиазол-2-тиона. Выход 1.94 г (50%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 6.85 д (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  1.0 Гц), 3.93 д (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  2.6 Гц), 2.45 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  1.0 Гц), 2.30 т (1H,  $\equiv\text{CH}$ ,  $J$  2.6 Гц). Найдено, %: С 49.43; Н 4.21.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{NS}_2$ . Вычислено, %: С 49.67; Н 4.17.

**Триодид 3-иодметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия (3a).** К раствору 0.20 г (1.10 ммоль) соединения **2** в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  прибавляли 11.30 мл (1.10 ммоль) насыщенного раствора иода в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с концентрацией 50.5 мг/мл при постоянном перемешивании. Через 72 ч при комнатной температуре отфильтровывали триодид **3a** в виде темно-коричневых прозрачных пластинчатых кристаллов. Выход 0.62 г (82%), т. пл. 48°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.55 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.08 д. д (2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ,  $J = 12.3$ ,  $J$  12.3 Гц), 3.98 с (2H,  $\text{H}^2$ ), 2.53 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.92 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 177.16; 140.58; 122.89; 74.39; 48.94; 23.20; 13.25; 12.11. Найдено, %: С 13.85; Н 1.64.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{I}_4\text{NS}_2$ . Вычислено, %: С 13.87; Н 1.60.

**Бромид 3-бромметил-3,5-диметил-2,3-дигидротиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазолия (3б).** К раствору 0.4 г (2.3 ммоль) соединения **2** в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании и охлаждении льдом прибавляли по каплям раствор 0.24 мл (4.5 ммоль)  $\text{Br}_2$  в 2 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение 30 мин. Через 72 ч при комнатной температуре растворитель испаряли. Остаток обрабатывали ацетоном, отфильтровывали белый осадок бромида **3б**. Выход 0.28 г (37%), т. пл. 183°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.62 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.33–3.99 м (4H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{H}^2$ ), 2.55 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  1.2 Гц), 1.89 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 178.21; 140.83; 122.90; 73.15; 48.65; 37.71; 17.65; 14.42. Найдено, %: С 27.85; Н 3.24.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NS}_2$ . Вычислено, %: С 27.82; Н 3.23.

**Иодид 3-иодметил-4-метил-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*b*]тиазолия (4)** синтезировали аналогично соединению **3a** из 1.74 ммоль 4-метил-2-пропинилсульфанил-1,3-тиазола **2б**. Через сутки отфильтровывали образовавшиеся мелкие темно-коричневые кристаллы. Растворяли полученные кристаллы в ацетоне, добавляли избыток NaI, отфильтровывали выпавший оранжевый осадок, промывали ацетоном (3×5 мл) на фильтре. Выход 0.43 г (59%), т. пл. 189°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.52 с (1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 т (1H,  $\text{CHI}$ ,  $J$  2.7 Гц), 4.75 д (2H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  2.7 Гц), 2.61 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 179.84; 140.37; 140.19; 121.78; 75.46; 46.54; 14.97. Найдено, %: С 19.89; Н 1.55.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{I}_2\text{NS}_2$ . Вычислено, %: С 19.87; Н 1.67.

**Рентгеноструктурный анализ** кристалла **3a** проводили на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST Bruker ( $\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\lambda$  0.71073 Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [29]. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC [30] и OLEX2 [31]. Структура соединения **3a** определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов.

Основные кристаллографические данные и результаты уточнения структуры **3a** приведены в табл. 1, основные длины связей и валентные углы – в табл. 2. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1903835).

Оптимизацию кристаллической структуры триодида **3a** проводили с периодическими граничными условиями в программе CRYSTAL17 [32] в рамках теории функционала плотности в приближении B3LYP/6-31G [33–35]. В процессе оптимизации параметры ячейки задавались, исходя из экспериментальных рентгеноструктурных данных, и оставались фиксированными. Параметры

обратного пространства в сетке Монкхорста–Пака и Гилэта задавались равными  $4 \times 4 \times 4$  и 8, соответственно [36]. Квантово-топологический анализ электронной плотности и визуализация молекулярного графа структуры производили в программе TOPOND [35].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Тарасова Наталья Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1272-9731>

Юшина Ирина Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7909-7367>

Шарутин Владимир Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FENU-2020-0019).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurhe Y., Mahesh R., Devadoss T., Gupta D. // J. Pharmacol. Pharmacother. 2014. N 5. P. 197. doi 10.4103/0976-500X.136104
2. Cascioferro S., Parrino B., Carbone D., Schillaci D., Giovannetti E., Cirrincione G., Diana P. // J. Med. Chem. 2020. Vol. 63. P. 7923. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01245
3. Ivanenkov Y.A., Yamidanov R.S., Osterman I.A., Sergiev P.V., Aladinskiy V.A., Aladinskaya A.V., Terentiev V.A., Veselov M.S., Ayginin A.A., Skvortsov D.A., Komarova K.S., Sadovnikov S.V., Matniyazov R., Sofronova A.A., Malyshev A.S., Machulkin A.E., Petrov R.A., Lukianov D., Iarovenko S., Bezrukov D.S., Baymiev A.Kh., Dontsova O.A. // J. Antibiotics. 2019. Vol. 72. P. 827. doi 10.1038/s41429-019-0211-y
4. Dahal S., Cheng R., Cheung P.K., Been T., Maly R., Geng M., Manianis S., Shkreta L., Jahanshahi S., Toutant J., Chan R., Park S., Brockman M.A., Babu M., Mubareka S., Mossman K., Banerjee A., Gray-Owen S., Brown M., Houry W.A., Chabot B., Grierson D., Cochrane A. // Viruses. 2022. Vol. 14. doi 10.3390/v14010060
5. Xu Z., Guo J., Yang Y., Zhang M., Ba M., Li Z., Cao Y., He R., Yu M., Zhou H., Li X., Huang X., Guo Y., Guo C. // Eur. J. Med. Chem. 2016. Vol. 123. P. 309. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.047
6. Tratat Ch., Haroun M., Tsohaki E., Petrou A., Gavalas A., Geronikaki A. // Curr. Top. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 4. P. 257. doi 10.2174/1568026621999201214232458
7. Gartel A. // Front. Oncology. 2013. Vol. 3. P. 150. doi 10.3389/fonc.2013.00150
8. Pandit B., Bhat U.G., Gartel A.L. // Cancer Biol. Ther. 2011. Vol. 11. N 1. P. 43. doi 10.4161/cbt.11.1.13854
9. Gürsoy E., Dincel E.D., Naesens L., Ulusoy Güzeldemirci N. // Bioorganic Chemistry. 2020. Vol. 95. P. 103496. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103496
10. Chumakov V.A., Demchenko A.M., Krasovskii A.N., Bukhtiarova T.A., Mel'nicenko O.A., Trinus F.P., Lozinskii M.O. // Pharm. Chem. J. 1999. Vol. 33. P. 421. doi 10.1007/BF02510093
11. He C., Parrish D.A., Shreeve J.M. // Chem. Eur. J. 2014. Vol. 20. P. 6699. doi 10.1002/chem.201402176
12. Yin Z., Wang Q.-X., Zeng M.-H. // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134. P. 4857. doi 10.1021/ja211381e
13. Starkholm A., Kloo L., Svensson P.H. // ACS Appl. Energy Mater. 2019. Vol. 2. P. 477. doi 10.1021/acsam.8b01507
14. Шестимерова Т.А., Быков М.А., Вей Ж., Дукарев Е.В., Шевельков А.В. // Изв. АН. Сер. хим. Т. 68. № 8. С. 1520; Shestimerova T.A., Bykov M.A., Wei Z., Dikarev E.V., Shevelkov A.V. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 1520. doi 10.1007/s11172-019-2586-0
15. Shestimerova T.A., Mironov A.V., Bykov M.A., Grigorieva A.V., Wei Z., Dikarev E.V., Shevelkov A.V. // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 2765. doi 10.3390/molecules25122765
16. Savastano M., Bazzicalupi C., Gellini C., Bianchi A. // Crystals. 2020. Vol. 10. doi 10.3390/cryst10050387
17. Tanaka E., Robertson N. // J. Mater. Chem. (A). 2020. Vol. 8. P. 19991. doi 10.1039/D0TA07377F
18. Usoltsev A.N., Moneim E., Adonin S.A., Frolova L.A., Derzhavskaya T., Abramov P.A., Anokhin D.V., Korolkov I.V., Luchkin S.Yu., Dremova N.N., Stevenson K.J., Sokolov M.N., Fedin V.P., Troshin P.A. // J. Mater. Chem. (A). 2019. Vol. 7. P. 5957.
19. Yin Z., Wang Q.X., Hua Zeng M. // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134. N 10. P. 4857. doi 10.1021/ja211381e
20. Bogolyubskii V.A., Bogolyubskaya L.T. // Chem. Heterocycl. Compd. 1967. Vol. 3. P. 519. doi 10.1007/BF00481589
21. Bradsher C.K., Jones Jr. W.J. // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1968. Vol. 87. P. 274. doi 10.1002/recl.19680870306
22. Ohtsuka H., Toyofuku H., Miyasaka T., Arakawa K. // Chem. Pharm. Bull. 1975. Vol. 23. P. 3234. doi 10.1248/cpb.23.3234

23. Ohtsuka H., Miyasaka T., Arakawa K. // Chem. Pharm. Bull. 1975. Vol. 23. P. 3243. doi 10.1248/cpb.23.3243
24. Ohtsuka H., Miyasaka T., Arakawa K. // Chem. Pharm. Bull. 1975. Vol. 23. P. 3254. doi 10.1248/cpb.23.3254
25. Aakeroy Ch.B., Bryce D.L., Desiraju G.R., Frontera A., Legon A.C., Nicotra F., Rissanen K., Scheiner S., Terraneo G., Metrangolo P., Resnati G. // Pure Appl. Chem. 2019. Vol. 91. N. 11. P. 1889. doi 10.1515/pac-2018-0713
26. Cavallo G., Metrangolo P., Pilati T., Resnati G., Terraneo G. // Cryst. Growth Des. 2014. Vol. 14. N 6. P. 2697. doi 10.1021/cg5001717
27. Bol'shakov O.I., Yushina I.D., Stash A.I., Aysin R.R., Bartashevich E.V., Rakitin O.A. // Struct Chem. 2020. Vol. 31. P. 1729. doi 10.1007/s11224-020-01584-y
28. Yushina I.D., Tarasova N.M., Kim D.G., Sharutin V.V., Bartashevich E.V. // Crystals. 2019. Vol. 9. P. 506. doi 10.3390/cryst9100506
29. Bruker (1998). SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
30. Bruker (1998). SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
31. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A. K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
32. Dovesi R., Erba A., Orlando R., Zicovich-Wilson C.M., Civalieri B., Maschio L., Rerat M., Casassa S., Baima J., Salustro S., Kirtman B. // WIREs Comput Mol Sci. 2018. Vol. 8. P. e1360. doi 10.1002/wcms.1360
33. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
34. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
35. Gatti C., Saunders V.R., Roetti C. // J. Chem. Phys. 1994. Vol. 101. P. 10686. doi 10.1063/1.467882
36. Monkhorst H.J., Pack J.D. // Phys. Rev. (B). 1976. Vol. 13. P. 5188. doi 10.1103/PhysRevB.13.5188

## Synthesis, Structure and Non-Covalent Interactions of 5-Methyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*b*]thiazolium Halides

N. M. Tarasova<sup>a,\*</sup>, I. D. Yushina<sup>a</sup>, D. G. Kim<sup>a</sup>, and V. V. Sharutin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, 454080 Russia

\*e-mail: tarasovanm@susu.ru

Received September 17, 2022; revised September 17, 2022; accepted October 2, 2022

2,3-Dihydrothiazolo[2,3-*b*]thiazolium iodides and bromide were obtained for the first time by the cyclization of corresponding metall- and propynylsulfanyl derivatives of 1,3-thiazole with iodine and bromine in dichloromethane without heating and the use of strong acids. The structure of the obtained compounds was studied by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR spectroscopy. Structure of the 3-iodomethyl-3,5-dimethyl-2,3-dihydrothiazolo[2,3-*b*][1,3]-thiazolium heterocyclic system is characterized by the X-ray analysis. The bonding in the heterocyclic system and non-covalent cation–anion interactions are analyzed on the basis of quantum chemical calculations with periodic boundary conditions; I···S chalcogen bond is discussed.

**Keywords:** 2,3-dihydrothiazolo[2,3-*b*]thiazolium salts, X-ray diffraction analysis, density functional theory, halogen bond, chalcogen bond

# СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-АРИЛ-3,6-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРОИЗОТИАЗОЛО[5,4-*b*]ПИРИДИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. В. В. Доценко<sup>1,2\*</sup>, Н. Т. Джассим<sup>1</sup>, А. З. Темердашев<sup>1</sup>,  
Н. А. Аксенов<sup>2</sup>, И. В. Аксенова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>2</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, 355009 Ставрополь, ул. Пушкина 1-А, Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в редакцию 2 октября 2022 г.

После доработки 18 октября 2022 г.

Принято к печати 3 ноября 2022 г.

Окисление 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламмония под действием ДМСО–HCl приводит к образованию ранее не описанных 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов. Строение продуктов исследовано с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Проведен предикторный анализ *in silico* с целью выявления параметров биодоступности и возможных протеиновых мишеней для полученных соединений.

**Ключевые слова:** метиленактивные тиамиды, монотиомалондиамид, окисление, ДМСО, изотиазоло[5,4-*b*]пиридины, расчетная биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010080, **EDN:** OZDEDJ

Интерес к производным изотиазола и конденсированным аналогам обусловлен их специфической реакционной способностью, биологической активностью и уникальными комплексообразующими свойствами (обзорные работы см. [1–10]). Особое место в ряду конденсированных производных занимают изотиазоло[5,4-*b*]пиридины. Последние являются структурными изоэлектронными аналогами намного более распространенных и практически востребованных тиено[2,3-*b*]пиридинов [11–17]. Однако при этом изотиазоло[5,4-*b*]пиридины существенно менее изучены. Тем не менее, в литературе имеются указания на биологическую активность производных данной гетероциклической системы. Так, соединения **1** обнаруживают антибактериальное [18], в том числе противотуберкулезное [19] действие, являются ингибиторами циклооксигеназы ЦОГ-1 и обладают анальгетическим эффектом [20, 21] (схема 1).

Структурные аналоги хинолоновых антибиотиков, изотиазолохинолины **2**, также являются ингибиторами ДНК-гиразы и топоизомеразы IV бактерий с широким спектром противомикробного действия [22–30]. Соединение **3** и ряд его структурных аналогов обладают выраженным противосудорожным действием [31]. Изотиазолопиридин **4** является сильным ингибитором гистонацетилтрансфераз с потенциальным антираковым действием [32], а изотиазоло[5,4-*b*]хинолин **5** обнаруживает свойства мощного агониста бенздиазепинового сайта рецепторов ГАМК<sub>A</sub> [33]. Недавно было показано, что изотиазолопиридины **6** являются умеренно активными модуляторами рецепторов TRPM5 [34], а соединение **7** является ингибитором киназы RIPK1 с антинекроптозным и противовоспалительным эффектом [35].

Схема 1.

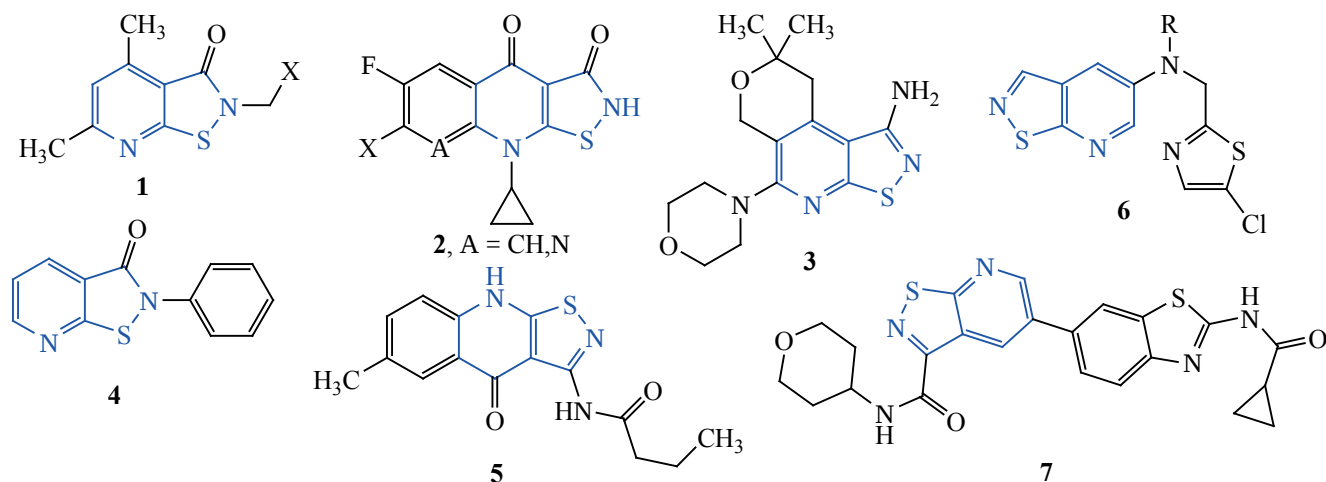
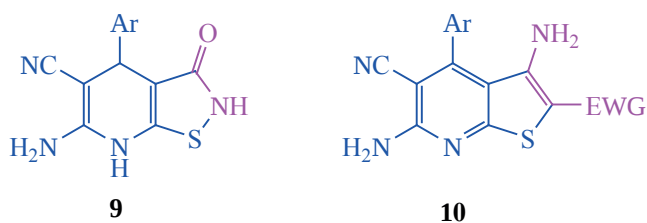


Схема 2.



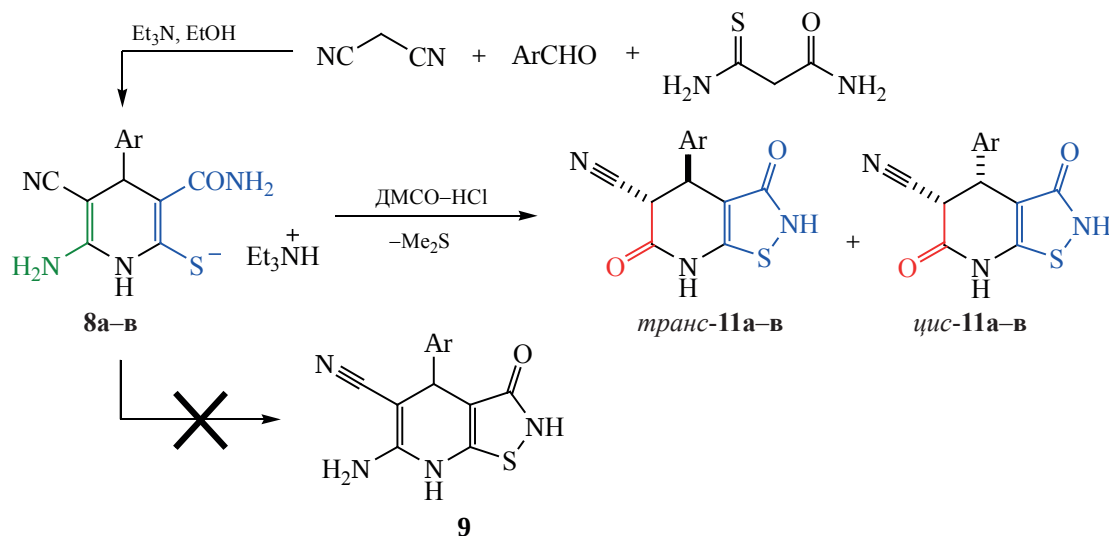
Ранее было показано, что производные изотиазоло[5,4-*b*]пиридина легко образуются при окислении 2-тиоксоникотинамидов под действием доступного окислителя, ДМСО–HCl [36]. В продолжение исследований в области окисления производных метиленактивных тиоамидов [37–39], мы решили изучить поведение доступных производных монотиомалонамида, 3-карбамоил-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламония **8** [40], в условиях окисления системой ДМСО–HCl. Ожидаемые продукты ряда 4,7-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридина **9** представляют редкий тип частично насыщенной бициклической системы, структурно близкой к биологически активным [41–46] 4-арил-3,6-диаминотиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилам **10** (схема 2).

Исходные тиолаты **8a–в** были получены по общей методике [40] взаимодействием монотиомалонамида с ароматическими альдегидами и ма-

лононитрилом в присутствии Et<sub>3</sub>N (схема 3). Установлено, что при обработке тиолатов **8** избытком 37%-ной HCl в растворе ДМСО происходит реакция с выделением диметилсульфида и образованием осадка продукта окисления.

Однако детальный анализ спектральной картины показал, что строение продуктов реакции отличается от предполагаемой структуры **9**. Так, в ИК спектрах продуктов окисления отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей N–H экзоциклической аминогруппы и сопряженной цианогруппы. Вместо этого наблюдается низкоинтенсивная полоса поглощения несопряженной цианогруппы ( $\nu$  2260–2262 см<sup>–1</sup>) и сильная полоса поглощения, указывающая на наличие карбонильной группы при 1695–1699 см<sup>–1</sup>. По совокупности данных, включая результаты двумерной ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBSC, см. Дополнительные ма-

Схема 3.



Ar = 2-тиенил (**a**), 5-метил-2-фурил (**б**), 2-фурил (**в**).

териалы), продуктам было приписано строение 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов **11a-v** (схема 3). Согласно данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, продукты реакции существуют как смесь *транс*- и *цис*-диастереомеров в соотношении от ~90:10 до ~85:15.

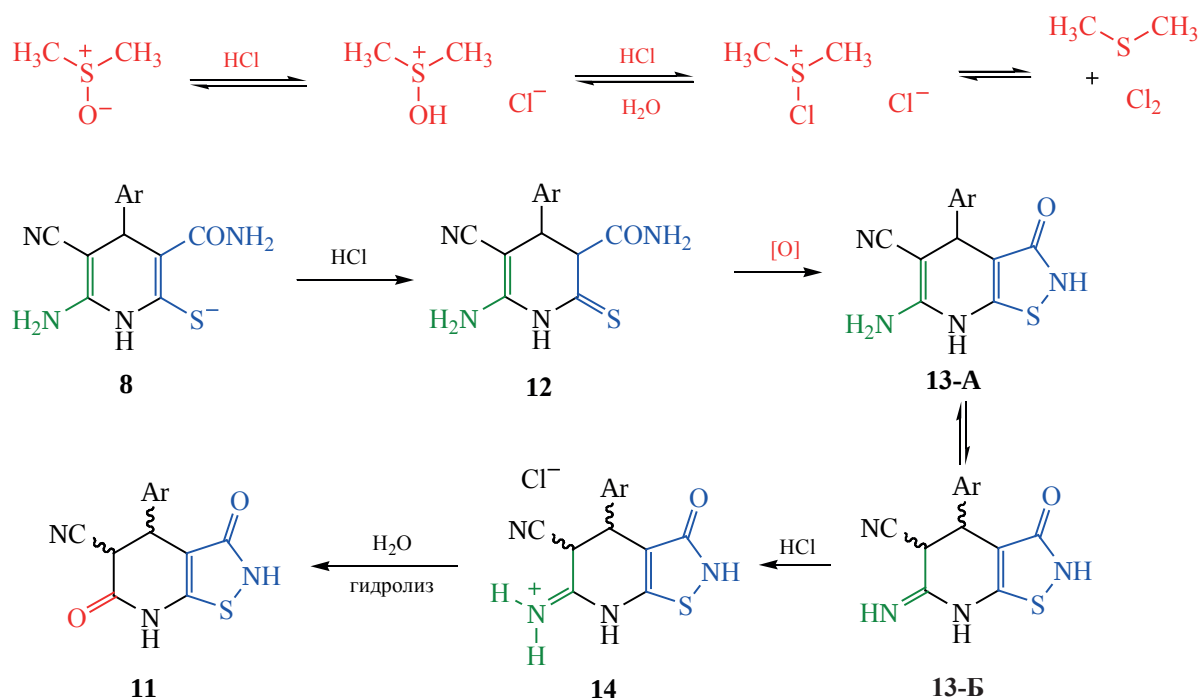
Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 4, и включает первоначальное образование 2-тиоксопиридинов **12** в кислой среде, и дальнейшее окисление последних системой ДМСО–HCl. Известно, что ДМСО способен реагировать с HCl с образованием солей окисульфония и хлордиметилсульфония [47]. Соль хлордиметилсульфония может существовать в равновесии с хлором и диметилсульфидом. 3-Карбамоил-2-тиоксопиридин **12** может быть окислен либо Cl<sub>2</sub>, либо хлоридом [Me<sub>2</sub>S–Cl]<sup>+</sup> с закрытием изотиазольного цикла. Образовавшиеся изотиазолопиридиновые интермедиаты **13** могут существовать в форме 6-амино- и 6-иминотаутомеров (**13-A** и **13-B** соответственно). Мы предполагаем, что протонированная форма иминотаутомера **14** претерпевает быстрый гидролиз в кислой среде с образованием конечных структур **11** (схема 3). Доминирование *транс*-диастереомеров предопределяется, вероятно, на стадии гидролиза, и обусла-

вляется фактором большей пространственной затрудненности *цис*-формы и термодинамическими соображениями.

Строение соединений **11** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии, в том числе и двумерной (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC), а также масс-спектрометрии высокого разрешения (см. Дополнительные материалы). В спектрах <sup>1</sup>H ЯМР соединений **11** наблюдаются два дублета (либо АВ-квартет) протонов H<sup>4</sup> и H<sup>5</sup> в области 4.50–5.12 м. д. с константами спин-спинового взаимодействия <sup>3</sup>J 6.0–8.4 Гц. В области слабого поля обнаруживаются синглеты протонов NH тетрагидропиридинового цикла (11.28–11.49 м. д.) и очень уширенный пик протона NH изотиазолонового фрагмента (11.51–11.59 м. д.). В масс-спектрах обнаруживаются пики, соответствующие аддуктам [M + H]<sup>+</sup> и [M + Na]<sup>+</sup>.

Представлялось целесообразным провести предварительное исследование *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для полученных производных изотиазолопиридина **11**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, cLogP ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å<sup>2</sup>, число акцепторов водородных свя-

Схема 4.



зей  $\leq 10$ , доноров  $\leq 5$ ] [48–50] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [51]. Рассчитаны следующие параметры:  $c\text{LogP}$  [логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой  $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$ ], растворимость ( $\log S$ ), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). *цис*- и *транс*-диастереомерные пары соединений **11** дают при расчете одинаковые значения, поэтому представленные в табл. 1 расчетные данные относятся в равной мере к любому диастереомеру.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значения  $c\text{LogP}$  не превышает 5.0, что указывает на ожидаемую хорошую абсорбцию и проницаемость [48–50]. Показатели параметров  $\log S$  и TPSA имеют пограничные значения, либо соответствующие критериям пероральной биодоступности. Соеди-

нения демонстрируют отсутствие рисков токсического воздействия. Риски, связанные с влиянием на репродуктивную систему, связаны с наличием фрагмента  $\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_{\text{sp}^3}-\text{C}(\text{O})$ . В целом, итоговые предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки (0.27–0.41). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней также использовались программные пакеты SwissADME [52], admetSAR [53], GUSAR [54, 55]. Результаты приведены в табл. 2.

Для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция, а также возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер и отсутствие мутагенного потенциала в тесте Эймса. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к III и IV классам опасности согласно критериям OECD [56]. Для обоих *транс*-диастереомеров (4*R*,5*S*)-**11a** и (4*S*,5*R*)-**11a** наиболее перспективного соединения **11a** были спрогнозированы вероятные протеиновые мишени с использованием протокола

**Таблица 1.** Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **11a–в**, спрогнозированные с помощью ресурса OSIRIS Property Explorer

| Соединение | Риск токсичности <sup>a</sup> |   |   |   | Физико-химические параметры |       |     |       |               |            |
|------------|-------------------------------|---|---|---|-----------------------------|-------|-----|-------|---------------|------------|
|            | A                             | B | C | D | cLogP                       | logS  | MW  | TPSA  | drug likeness | drug Score |
| <b>11a</b> | –                             | – | – | + | 1.04                        | –4.13 | 277 | 135.5 | 0.64          | 0.41       |
| <b>11б</b> | –                             | – | – | + | 0.76                        | –4.17 | 275 | 120.4 | –2.01         | 0.27       |
| <b>11в</b> | –                             | – | – | + | 0.36                        | –3.8  | 261 | 120.4 | –1.04         | 0.32       |

<sup>a</sup> Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

**Таблица 2.** Расчетные параметры ADMET для соединений **11a–в**

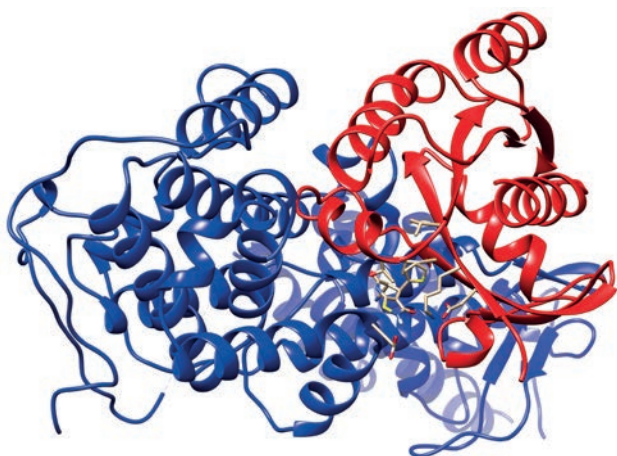
| Соединение | Проникновение через ГЭБ <sup>a</sup> | Гастроинтестинальная абсорбция <sup>a</sup> | Тест Эймса <sup>a</sup> | Острая токсичность (крысы), LD <sub>50</sub> , log <sub>10</sub> (mmol/kg)/mg/kg |                 |                   |                 |
|------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
|            |                                      |                                             |                         | IP <sup>b</sup>                                                                  | IV <sup>b</sup> | Oral <sup>b</sup> | SC <sup>b</sup> |
| <b>11a</b> | +                                    | +0.8604                                     | –0.8604                 | 0.344                                                                            | 0.306           | –0.040            | 0.318           |
|            | 0.8604                               | 0.8604                                      | 0.8604                  | 612.0                                                                            | 516.6           | 253.0             | 577.0           |
| <b>11б</b> | +                                    | +                                           | –                       | –0.194                                                                           | –0.341          | 0.001             | 0.171           |
|            | 0.6888                               | 0.9839                                      | 0.6606                  | 176.1                                                                            | 125.5           | 275.9             | 408.3           |
| <b>11в</b> | +                                    | +                                           | –                       | –0.187                                                                           | –0.057          | 0.029             | 0.095           |
|            | 0.7723                               | 0.9723                                      | 0.6834                  | 169.7                                                                            | 228.9           | 279.4             | 325.3           |

<sup>a</sup> Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта.

<sup>b</sup> IP – внутрибрюшинный способ введения; IV – внутривенный путь введения; Oral – пероральный путь введения; SC – подкожный путь введения.

протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [57] на базе веб-сервера GalaxyWeb [58, 59]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S3 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по диастереомерам (4R,5S)-**11a** и (4S,5R)-**11a** для 25 комплексов мишень–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S3, для обоих диастереомеров

прогнозируются в целом одинаковый пул мишеней, но различные значения скоринг-функций в диапазоне –11.6÷–16.5 ккал/моль. Общими мишенями для обоих лигандов с минимальными значениями  $\Delta G_{\text{bind}}$  являются протоонкогенный протеин GTPase HRas (PDB ID 4ury,  $\Delta G_{\text{bind}} = -15.7 \div -16.5$  ккал/моль), протеин DDB1 (PDB ID 6h0g,  $\Delta G_{\text{bind}} = -15.3 \div -16.3$  ккал/моль) и альдокеторедуктаза AKR1C3 (PDB ID A 4fal\_A,  $\Delta G_{\text{bind}} = -15.7 \div -15.8$  ккал/моль). Таким образом, *транс*-диастереомеры **11a** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения/терапии аллергических заболеваний и онкозаболеваний. Молекулярная графика для результатов докинга одного из протеин-лигандных комплексов визуализирована средствами программного комплекса UCSF Chimera [60, 61] и представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса для диастереомера (4R,5S)-**11a** и протеина GTPase HRas (PDB ID 4ury).

Таким образом, нами установлено, что 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты триэтиламмония под действием мягкого окислителя ДМСО–HCl дают аномальные продукты tandemной реакции окисления/гидролиза, 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы. Синтез данных соединений является, насколько нам известно, первым примером, демонстрирующим получение частично гидрированной 2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы. Результаты расчета параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности, а также молекулярный докинг в отношении широкого спектра возможных мишеней указывает на перспективность поиска биологически активных соединений в данном ряду. Возможности и ограничения нового подхода, а также спектр биологической активности продуктов составят предмет дальнейшего изучения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 ( $^1\text{H}$ ), 100.63 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] в растворе ДМСО- $d_6$ , в качестве стандарта

использовали остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры (HRMS) были зарегистрированы с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Bruker MaXis Impact, оснащенного источником электрораспылительной ионизации в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на источнике ионизации – 3.5 кВ, скорость потока газа-осушителя – 8 л/мин, давление газа-распылителя – 2 бара, температура источника ионизации – 250 градусов, диапазон сканирования масс ( $m/z$ ) – 50–1000, скорость сканирования – 3 Гц. Обработка данных производилась с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.1. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон–петролейный эфир (3:5), проявитель – пары иода, УФ детектор.

**Общая методика синтеза 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы **11a–в**.** К раствору соответствующего 3-карбамоилпиридин-2-тиолата **8a–в** (0.8 ммоль) в 1.0 мл ДМСО по каплям при перемешивании добавляли избыток (0.3 мл) 37%-ной соляной кислоты (наблюдается выделение  $\text{Me}_2\text{S}$  и образование осадка). Смесь перемешивали 15 мин, разбавляли 6–7 мл этанола и оставляли на 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили при 60°C.

**3,6-Диоксо-4-(2-тиенил)-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (**11a**).** Выход 63%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3639 ср, 3481 ср (N–H), 2260 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1695 с. ш ( $\text{C}=\text{O}$ ). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~1:9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: *транс*-изомер, 4.79 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^3J$  6.6 Гц), 5.12 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J$  6.6 Гц), 6.96–7.01 м (2H, 2-тиенил), 7.42–7.43 м (1H, 2-тиенил), 11.40 с (1H,  $\text{N}^7\text{H}$ ), 11.59 уш. с (1H,  $\text{N}^2\text{H}$ ); *цис*-изомер, 4.54 д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $^3J$  6.0 Гц), 4.85 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J$  6.0 Гц), 11.49 с (1H,  $\text{N}^7\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: *транс*-изомер, 33.9 ( $\text{C}^4$ ), 41.9 ( $\text{C}^5$ ), 105.4 ( $\text{C}^{3a}$ ), 115.8 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 125.9 ( $\text{C}^5$  тиенил), 126.1 ( $\text{C}^3$  тиенил), 127.3 ( $\text{C}^4$  тиенил), 140.5 ( $\text{C}^2$  тиенил), 156.7 ( $\text{C}^{7a}$ ), 161.6 ( $\text{C}^6=\text{O}$ ), 163.8 ( $\text{C}^2=\text{O}$ ); *цис*-изомер, 35.6 ( $\text{C}^4$ ), 40.4 ( $\text{C}^5$ ), 103.7 ( $\text{C}^{3a}$ ), 116.3 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 125.7 ( $\text{C}^5$  тиенил), 126.1 ( $\text{C}^3$  тиенил), 127.2 ( $\text{C}^4$

тиенил), 141.2 ( $C^2$  тиенил), 156.7 ( $C^{7a}$ ), 160.9 ( $C^6=O$ ), 164.7 ( $C^2=O$ ). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF),  $m/z$ : 278.0061 [ $M + H$ ] $^+$ , 299.9882 [ $M + Na$ ] $^+$ .

**4-(5-Метил-2-фурил)-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (116).** Выход 71%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3558 ш, ср, 3456 ш, ср (N–H), 2260 сл ( $C\equiv N$ ), 1699 с ( $C=O$ ). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~15:85. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: *транс*-изомер, 2.15 с (3H, Me), 4.50 д (1H,  $H^4$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 5.02 д (1H,  $H^5$ ,  $^3J$  7.0 Гц), 5.97–5.98 м (1H, H Ar), 6.10–6.11 м (1H, H Ar), 11.28 с (1H,  $N^7H$ ), 11.51 уш. с (1H,  $N^2H$ ); *цис*-изомер, 4.59 АВ-система (2H,  $H^4$ ,  $H^5$   $^3J$  8.1 Гц), 11.37 с (1H,  $N^7H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  DEPTQ,  $\delta_C$ , м. д.: *транс*-изомер, 13.38\* (Me), 32.7\* ( $C^4$ ), 39.6\* ( $C^5$ ), 102.6 ( $C^{3a}$ ), 106.7\* (CH Ar), 108.5\* (CH Ar), 115.7 ( $C\equiv N$ ), 148.9 (C Ar), 151.8 (C Ar), 157.2 ( $C^{7a}$ ), 161.8 ( $C^6=O$ ), 163.9 ( $C^2=O$ ); *цис*-изомер, 13.42\* (Me), 34.5\* ( $C^4$ ), 39.0\* ( $C^5$ ), 108.8\* (CH Ar), 116.4 ( $C\equiv N$ ), 148.3 (C Ar), 151.5 (C Ar), 161.2 ( $C^6=O$ ), 164.3 ( $C^2=O$ ). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF),  $m/z$ : 276.0442 [ $M + H$ ] $^+$ , 298.0263 [ $M + Na$ ] $^+$ . Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противofазе.

**3,6-Диоксо-4-(2-фурил)-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (11в).** Выход 41%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3647 ср, 3483 ш, ср (N–H), 2262 сл ( $C\equiv N$ ), 1699 с ( $C=O$ ). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~1:9. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: *транс*-изомер, 4.60 д (1H,  $H^4$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 5.06 д (1H,  $H^5$ ,  $^3J$  7.1 Гц), 6.27–6.28 м (1H,  $H^3$  2-фурил), 6.38–6.39 м (1H,  $H^4$  2-фурил), 7.58–7.59 м (1H,  $H^5$  2-фурил), 11.29 с (1H,  $N^7H$ ), 11.53 уш. с (1H,  $N^2H$ ); *цис*-изомер, 4.48 АВ-система (2H,  $H^4$ ,  $H^5$   $^3J$  8.4 Гц), 7.60–7.61 м (1H,  $H^5$  2-фурил), 11.37 с (1H,  $N^7H$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  DEPTQ,  $\delta_C$ , м. д.: *транс*-изомер 32.6\* ( $C^4$ ), 39.4\* ( $C^5$ ), 102.3 ( $C^{3a}$ ), 107.8\* ( $C^3H$  2-фурил), 110.6\* ( $C^4H$  2-фурил), 115.6 ( $C\equiv N$ ), 143.4\* ( $C^5H$  2-фурил), 150.7 ( $C^2$  2-фурил), 157.2 ( $C^{7a}$ ), 161.8 ( $C^6=O$ ), 163.9 ( $C^2=O$ ); *цис*-изомер, 34.5\* ( $C^4$ ), 108.0\* (CH 2-фурил), 116.3 ( $C\equiv N$ ), 143.0\* ( $C^5H$  2-фурил), 161.2 ( $C^6=O$ ). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF),  $m/z$ : 262.0294 [ $M + H$ ] $^+$ , 284.0113 [ $M + Na$ ] $^+$ .

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Наурас Т. Джассим, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-9538>

Темердашев Азамат Зауалевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8048-4740>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края (проекта № 19-43-230007 р\_а), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010080 для авторизованных пользователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабердин Р.В., Поткин В.И. // Усп. хим. 2002. Т. 71. № 8. С. 764; Kaberdin R.V., Potkin V.I. // Russ. Chem. Rev. 2002. Vol. 71. N 8. P. 673. doi 10.1070/RC2002v071n08ABEH000738
2. Taubert K., Kraus S., Schulze B. // Sulfur Rep. 2002. Vol. 23. N 1. P. 79. doi 10.1080/01961770208047968
3. Siegemund A., Taubert K., Schulze B. // Sulfur Rep. 2002. Vol. 23. N 3. P. 279. doi 10.1080/01961770208050161

4. Elgazwy A.S.S.H. // Tetrahedron. 2003. Vol. 59. P. 7445. doi 10.1016/S0040-4020(03)01070-6
5. Chakroborty S., Bhanja C., Jena S.A. // Heterocycl. Commun. 2013. Vol. 19. P. 79. doi 10.1515/hc-2013-0017
6. Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N. // Coord. Chem. Rev. 2016. Vol. 308. P. 32. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.003
7. De Oliveira Silva A., McQuade J., Szostak M. // Adv. Synth. Cat. 2019. Vol. 361. N 13. P. 3050. doi 10.1002/adsc.201900072
8. Silva V., Silva C., Soares P., Garrido E.M., Borges F., Garrido J. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 4. P. 991. doi 10.3390/molecules25040991
9. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
10. Potkin V.I., Kletskov A.V., Zubkov F.I. // Compr. Heterocycl. Chem. IV. 2022. Vol. 4. P. 482. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X
11. Bakhite E.A.-G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
12. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
13. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
14. El-Sayed H.A. // J. Iran. Chem. Soc. 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
15. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Дашиян Ш.Ш. // Хим. Журн. Арм. 2017. Т. 70. № 1–2. С. 179.
16. Sajadikhah S.S., Marandi G. // ХГС. 2019. Т. 55. № 12. С. 1171; Sajadikhah S.S., Marandi G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 12. P. 1171. doi 10.1007/s10593-019-02596-1
17. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
18. Świątek P., Strzelecka M. // Adv. Clin. Exp. Med. 2019. Vol. 28. N 7. P. 967. doi 10.17219/acem/99310
19. Malinka W., Świątek P., Śliwińska M., Szponar B., Gamian A., Karczmarzyk Z., Fruziński A. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. N 17. P. 5282. doi 10.1016/j.bmc.2013.06.027
20. Świątek P., Strzelecka M., Urniaz R., Gębczak K., Gębarowski T., Gąsiorowski K., Malinka W. // Bioorg. Med. Chem. 2017. Vol. 25. N 1. P. 316. doi 10.1016/j.bmc.2016.10.036
21. Malinka W., Świątek P., Filipek B., Sapa J., Jezierska A., Koll A. // Il Farmaco. 2005. Vol. 60. N 11–12. P. 961. doi 10.1016/j.farmac.2005.08.005
22. Wang Q., Lucien E., Hashimoto A., Pais G.C.G., Nelson D.M., Song Y., Thanassi J.A., Marlор C.W., Thoma C.L., Cheng J., Podos S.D., Ou Y., Deshpande M., Pucci M.J., Buechter D.D., Bradbury B.J., Wiles J.A. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. N 2. P. 199. doi 10.1021/jm060844e
23. Kim H.Y., Wiles J.A., Wang Q., Pais G.C.G., Lucien E., Hashimoto A., Nelson D.M., Thanassi J.A., Podos S.D., Deshpande M., Pucci M.J., Bradbury B.J. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 9. P. 3268. doi 10.1021/jm101604v
24. Hashimoto A., Pais G.C.G., Wang Q., Lucien E., Incarvito C.D., Deshpande M., Bradbury B.J., Wiles J.A. // Org. Process Res. Dev. 2007. Vol. 11. N 3. P. 389. doi 10.1021/op700014t
25. Molina-Torres C.A., Barba-Marines A., Valles-Guerra O., Ocampo-Candiani J., Cavazos-Rocha N., Pucci M.J., Castro-Garza J., Vera-Cabrera L. // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2014. Vol. 13. Paper 13. doi 10.1186/1476-0711-13-13
26. Molina-Torres C.A., Ocampo-Candiani J., Rendón A., Pucci M.J., Vera-Cabrera L. // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. N 5. P. 2188. doi 10.1128/AAC.01603-09.
27. Vera-Cabrera L., Campos-Rivera M.P., Escalante-Fuentes W.G., Pucci M.J., Ocampo-Candiani J., Welsh O. // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. N 5. P. 2191. doi 10.1128/AAC.01520-09
28. Pucci M.J., Ackerman M., Thanassi J.A., Shoen C.M., Cynamon M.H. // Antimicrob. Agents Chemother. 2010. Vol. 54. N 8. P. 3478. doi 10.1128/AAC.00287-10
29. Pucci M.J., Podos S.D., Thanassi J.A., Leggio M.J., Bradbury B.J., Deshpande M. // Antimicrob. Agents Chemother. 2011. Vol. 55. N 6. P. 2860. doi 10.1128/AAC.01666-10
30. Podos S.D., Thanassi J.A., Leggio M., Pucci M.J. // Antimicrob. Agents Chemother. 2012. Vol. 56. N 7. P. 3812. doi 10.1128/AAC.00092-12
31. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм. ж. 2002. Т. 36. № 9. С. 8; Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Paronikyan R.G. // Pharm. Chem. J. 2002. Vol. 36. N 9. P. 465. doi 10.1023/A:1021836504036
32. Gorsuch S., Bavetsias V., Rowlands M.G., Aherne G.W., Workman P., Jarman M., McDonald E. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 2. P. 467. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.079
33. Nilsson J., Nielsen E.Ø., Liljefors T., Nielsen M., Sterner O. // Bioorg. Chem. 2012. Vol. 40. P. 125. doi 10.1016/j.bioorg.2011.10.001

34. Barilli A., Aldegheri L., Bianchi F., Brault L., Brodbeck D., Castelletti L., Feriani A., Lingard I., Myers R., Nola S., Piccoli L., Pompilio D., Raveglia L.F., Salvagno C., Tassini S., Virginio C., Sabat M. // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. N 9. P. 5931. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c00065
35. Hao Y., Yang C., Shu C., Li Z., Xia K., Wu S., Ma H., Tian S., Ji Y., Li J., He S., Zhang X. // *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 129. Article 106051. doi 10.1016/j.bioorg.2022.106051
36. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // *ХГС.* 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
37. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // *ХГС.* 2014. Т. 50. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
38. Дахно П.Г., Жиляев Д.М., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Лиховид Н.Г. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. № 9. С. 1421; Dakhno P.G., Zhilyaev D.M., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Krapivin G.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Likhovid N.G. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1667. doi 10.1134/S1070363222090080
39. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
40. Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н. // *ХГС.* 1996. № 10. С. 1376; Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Nesterov V.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1996. Vol. 32. N 10. P. 1182. doi 10.1007/BF01169231
41. May B.C.H., Zorn J.A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A.C., Legname G., Prusiner S.B., Cohen F.E. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. N 1. P. 65. doi 10.1021/jm061045z
42. Fugel W., Oberholzer A.E., Gschloessl B., Dzikowski R., Pressburger N., Preu L., Pearl L.H., Baratte B., Ratin M., Okun I., Doerig C., Kruggel S., Lemcke T., Meijer L., Kunick C. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. N 1. P. 264. doi 10.1021/jm301575
43. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 4. С. 599; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
44. Nkomba G., Terre'Blanche G., Janse van Rensburg H.D., Legoabe L.J. // *Med. Chem. Res.* 2022. Vol. 31. P. 1277. doi 10.1007/s00044-022-02908-9
45. Moolman C., van der Sluis R., Beteck R.M., Legoabe L.J. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 112. Article 104839. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104839
46. Schweda S.I., Alder A., Gilberger T., Kunick C. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. N 14. P. 3187. doi 10.3390/molecules25143187
47. Madesclaire M. // *Tetrahedron.* 1988. Vol. 44. N 21. P. 6537. doi 10.1016/S0040-4020(01)90096-1
48. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
49. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
50. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Supplement. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
51. Sander T. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
52. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
53. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
54. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Informatics.* 2011. Vol. 30. N 2-3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
55. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
56. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
57. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
58. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
59. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucl. Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
60. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
61. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

## Synthesis and Structure of 4-Aryl-3,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroisothiazolo[5,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles

V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, N. T. Jassim<sup>a</sup>, A. Z. Temerdashev<sup>a</sup>, N. A. Aksenov<sup>b</sup>, and I. V. Aksenova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

<sup>b</sup> *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

\**e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru*

Received October 2, 2022; revised October 18, 2022; accepted November 3, 2022

Oxidation of triethylammonium 6-amino-4-aryl-3-carbamoyl-5-cyano-1,4-dihydropyridine-2-thiolates with DMSO–HCl system leads to the formation of novel 4-aryl-3,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroisothiazolo[5,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles. Structure of the obtained compounds was studied using two-dimensional NMR spectroscopy and HRMS methods. An *in silico* predictive analysis was carried out to identify bioavailability parameters and possible protein targets for the obtained compounds.

**Keywords:** active methylene thioamides, monothiomalondiamide, oxidation, DMSO, isothiazolo[5,4-*b*]pyridines, calculated biological activity

# ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА В ПРИСУТСТВИИ ЗАМЕЩЕННЫХ СОЛЕЙ АКРИДИНА

© 2023 г. А. В. Долганов<sup>1\*</sup>, Л. А. Климаева<sup>1</sup>, Е. В. Окина<sup>1</sup>, А. В. Князев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва,  
Большевикская ул. 68, Саранск, 430005 Россия

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского,  
Нижний Новгород, 603022 Россия  
\*e-mail: dolganov\_sasha@mail.ru

Поступило в редакцию 23 августа 2022 г.

После доработки 22 сентября 2022 г.

Принято к печати 2 октября 2022 г.

Исследованы фотокаталитические свойства новых представителей семейства безметалльных катализаторов в реакции получения молекулярного водорода – 10-гидро-9-фенилакридина, 10-метил-9-фенилакридинийхлорида и 10-фенил-9-фенилакридинийхлорида – в присутствии различных по силе кислот ( $\text{HClO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) и восстановителей ( $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Br}$ ,  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{I}$ ). Выявлено, что сила кислот ( $\text{pK}_a$ ) и природа восстановителя ( $E_0$ ) значительно влияют на эффективность протекающего процесса (TOF). Показано, что количество образования молекулярного водорода достигает максимального значения в комбинации кислота с минимальным значением  $\text{pK}_a$  и  $E_0$ :  $\text{HClO}_4$  и  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{I}$ . Проанализировано влияние природы заместителей у атома азота в 9-фенилакридине на эффективность процесса получения молекулярного водорода. Показано, что лимитирующей стадией процесса, является стадия протонирования образовавшегося радикала.

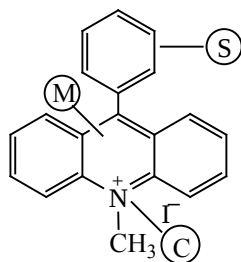
**Ключевые слова:** фотокатализ, соли акридина, молекулярный водород, фотокаталитические свойства

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010092, **EDN:** OZLORD

В последнее время фотокатализаторы рассматриваются как одни из наиболее перспективных способов перехода на возобновляемые источники энергии, что поспособствует решению проблем, связанных с экологией и охраной окружающей среды [1–3]. Наряду с фотопреобразователями и фотоэлектрохимическими элементами, устройства на основе фотокаталитических систем позволяют эффективно использовать солнечное излучение в электрическую энергию или энергию образования химических связей различных соединений, например, в процессе окисления органических веществ, связывание углекислого газа, выделения водорода из растворов органических веществ, и во многих других процессах.

Многие ранее изученные фотокаталитические системы представляют собой комплексы переходных металлов, и, зачастую, окислительно-восстановительные процессы реализуются за счет протекания серии одноэлектронных механизмов [4]. Однако, поскольку реакция восстановления водорода представляет собой двухэлектронный перенос, металлокомплексные системы подвержены определенным энергетическим затруднениям. Для решения этих задач были созданы многокомпонентные системы, в которых объединены несколько компонентов катализатора. В качестве примера можно привести хорошо изученные неорганические фотокатализаторы, состоящие из сенсibilизатора на основе кобальта и полипири-

Схема 1.



динового фрагмента в качестве лиганда в присутствии избытка аскорбат-аниона в качестве донора электронов [5, 6]. Позже были исследованы подобные системы, но уже на основе иридия, причем бипиридиновые лиганды, применяемые в сенситизаторах на основе кобальта, были заменены на 2-фенилпиридиновые фрагменты – это позволяет активно функционализировать и преобразовывать свойства фотокатализатора [7–10]. Таким образом, замена металлоцентра и лигандного окружения позволила увеличить квантовый выход водорода в десятки раз. В последующем подобные комплексы являлись эталонными для изучения фотокатализаторов уже на основе золота и др. [10–17]. Тем не менее, наибольшее затруднение в реализации подобных систем заключается в высокой стоимости используемых металлов, следовательно, ключевой задачей данных разработок является их замена на более дешевые и синтетические аналоги.

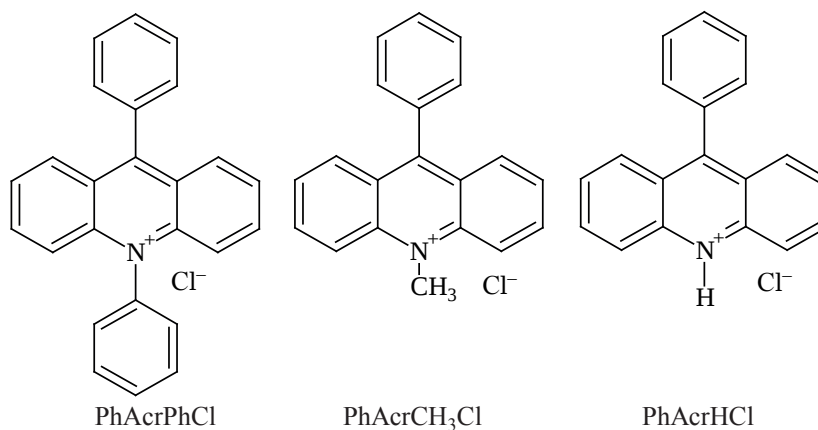
Как было обозначено выше, фотокатализаторы, описываемые в последние годы, представляют собой многокомпонентные системы, состоящие из самого катализатора (C), фотосенсибилизатора (S), донора (D) и медиатора (M) для переноса электронов [4]. Однако у таких систем имеется ряд недостатков [4], основным из которых является необходимость многократной реализации бимолекулярных реакций, что существенно понижает потенциал для их дальнейшего использования. Одним из предложенных решений данной проблемы было создание молекулярных платформ, в которых компоненты фотокаталитических систем объединены в одну молекулу [15–18]. Одной из таких платформ, которая показала обнадеживающие результаты в процессе фотокаталитического полу-

чения молекулярного водорода, выступает молекула 10-метил-9-фенилакридинийиодида (PhAcrl) (схема 1) [19, 20]. В представленной статье приводятся данные по расширению функционала платформы на основе 9-фенилакридина, а также, с целью выявления ключевых особенностей, влияющих на процесс образования молекулярного водорода, исследованы различные комбинации кислот с различными значениями  $pK_a$  и восстановителей, одинаковой природы, но различной силы ( $E_0$ ).

Как было показано ранее, подбор восстановителя и источника протонов в фотохимическом процессе получения молекулярного водорода является крайне важным параметром, который часто и определяет «бутылочное горлышко» процесса [19, 20]. Например, использование в качестве внешних восстановителей, часто используемых аминов и родственных соединений при использовании сильных кислот (наши условия) крайне затруднительно в силу их протонирования и, как следствие, потери восстановительных свойств. В этой связи, для создания эффективной фотокаталитической системы для генерирования молекулярного водорода на основе солей акридина, крайне важно подобрать оптимальные комбинации кислота–восстановитель и выявить ключевые факторы, влияющие на данный процесс. В качестве объектов для исследования фотокаталитического получения молекулярного водорода была выбрана молекулярная платформа на основе 10-фенил-9-фенилакридинийхлорида (PhAcrlPhCl), 10-метил-9-фенилакридинийхлорида (PhAcrlCH<sub>3</sub>Cl) и 10-гидро-9-фенилакридинийхлорида (PhAcrlHCl) (схема 2), отличающихся между собой природой заместителей у атома азота, а также различные по силе кислоты {HClO<sub>4</sub> [ $pK_a$ (CH<sub>3</sub>CN) 2.1], CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H [ $pK_a$ (CH<sub>3</sub>CN) 8.7], CF<sub>3</sub>COOH [ $pK_a$ (CH<sub>3</sub>CN) 10.6]} и восстановители {[Bu<sub>4</sub>N]Cl ( $E_0$  1.3595 В), [Bu<sub>4</sub>N]Br ( $E_0$  1.087 В), [Bu<sub>4</sub>N]I ( $E_0$  0.535 В)}.

Качественный и количественный состав газовых смесей, получаемых после проведения фотокаталитического процесса, изучали с использованием газохроматографического анализа. Контрольные эксперименты, проведенные без добавок к смеси кислот и восстановителя катализаторов, по данным газохроматографического анализа, показали отсутствие в газовой смеси молекулярного водорода. Следовательно, в отсутствие ка-

Схема 2.



тализаторов процесс образования молекулярного водорода не происходит.

Результаты, полученные в ходе выполнения экспериментов, представлены в табл. 1. Из данных таблицы видно, что наибольший выход молекулярного водорода во всех случаях наблюдается при использовании кислоты с наименьшим значением  $pK_a$  ( $\text{HClO}_4$ ), затем следует  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ , и минимальный выход достигается в случае  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Полученные данные хорошо согласуются с ранее описанными, в которых показано, что ключевой

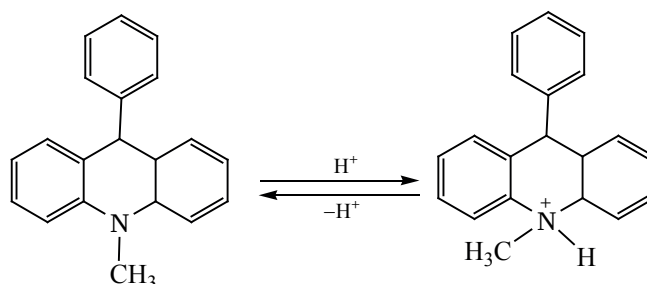
(лимитирующей) стадией протекания электрокаталитического процесса образования молекулярного водорода в присутствии  $\text{PhAcrCH}_3\text{Cl}$  является стадия протонирования атома азота (схема 3) [19, 20] с последующим вовлечением образовавшегося катион-радикала в каталитический процесс. Следовательно, чем сильнее равновесие смещено в сторону образования катион-радикала, тем эффективнее протекает каталитический процесс. Исходя из этого, становится понятно, что чем меньше значение  $pK_a$  кислоты, тем сильнее рав-

**Таблица 1.** Количество водорода и значения TOF, полученные при использовании восстановителей в присутствии различных кислот и восстановителей после облучения в течение 1 ч<sup>a</sup>

| Кислота                          | $n(\text{H}_2)$ , моль (TOF, ч <sup>-1</sup> )  |                                               |                                 |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
|                                  | $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$                | $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Br}$              | $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{I}$ |
| <b>PhAcrCH<sub>3</sub>Cl</b>     |                                                 |                                               |                                 |
| $\text{HClO}_4$                  | $5.4 \times 10^{-9}$ ( $5.4 \times 10^{-3}$ )   | $4.7 \times 10^{-8}$ ( $4.7 \times 10^{-2}$ ) | $6.1 \times 10^{-5}$ (61)       |
| $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ | $1.1 \times 10^{-9}$ ( $1.1 \times 10^{-3}$ )   | $4.2 \times 10^{-8}$ ( $4.2 \times 10^{-2}$ ) | $2.2 \times 10^{-5}$ (23)       |
| $\text{CF}_3\text{COOH}$         | —                                               | $1.9 \times 10^{-8}$ ( $1.9 \times 10^{-2}$ ) | $1.6 \times 10^{-5}$ (18)       |
| <b>PhAcrHCl</b>                  |                                                 |                                               |                                 |
| $\text{HClO}_4$                  | $5.2 \times 10^{-9}$ ( $5.2 \times 10^{-3}$ )   | $7.8 \times 10^{-8}$ ( $7.8 \times 10^{-2}$ ) | $5.9 \times 10^{-5}$ (49)       |
| $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ | $1.07 \times 10^{-9}$ ( $1.07 \times 10^{-3}$ ) | $3.1 \times 10^{-8}$ ( $3.1 \times 10^{-2}$ ) | $1.20 \times 10^{-5}$ (12)      |
| $\text{CF}_3\text{COOH}$         | —                                               | $1.8 \times 10^{-8}$ ( $1.8 \times 10^{-2}$ ) | $8.9 \times 10^{-6}$ (8.9)      |
| <b>PhAcrPhCl</b>                 |                                                 |                                               |                                 |
| $\text{HClO}_4$                  | $3.5 \times 10^{-9}$ ( $3.5 \times 10^{-3}$ )   | $6.0 \times 10^{-8}$ ( $6.0 \times 10^{-2}$ ) | $3.3 \times 10^{-5}$ (36)       |
| $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ | $1.13 \times 10^{-9}$ ( $1.13 \times 10^{-3}$ ) | $1.2 \times 10^{-8}$ ( $1.2 \times 10^{-2}$ ) | $1.22 \times 10^{-5}$ (12.2)    |
| $\text{CF}_3\text{COOH}$         | —                                               | $1.1 \times 10^{-8}$ ( $1.1 \times 10^{-2}$ ) | $1.20 \times 10^{-5}$ (12)      |

<sup>a</sup> Концентрация катализатора –  $10^{-6}$  моль/л, кислоты –  $5 \times 10^{-4}$  моль/л, восстановителя –  $5 \times 10^{-3}$  моль/л. Растворитель – ацетонитрил.

Схема 3.



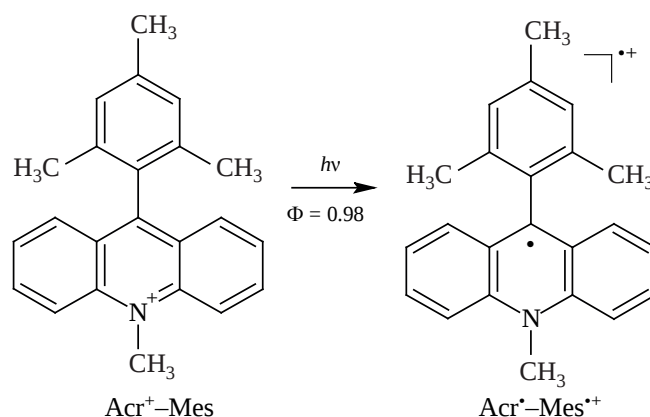
новесие смещено в сторону образования катион-радикала.

Из представленных данных видно, что количество образовавшегося молекулярного водорода или значения TOF сильно зависят от природы используемого катализатора, а точнее от природы заместителя у атома азота. Важно отметить, что все полученные значения TOF при использовании комбинации хлорная кислота–[Bu<sub>4</sub>N]I значительно превосходят аналогичные значения для электрокаталитического получения молекулярного водорода в присутствии PhAcrCH<sub>3</sub>I и хлорной кислоты (TOF 1.13 ч<sup>-1</sup>) [20]. Так, максимальный выход наблюдается при использовании в качестве катализатора в присутствии хлорной кислоты PhAcrCH<sub>3</sub>Cl, затем PhAcrHCl и минимальный выход наблюдается в случае PhAcrPhCl. Причем, интересно отметить, что значения TOF при переходе от PhAcrCH<sub>3</sub>Cl к PhAcrPhCl снижаются практически в 1.7 раза, что, вероятно, связано с различной основностью атома азота в катализаторах, и, как следствие, снижением образования протонированной формы за счет кислотно-основного взаимодействия между используемой кислотой и катализатором. Полученные данные хорошо согласуются с электромерными эффектами заместителей. Так, метильная группа обладает сильным +I-эффектом, что приводит к увеличению электронной плотности на атоме азота и, как следствие, возрастанию его основных свойств. Атом водорода, как сигма-донор, намного слабее, чем метильная группа, что и приводит к заметно меньшим выходам образования молекулярного водорода. Фенильный заместитель, за счет мезомерного эффекта, стягивает электронную плотность от атома азота на кольцо,

что приводит к понижению его основных свойств и, как следствие, и низкому выходу молекулярного водорода. Исходя из полученных данных можно предположить, что природа заместителя у атома азота и сила используемой кислоты являются, как и в случае электрокаталитического процесса получения молекулярного водорода в присутствии солей акридина, ключевыми факторами для протекания реакции с максимальной эффективностью.

Как следует из табличных данных, во всех случаях максимальное количество молекулярного водорода наблюдается при использовании в качестве восстановителя [Bu<sub>4</sub>N]I, что вполне закономерно, поскольку восстановительные свойства зависят от стандартного электродного потенциала пары: чем он меньше, тем более ярко выражены восстановительные свойства. Известно, что значения электродных потенциалов галогенид-ионов уменьшаются в ряду: хлорид-ион → бромид-ион → иодид-ион, что хорошо согласуется с экспериментальными данными. Интересно отметить, что в случае использования [Bu<sub>4</sub>N]Cl в комбинации с трифторуксусной кислотой во всех случаях образования молекулярного не наблюдается, что, вероятно, связано с невысокой скоростью протонирования катализатора и, как следствие, незначительной концентрацией катион-радикала. Известно, что процесс прямого внутримолекулярного переноса электрона при фотовозбуждении производных акридина от заместителя на катионный центр составляет 3.6·10<sup>11</sup> с<sup>-1</sup>, а обратный перенос электрона протекает со скоростью порядка 10<sup>7</sup>–10<sup>8</sup> с<sup>-1</sup>. В то время как процесс протонирования радикала в случае каталитического процесса, представленного на схеме 4, протекает со скоростью диффузи-

Схема 4.



онного контроля  $10^8$ , процесс же восстановления возбужденной молекулы катиона протекает со скоростью  $2.4 \times 10^{11} \text{ с}^{-1}$  [21].

Следовательно, для конструирования эффективной фотокаталитической системы для получения молекулярного водорода в присутствии солей акридина необходим тонкий баланс между основностью каталитического центра, природой используемого источника протонов и внешнего восстановителя.

Таким образом, нами исследованы электрокаталитические свойства новых представителей семейства безметалльных фотокатализаторов в реакции получения молекулярного водорода. Важно отметить, что полученные значения TOF для описанных фотокаталитических систем значительно превосходят аналогичные значения, полученные для электрокаталитического процесса получения молекулярного водорода в присутствии тех же катализаторов. Одним из ключевых факторов столь большой разницы в эффективности процесса между фотокаталитическим и электрохимическим режимом является то, что в электрохимическом способе получения молекулярного водорода концентрация каталитически активных частиц сильно зависит от площади используемого рабочего электрода, тогда как протекание реакции в фотокаталитическом режиме позволяет вводить в реакции все количество катализатора. Уникальная структура катализатора открывает широкие возможности для

создания катализатора с требуемыми (заданными) параметрами каталитического процесса: высокая основность каталитического центра, высокие скорости лимитирующих стадий каталитического процесса, возможность варьирования комбинации кислота–восстановитель в зависимости от заместителя у атома азота. Для металлокомплексов отдельное варьирование основных параметров катализатора невозможно; это часто приводит к эффективным каталитическим системам с низким потенциалом их дальнейшего использования. Представленные результаты открывают большое поле для направленного конструирования и синтеза эффективных фотокаталитических систем нового поколения на основе гетероциклических соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для проведения серии экспериментов были приготовлены следующие растворы катализаторов: 10-метил-9-фенилакридинийхлорид, 10-фенил-9-фенилакридинийхлорид и 10-гидро-9-фенилакридинийхлорид. Навеску, масса которой соответствует количеству вещества, равному  $10^{-6}$  моль для каждого катализатора, растворяли в 5 мл ацетонитрила. После к полученным растворам добавляли одно из веществ-восстановителей  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Cl}$ ,  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Br}$  или  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{I}$  в количестве  $5 \times 10^{-3}$  моль. Далее к каждому из растворов катализаторов добавляли одну из кислот ( $\text{HClO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) в количестве  $5 \times 10^{-4}$  моль.

Облучение проводили с использованием фотолизной камеры ФК-12М. Приготовленные растворы переливали в специальные кварцевые пробирки и помещали внутрь камеры. Время облучения составляло 60 мин.

Качественный и количественный анализ газовой смеси проводили при помощи газового хроматографа Кристалл 2000М. Была использована колонка из нержавеющей стали длиной 30 м с внутренним диаметром 250 мкм при 120°C для детектора и при 80°C для печи. В качестве газа-носителя использовался аргон со скоростью потока 40 мл/мин. Время удерживания газообразного H<sub>2</sub> составляло 1.12 мин.

Оценку эффективности фотокаталитического процесса и расчет TOF проводили по следующей формуле (1):

$$\text{TON} = \frac{n_{\text{H}_2}}{n_{\text{cat}} t} \quad (1)$$

где  $n_{\text{H}_2}$  — количество водорода, образующегося в результате реакции, моль;  $n_{\text{cat}}$  — количество катализатора, моль;  $t$  — время облучения, ч.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Князев Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2880-3484>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121111000064-5) в рамках государственного задания Мордовского государственного национального исследовательского университета им. Н.П. Огарева (создание новых молодежных лабораторий).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spasiano D., Marotta R., Malato S., Fernandez P.I., Somma D. // *Appl. Catal. (B)*. 2015. Vol. 170–171. P. 90. doi 10.1016/j.apcatb.2014.12.050
2. Goff A.L., Artero V., Jusselme B., Tran P.D., Guillet N., Métaillé R., Fihri A., Palacin S., Fontecave M. // *Science*. 2009. Vol. 326. P. 1384. doi 10.1126/science.1179773
3. Lazarides T. // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. P. 9192. doi 10.1021/ja903044n
4. Esswein A.J., Nocera D.G. // *Chem. Rev.* 2007. Vol. 107. N 10. P. 4022. doi 10.1021/cr050193e
5. Krishnan C.V., Sutin N. // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. Vol. 103. P. 2141. doi 10.1021/ja00398a066
6. Krishnan C.V., Brunschwig B.S., Creutz C., Sutin N. // *J. Am. Chem. Soc.* 1985. Vol. 107. P. 2005. doi 10.1021/ja00293a035
7. Lei J.-M., Luo S.-P., Zhan S.-Z. // *Polyhedron*. 2018. Vol. 154. P. 295. doi 10.1016/j.poly.2018.07.040
8. Gueret R., Poulard L., Oshinowo M., Chauvin J., Dahmane M., Dupeyre G., Lainé P.P., Fortage J., Collomb M.-N. // *ACS Catal.* 2018. Vol. 8. P. 3792. doi 10.1021/acscatal.7b04000
9. Takizawa S., Pérez-Bolívar C., Anzenbacher P.Jr., Murata S. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012. Vol. 2012. P. 3975. doi 10.1002/ejic.201200474
10. Yu Z.-T., Yuan Y.-J., Cai J.-G., Zou Z.-G. // *Chem. Eur. J.* 2013. Vol. 19. P. 1303. doi 10.1002/chem.201203029
11. Yuan Y.-J., Yu Z.-T., Gao H.-L., Zou Z.-G., Zheng C., Huang W. // *Chem. Eur. J.* 2013. Vol. 19. P. 6340. doi 10.1002/chem.201300146
12. Wang X.-B., Zheng H.-Q., Rao H., Yao H.-C., Fan Y.-T., Hou H.-W. // *Appl. Organometal. Chem.* 2016. Vol. 30. P. 638. doi 10.1002/aoc.3481
13. Wang J., Li C., Zhou Q., Wang W., Hou Y., Zhang B., Wang X. // *Dalton Trans.* 2016. Vol. 45. P. 5439. doi 10.1039/C5DT04628A
14. Helm M.L., Stewart M.P., Bullock R.M., DuBois M.R., DuBois D. // *Science*. 2011. Vol. 333. P. 863. doi 10.1126/science.1205864
15. Mazzeo A., Santalla S., Gaviglio C., Doctorovich F., Pellegrino J. // *J. Inorg. Chim. Acta*. 2020. Vol. 517. P. 119950. doi 10.1016/j.ica.2020.119950
16. Selvamani T., Anandan S., Ashokkumar M. In: *Micro and Nano Technologies. Nanoscale Graphitic Carbon Nitride*. Elsevier, 2022. P. 17. doi 10.1016/B978-0-12-823034-3.00002-9
17. Romero N.A., Nicewicz D.A. // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116. P. 9629. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00057

18. Fukuzumi S., Lee Y.-M., Nam W. // Springer Handbook of Inorganic Photochemistry. 2022. P. 1385. doi 10.1007/978-3-030-63713-2\_46
19. Dolganov A.V., Tanaseichuk B.S., Moiseeva D.N., Yurova V.Y., Sakanyan J.R., Schmelkova N.S., Lobanov V.V. // Electrochem. Commun. 2016. Vol. 68. P. 59. doi 10.1016/j.elecom.2016.04.015
20. Долганов А.В., Баландина А.В., Чугунов Д.Б., Тимошина А.С., Люкишина Ю.И., Ахматова А.А., Юдина А.Д., Шиндина В.В., Жирнова В.О., Климаева Л.А.,
- Осунгов А.К. // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 7. С. 1040; Dolganov A.V., Balandina A.V., Chugunov D.B., Timonina A.S., Lyukshina Yu.I., Akhmatova A.A., Yudina A.D., Shindina V.V., Zhirnova V.O., Klimaeva L.A., Osipov A.K. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 7. P. 1229. doi 10.1134/s1070363220070099
21. Kotani H., Ono T., Ohkubo K., Fukuzumi S. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2007. Vol. 9. P. 1487. doi 10.1039/b612794k

## Photochemical Production of Molecular Hydrogen in the Presence of Substituted Acridine Salts

A. V. Dolganov<sup>a,\*</sup>, L. A. Klimaeva<sup>a</sup>, E. V. Okina<sup>a</sup>, and A. V. Knyazev<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> Faculty of Chemistry, Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, 603022 Russia

\*e-mail: dolganov\_sasha@mail.ru

Received August 23, 2022; revised September 22, 2022; accepted October 2, 2022

The photocatalytic properties of new representatives of the family of metal-free catalysts, 10-hydro-9-phenylacridine, 10-methyl-9-phenylacridinium chloride, and 10-phenyl-9-phenylacridinium chloride, were studied with respect to the reaction of molecular hydrogen generation in the presence of acids of different strength (HClO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, and CF<sub>3</sub>COOH) and reducing agents ([Bu<sub>4</sub>N]Cl, [Bu<sub>4</sub>N]Br, and [Bu<sub>4</sub>N]I). It was found that the strength of acids (pK<sub>a</sub>) and the nature of the reducing agent (E<sub>0</sub>) significantly affect the efficiency, i.e. turnover frequency (TOF), of the process under study. The amount of formed molecular hydrogen reaches its maximum in the case of the combination HClO<sub>4</sub> and [Bu<sub>4</sub>N]I, characterized by minimal pK<sub>a</sub> and E<sub>0</sub> values, respectively. The influence of the nature of substituents at the nitrogen atom in 9-phenylacridine on the efficiency of the molecular hydrogen production was analyzed. It was shown that the limiting stage of the process is the protonation of the formed radical.

**Keywords:** photocatalysis, acridine salts, molecular hydrogen, catalyst, photocatalytic properties

# СИНТЕЗ БИС- $\alpha$ -ГИДРОКСИФОСФИНОКСИДОВ НА ПЛАТФОРМЕ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА

© 2023 г. Е. А. Александрова<sup>1\*</sup>, Н. А. Пономарева<sup>1</sup>, А. С. Рудаков<sup>1</sup>, О. Ю. Деркачева<sup>1</sup>,  
Е. Б. Серебряков<sup>2</sup>, Ю. Г. Тришин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,  
ул. Большая Морская 18, Санкт-Петербург, 191186 Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия  
\*e-mail: aleksandrova1991@mail.ru

Поступило в редакцию 2 ноября 2022 г.

После доработки 2 ноября 2022 г.

Принято к печати 2 декабря 2022 г.

Присоединением вторичных фосфиноксидов к дикарбонильным соединениям, полученным связыванием двух молекул салицилового альдегида спейсерами типа простых эфирных группировок, синтезированы ранее неизвестные бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды, которые представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества, комплексообразователи и исходные строительные блоки в синтезе макроциклических соединений, имеющих в своем составе пendantsкие фосфорсодержащие заместители.

**Ключевые слова:** салициловый альдегид, дикарбонильные соединения, вторичные фосфиноксиды, бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды

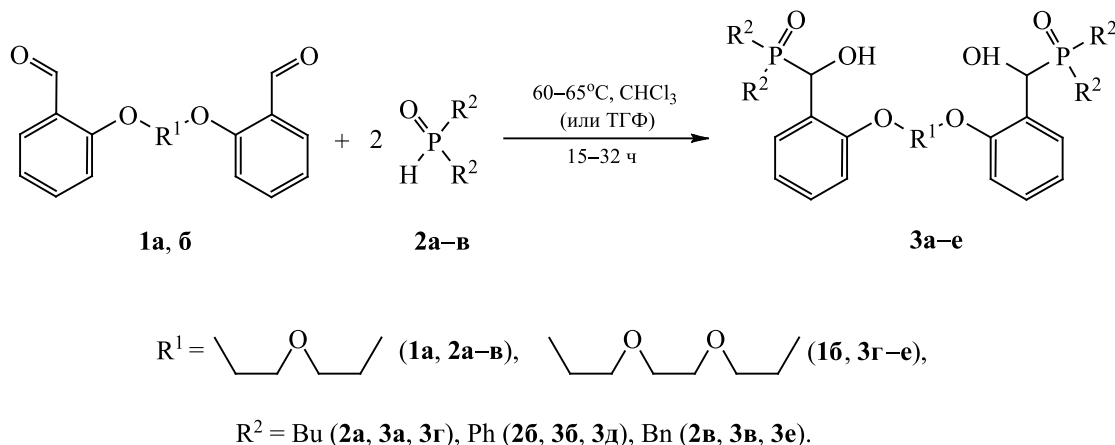
**DOI:** 10.31857/S0044460X23010109, **EDN:** OZMWAR

$\alpha$ -Гидроксифосфорильные соединения, содержащие в своем составе группировку  $P(O)CH(OH)$ , известны более ста лет [1], однако активно исследуются с 1950 г., когда В.С. Абрамов открыл замечательную реакцию получения  $\alpha$ -гидроксиалкилфосфонатов путем присоединения диалкилфосфитов к альдегидам и кетонам в присутствии оснований как катализаторов [2].  $\alpha$ -Гидроксифосфорильные соединения привлекают значительный интерес исследователей в области фосфорорганической химии, благодаря уникальности химического строения и обширному спектру практического применения, основанному на разнообразной биологической активности и высокой комплексообразующей способности. Они используются в качестве ингибиторов таких ферментов, как ренин [3], синтаза EPSP [4] и протеаза ВИЧ [5], как лекарственные препараты, обладающие антибактериальными, противоопухолевыми, противовирусными свойствами [6], гербициды и инсектициды [7]. Благодаря высокой и часто из-

бирательной экстракционной способности с помощью  $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений можно извлекать лантаноиды, актиноиды и другие трансурановые металлы (уран, торий, цирконий) [8]. Производные  $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений, получаемые путем различных химических модификаций: окислением, этерификацией, алкилированием, нуклеофильным замещением и т. д. [9], способны обладать более высокой биологической активностью по сравнению с исходными  $\alpha$ -гидроксифосфорильными соединениями. Так, например, производные, полученные на основе антибиотика фосмидомицина, являются более эффективными противомаларийными средствами [10].  $\alpha$ -Тиокарбамоилоксифосфонаты, полученные взаимодействием гидроксифосфонатов с изотиоцианатами, обнаружили высокую активность как регуляторов роста растений [11].

Бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильные соединения, имеющие в своем составе две группировки  $P(O)CH(OH)$ , в отличие от хорошо известных мо-

Схема 1.



но- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений, в настоящее время изучены фрагментарно, их синтез представлен в ограниченном числе публикаций [12–15]. Так, присоединением диалкилфосфитов к двум карбонильным группам ароматических и гетероароматических диальдегидов получены соответствующие бис- $\alpha$ -гидроксифосфонаты [12, 13]. Они синтезированы также по оригинальной методике взаимодействием глиоксаля или ароматических диальдегидов с триалкилфосфитами и хлороводородом [14]. В то же время такие соединения представляют особый интерес, так как могут обладать специфическими биологически активными и комплексообразующими свойствами, а также использоваться в качестве диольных мономеров для получения фосфорсодержащих полимеров и макроциклических соединений. Например, 1,4-бис[(диалкоксифосфинил)гидроксиметил]бензол был использован в качестве диола для получения фосфорсодержащих полиуретанов, которые проявили более высокую огнестойкость, чем обычные полиуретаны [15]. В данной работе нами впервые получены бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды присоединением вторичных фосфиноксидов к дикарбонильным соединениям, в которых две молекулы салицилового альдегида связаны между собой спейсерами типа простых эфирных группировок. Учитывая более высокую реакционную способность вторичных фосфиноксидов по сравнению с диалкилфосфитами в реакции Абрамова [16], взаимодействие дифенил-, дибу-

тил- и дибензилфосфиноксидов с 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептаном **1a** и 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодеканом **16** осуществляли в отсутствие катализатора (схема 1). Для увеличения конверсии исходного дикарбонильного соединения использовали небольшой относительно стехиометрии избыток гидрофосфорильного соединения (2.1:1). Реакцию проводили путем кипячения исходных веществ в растворе хлороформа в течение 15–32 ч в атмосфере аргона до практически полного расходования диальдегида. Контроль за протеканием реакции осуществляли методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{31}\text{P}$  по исчезновению сигналов альдегидного протона ( $\delta_{\text{H}}$  10.5 м. д.) и уменьшению интенсивности сигналов атома фосфора исходных гидрофосфорильных соединений **2a–в** [ $\delta_{\text{P}}$  35.5 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  448.0 Гц (**2a**),  $\delta_{\text{P}}$  21.7 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  471.5 Гц (**2б**),  $\delta_{\text{P}}$  36.4 м. д.,  $J_{\text{PH}}$  469.5 Гц (**2в**)], а также по увеличению интенсивности сигналов атома фосфора образующихся  $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3a–е** [ $\delta_{\text{P}}$  51.7–52.5 (**3a, г**), 27.7–31.0 (**3б, д**), 42.2–42.4 м. д. (**3в, е**)].

Наличие двух хиральных атомов углерода в молекулах образующихся бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3a–е** обуславливает возможность их существования в виде двух диастереомерных пар (*мезо*- и *рацемической*). Нами установлено, что соединения **3a–е** образуются с выходом 85–93% (по спектральным данным) в виде двух диасте-

реомеров, о чем свидетельствует присутствие в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционных смесей двух сигналов с практически одинаковой интенсивностью в диапазоне  $\delta_{\text{P}}$  51.7–52.5, 27.7–31.0 или 42.2–42.4 м. д. для соединений **3а**, **г**, **3б**, **д** или **3в**, **е** соответственно. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  также наблюдается удвоение сигналов хирального атома углерода, связанного с ним атома водорода и некоторых других атомов. Так, например, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  непереэкристиллизованного соединения **3г** протоны группы СНР представлены сигналами с одинаковой интенсивностью с  $\delta$  5.48 и 5.57 м. д., а атом фосфора в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  – двумя сигналами с  $\delta_{\text{P}}$  51.3 и 51.9 м. д. В результате переэкристиллизации этого соединения из смеси бензол–гексан (80:20) полученный продукт обогащается одним из изомеров, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  двух сигналов различной интенсивности протонов группы СНР с  $\delta$  5.47 и 5.59 м. д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имеются сигналы углерода этой группы в виде двух дублетов с  $\delta_{\text{C}}$  65.01 ( $J_{\text{PC}}$  40.2 Гц), 66.74 м. д. ( $J_{\text{PC}}$  39.2 Гц). В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  атом фосфора проявляется в виде двух сигналов с  $\delta_{\text{P}}$  51.2 (более интенсивный) и 51.9 м. д. На основании этих данных можно полагать, что соотношение выделенных диастереоизомеров составляет 35:65. В то же время из маточного раствора выделен продукт, который представляет собой смесь диастереомеров с преобладанием другого изомера в соотношении 65:35. Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протона группы СНР при 5.51 и 5.61 м. д., из которых более интенсивным является второй. В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  атом фосфора также представлен двумя сигналами при 51.5 и 52.2 м. д. (более интенсивный). Соединение **3е**, как и соединение **3г**, также образуется в виде двух диастереомеров, что подтверждается наличием двух сигналов протона группы СНР примерно одинаковой интенсивности с  $\delta$  5.47 и 5.51 м. д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и двух сигналов атома фосфора с  $\delta_{\text{P}}$  44.8 и 45.2 м. д. в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$ . Переэкристилизация этого соединения позволила выделить индивидуальный стереоизомер, в спектрах которого присутствуют соответствующие одиночные сигналы: сигнал протонов группы СНР в области 5.37 м. д., сигнал атома фосфора при 42.2 м. д. и дублет с  $\delta_{\text{C}}$  63.56 м. д. ( $J_{\text{PC}}$  39.6 Гц). При получении соединения **3д** охлаждением реакцион-

ной смеси до 4°C удалось сразу выделить индивидуальный диастереомер (выход 42%), в спектрах ЯМР которого присутствует только по одному сигналу атома фосфора, протона и углеродного атома группы СНР.

В аналитически чистом виде  $\alpha$ -гидроксифосфиноксиды **3а–е** получены переэкристилизацией с выходами 42–68%. Их состав подтвержден масс-спектрометрически, а строение – данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{13}\text{C}_{\text{DEPT}}$  спектроскопии. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР уточнено с помощью двумерных гетерокорреляционных  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ – $^{31}\text{P}$  HMBC и гомокорреляционного  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY экспериментов. При этом необходимо отметить особенность спектров ЯМР  $^1\text{H}$   $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов **3а–е**, записанных в растворах  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Сигналы протонов метиновой группы СНР и гидроксильных групп проявляются в виде системы АВХ. Протоны группы СНР представлены дублетом дублетов с КССВ  $^2J_{\text{PH}}$  5.5–7.5 и  $^3J_{\text{HH}}$  5.6–6.3 Гц, гидроксильный протон резонирует также как дублет дублетов с  $^3J_{\text{PH}}$  9.7–15.5 и  $^3J_{\text{HH}}$  5.6–6.3 Гц. Ранее аналогичную картину для указанных протонов наблюдали в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  более простых по строению бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений в растворах  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  [12, 13].

Таким образом, показано, что взаимодействие вторичных фосфиноксидов с дикарбонильными соединениями, полученными путем сшивки двух молекул салицилового альдегида спейсерами типа простых эфирных группировок, приводит к получению бис- $\alpha$ -гидроксифосфиноксидов в виде двух диастереомеров. В ряде случаев удалось выделить индивидуальные стереоизомеры.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,2-Бис(2-хлорэтокси)этан (Главхимреактив) и 2,2'-дихлордиэтиловый эфир (Главхимреактив) очищены перегонкой. Альдегид салициловый (ГОСТ 9866-74, ЧДА) – коммерческий реактив (Реахим).  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Вектон) обезвожен прокаливанием. ДМФА очищен и высушен стандартным методом [17]. Дибензил- и дибутилфосфиноксиды получены взаимодействием диэтилфосфита с соответствующим реактивом Гриньяра в атмосфере аргона [18]. Дифенилфосфиноксид синтезирован

в атмосфере аргона гидролизом дифенилхлорфосфина 1 н. раствором соляной кислоты [19]. 1,7-Бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептан **1a** получен по усовершенствованной нами методике [20].

ИК спектры сняты на приборе Инфраспек ФСМ 2201 (KBr). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400.17, 100.62 и 161.99 МГц соответственно в  $\text{CDCl}_3$  или  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  уточнено с помощью спектров, снятых в режиме DEPT, а также по данным двумерных гетерокорреляционных  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ – $^{31}\text{P}$  HMBC и гомокорреляционного  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY экспериментов. Масс-спектры получены на приборе Bruker micrOTOF 10223 с ионизацией электрораспылением, растворитель – метиловый спирт или смесь метанол–хлористый метилен. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP10.

**1,10-Бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекан (16)** получали по модифицированной методике [21]. К раствору 5.0 г (40.0 ммоль) салицилового альдегида в 50 мл ДМФА в атмосфере аргона добавляли 2.7 г (20.0 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем добавляли раствор 3.8 г (20.0 моль) 1,2-бис(2-хлорэтокси)этана в 28 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивали при 150–155°C в течение 20 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры отфильтровывали осадок, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток промывали водой, экстрагировали хлороформом (100 мл), сушили хлористым кальцием. Хлороформ удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 4.0 г (56%), твердое вещество светло-коричневого цвета, т. пл. 46–49°C {т. пл. 44–46°C [22], 36–40°C [23]}. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.77 с (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9), 4.26 т (4H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  4.9), 6.99–7.84 м (8H, Ar), 10.53 с (2H, CHO). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 68.19, 69.58 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 71.02 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 112.86, 120.99, 125.07, 128.27, 135.93, 161.22 (Ar), 189.89 (CHO).

**Общая методика получения бис- $\alpha$ -гидроксифосфорильных соединений 3a–e.** Дикарбо-

нильное соединение **1a**, **б** (1 экв.) и вторичный фосфиноксид **2a–в** (2.1 экв.) растворяли в безводном хлороформе или ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 15–32 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции очищали методом перекристаллизации (кроме соединений **3в**, **д**).

**1,7-Бис[2-(дибутилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксогептан (3a)** получали из 0.98 г (3.13 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептана **1a** и 1.21 г (7.51 ммоль) дибутилфосфиноксида **2a**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход 1.36 г (68%), масло желтого цвета. Соединение **3a** представляет собой смесь диастреомеров с соотношением 65:35, т. пл. 107–110°C (бензол–гексан, 50:50). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3357 пл, 3072 с (OH), 1092 ср ( $\text{C}_{\text{Alk}}\text{–O}$ ), 1246 ср ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{–O}$ ), 1141 с ( $\text{P=O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.74–0.86 м (12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25–1.67 м (24H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84–3.87 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.12–4.14 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.33 д. д (2H, CHP,  $^2J_{\text{PH}}$  4.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6), 5.40 д. д (2H, CHP,  $^2J_{\text{PH}}$  5.7,  $^3J_{\text{HH}}$  6.0), 6.18 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  11.9,  $^3J_{\text{HH}}$  5.6), 6.47 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  9.7,  $^3J_{\text{HH}}$  6.0), 6.96–7.46 м (8H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.95, 13.98, 14.02, 14.04 ( $\text{CH}_3$ ), 23.53, 23.66, 23.97, 24.16, 24.26 ( $\text{CH}_2$ ), 24.71 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 24.81 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 24.92 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  61.6 Гц), 64.75 д (CHP,  $^1J_{\text{CP}}$  78.5 Гц), 65.16 д (CHP,  $^1J_{\text{CP}}$  78.5 Гц), 67.89, 68.22, 69.64, 69.75 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.77, 112.11, 120.93, 128.60, 128.78, 128.89, 155.38, 155.55 (Ar), 127.79, 127.96 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 47.81, 48.42. Масс-спектр,  $m/z$ : 661.3355 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 661.3393), 639.3580 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{P}_2$ : 639.3574).

**1,7-Бис[2-(дифенилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксогептан (3б)** получали из 0.61 г (1.94 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксогептана **1a** и 0.90 г (4.46 ммоль) дифенилфосфиноксида **2б**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход 0.62 г (63%), мелкокристаллическое вещество белого цвета. Соединение **3б** представляет собой смесь диастреомеров с соотношением 52:48, т. пл. 95–97°C (бензол–гексан, 80:20). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3357 пл, 3182 с (OH), 1118 ср ( $\text{C}_{\text{Alk}}\text{–O}$ ), 1246 ср ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{–O}$ ), 1164 с ( $\text{P=O}$ ).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.48–3.70 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.76–3.90 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.09 д и 6.10 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  6.4 и 6.2), 6.69 с и 6.71 с (2H, OH), 6.82–7.87 м (28H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 66.20 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  87.3 Гц), 67.52, 69.62 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.57, 121.17, 128.16, 128.56, 130.05, 130.13, 131.53, 131.62, 131.87, 131.95, 132.08, 132.30, 155.58 (Ar), 121.64 д [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  4.4 Гц]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{P}}$ , м. д.: 30.74, 30.99. Масс-спектр,  $m/z$ : 741.2153 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$ , (вычислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 741.2141), 719.2333 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{O}_7\text{P}_2$ : 719.2322).

**1,7-Бис[2-(дибензилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7-триоксептан (3в)** получали из 0.41 г (1.29 ммоль) 1,7-бис(2-формилфенил)-1,4,7-триоксептана **1а** и 0.74 г (3.21 ммоль) дибензилфосфиноксида **2в**, растворенных в 11 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь кипятили в течение 32 ч в атмосфере аргона. Продукт реакции выпадал в виде белого осадка, который отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход 0.58 г (58%), твердое вещество белого цвета. Соединение **3в** представляет собой индивидуальный диастереомер, т. пл. 153–158 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3280 с (OH), 1246 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1030, 1054 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1133, 1158 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.97–3.26 м (4H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 3.37–3.42 (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.86–3.92 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.41 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  5.9,  $^3J_{\text{HH}}$  5.9), 6.43 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  15.5,  $^3J_{\text{HH}}$  5.9), 6.89–7.51 м (28H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 32.11 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  57.2 Гц), 32.27 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  57.2 Гц), 63.65 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  80.7 Гц), 68.16, 69.48 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 112.37, 121.01, 126.55, 126.69, 128.41, 128.66, 128.79, 128.98, 130.37, 130.47, 155.74 (Ar), 127.22 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ], 132.99 д (*unco*-C, Bn,  $^2J_{\text{CP}}$  28.6 Гц), 133.07 д (*unco*-C, Bn,  $^2J_{\text{CP}}$  27.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  42.50 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 797.2778 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{NaO}_7\text{P}_2$ : 797.2767), 775.2960 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{O}_7\text{P}_2$ : 775.2948).

**1,10-Бис[2-(дибутилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3г)** получали из 0.79 г (2.19 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1б** и 0.71 г (4.39 ммоль) дибутилфосфиноксида **2а**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Выход

0.72 г (48%), мелкокристаллическое вещество светло-желтого цвета. Соединение **3г** представляет собой смесь диастереомеров с соотношением 65:35, т. пл. 104–106 °С (бензол–гексан, 80:20). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3403 пл, 3107 с (OH), 1046 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1223 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1141 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.82–0.98 м (12H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28–1.80 м (24H,  $\text{CH}_2$ ), 3.69–3.86 м (8H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.15–4.17 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.90 уш. с (2H, OH), 5.47 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  5.3), 5.59 д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  7.5), 6.16 уш. с (2H, OH), 6.84–7.58 м (8H,  $\text{CHAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 13.60, 13.67 ( $\text{CH}_3$ ), 23.30, 23.41, 23.66, 24.29, 24.38 ( $\text{CH}_2$ ), 25.55 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  60.2 Гц), 25.59 д ( $\text{CH}_2\text{P}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  60.9 Гц), 66.19 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  73.4 Гц), 66.57 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  74.1 Гц), 68.08, 68.20, 69.62, 69.75, 70.82, 71.01 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 111.69, 112.05, 121.47, 128.23, 128.60, 128.75, 155.12, 155.37 (Ar), 126.72, 127.09 [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ]. Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{P}}$  51.69, 52.05 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 705.3667 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{NaO}_8\text{P}_2$ : 705.3656), 705.3667 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_8\text{P}_2$ : 705.3656).

**1,10-Бис[2-(дифенилфосфорилгидроксиметил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3д)** получали из 0.71 г (1.96 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1б** и 0.80 г (3.93 ммоль) дифенилфосфиноксида **2б**, растворенных в 8 мл безводного хлороформа. Реакционную смесь после кипячения выдержали при 4 °С в течение 12 ч. В результате было получено белое кристаллическое вещество, представляющее собой индивидуальный диастереомер. Выход 0.61 г (42%), т. пл. 112–116 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3400 пл, 3276 с (OH), 1120 с ( $\text{C}_{\text{Alk}}-\text{O}$ ), 1257 с ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}$ ), 1173 с ( $\text{P}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.65 с (10H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ) 3.93–3.99 м (2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.01 д. д (2H,  $\text{CHP}$ ,  $^2J_{\text{PH}}$  9.8,  $^3J_{\text{HH}}$  6.1), 6.31 д. д (2H, OH,  $^3J_{\text{PH}}$  15.4,  $^3J_{\text{HH}}$  6.3), 6.79–7.83 м (28H,  $\text{CHAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 65.27 д ( $\text{CHP}$ ,  $^1J_{\text{CP}}$  87.3 Гц), 67.95, 69.37, 70.56 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 112.05, 120.64, 128.50, 128.67, 129.71, 129.75, 131.40, 131.48, 131.82, 132.01, 132.21, 132.29, 155.61, 155.67 (Ar), 126.93 д [*unco*-C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CH})$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  2.9 Гц], 132.17 д (*unco*-C, PhP,  $^1J_{\text{CP}}$  98.3 Гц), 133.10 д (*unco*-C, PhP,  $^1J_{\text{CP}}$  98.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_{\text{P}}$  27.73 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 785.2412 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{P}_2$ :

785.2404), 763.2592 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>44</sub>H<sub>45</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 763.2584).

**1,10-Бис[2-(дибензилфосфорилгидрокси-метил)фенил]-1,4,7,10-тетраоксодекан (3e)** получали из 0.44 г (1.22 ммоль) 1,10-бис(2-формилфенил)-1,4,7,10-тетраоксодекана **1b** и 0.56 г (2.44 ммоль) дибензилфосфиноксида **2в**, растворенных в 10 мл безводного хлороформа. Соединение **3e** представляет собой индивидуальный диастереомер. Выход 0.58 г (58%), мелкокристаллическое вещество желтоватого цвета, т. пл. 140–145°C (бензол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3240 уш. с (ОН), 1125 ср (C<sub>Alk</sub>–O), 1245 с (C<sub>Ar</sub>–O), 1157 с (P=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.78–3.28 м (8H, CH<sub>2</sub>P), 3.39–3.51 м (8H, CH<sub>2</sub>O), 3.90–3.97 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 5.37 д (2H, CHP, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> 5.5), 6.25 уш. с (2H, OH), 6.87–7.52 м (28H, CHAr). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , м. д.: 32.20 д (CH<sub>2</sub>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 56.5 Гц), 32.40 д (CH<sub>2</sub>P, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 56.5 Гц), 63.50 (CHP, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 81.4 Гц), 63.57 д (CHP, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 80.7 Гц), 68.30, 69.35, 70.40 (CH<sub>2</sub>O), 112.72, 121.08, 126.58, 126.70, 128.47, 128.68, 128.97, 129.10, 130.35, 130.50, 155.86 (Ar), 127.36 [*unco*-C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O(CH)], 133.06 д (*unco*-C, Bn, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 22.7 Гц), 133.14 д (*unco*-C, Bn, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 22.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ <sub>P</sub> 42.16 м. д. Масс-спектр, *m/z*: 841.3053 [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 841.3030), 819.3215 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>O<sub>8</sub>P<sub>2</sub>: 819.3210).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Деркачева Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2148-0464>

Серебряков Евгений Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1021-6871>

Тришин Юрий Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-8945>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Нифантьев Э.Е., Химия гидрофосфорильных соединений. М.: Наука, 1983. С. 264.
- Абрамов А.Е. // Докл. АН СССР. 1950. Т. 73. № 4. С. 487.
- Patel D.V., Rielly-Gauvin K., Ryono D.E. // Tetrahedron Lett. 1990. Vol. 31. N 39. P. 5587. doi 10.1016/S0040-4039(00)97903-6
- Sikorski J.A., Miller M.J., Braccolino D.S., Cleary D.G., Corey S.D., Font J.L., Gruys K.J., Han C.Y., Lin K.C., Pansegrau P.D., Ream J.E., Schnur D., Shah A., Walker M.C. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 76. P. 115. doi 10.1080/10426509308032372
- Stowasser B., Budt K.-H., Jian-Qi L., Peyman A., Ruppert D. // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. N 44. P. 6625/ doi 10.1016/S0040-4039(00)61002-X
- Koszelewski D., Ostaszewski R. // ChemCatChem. 2019. Vol. 11. N 10. P. 2554. doi 10.1002/cctc.201900397
- Rádai, Z. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2019. Vol. 194. P. 425. doi 10.1080/10426507.2018.1544132
- Krea M., Khalaf H. // Hydrometallurgy. 2000. Vol. 58. N 3. P. 215. doi 10.1016/S0304-386X(00)00129-8
- Rádai Z., Keglevich G. // Molecules. 2018. Vol. 23. N 6. P. 1493. doi 10.3390/molecules23061493
- Brücher K., Illarionov B., Held J., Tschan S., Kunfermann A., Pein M.K., Bacher A., Gräwert T., Maes L., Mordmüller B. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 14. P. 6566. doi 10.1021/jm300652f
- Li J.P., Zhu J.G., Liu R.J., Cui F.L., Liu P., Liu G.S. // S. Afr. J. Chem. 2008. Vol. 61. P. 5.
- Consiglio G., Failla S., Finocchiaro P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1996. Vol. 117. P. 37. doi 10.1080/10426509608038773
- Mou Z., Wang Y., Man X. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2021. Vol. 196. N 2. P. 195. doi 10.1080/10426507.2020.1825435
- Mikroyannidis J.A. // J. Polym. Sci. (A). 1988. Vol. 26. P. 885. doi 10.1002/pola.1988.080260317
- Mikroyannidis J.A. // Phosphorus and Sulfur. 1984. Vol. 20. N 3. P. 323. doi 10.1080/03086648408077641
- Пудовик А.Н., Судакова Т.М. // Докл. АН СССР. 1970. Т. 41. № 10. С. 2173.
- Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домике Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фангхэнель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабтхер В., Шветлик К., Шмидт Г., Шольберг К., Цеппенфельд Г. Органикум. М.: Мир, 2008. С. 488.
- Keglevich G., Jablonkai E., Balazs L.B. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. P. 22808. doi 10.1039/C4RA03292F

19. Kabat M.M., Garofalo L.M., Danievski A.R., Huchings S.D. // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66. P. 6141. doi 10.1021/jo015788y
20. Alexandrova E.A., Lotsman K.A., Lyssenko K.A., Trishin Yu.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 9. P. 875. doi 10.1007/s10593-019-02551-0
21. Naveen, Babu S.A. // *Tetrahedron Lett.* 2016. Vol. 57. N 50. P. 5690. doi 10.1016/j.tetlet.2016.11.026
22. Matos C.R.M.O., Miranda F.S., Carneiro J.W.M., Pinheiro C.B., Ronconi C.M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013. Vol. 15. P. 13013. doi 10.1039/c3cp51957k
23. Merz A., Karl A., Futterer T., Stacherdinger N., Schneider O., Lex J., Luboch E., Biernat J.F. // *Lieb. Ann. Chem.* 1994. Vol. 12. P. 1199. doi 10.1002/jlac.199419941211

## Synthesis of Bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine Oxides Based on Salicyl Aldehyde Scaffold

E. A. Aleksandrova<sup>a,\*</sup>, N. A. Ponomareva<sup>a</sup>, A. S. Rudakov<sup>a</sup>, O. Yu. Derkacheva<sup>a</sup>,  
E. B. Serebryakov<sup>b</sup>, and Yu. G. Trishin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia

<sup>b</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: aleksandrovae1991@mail.ru

Received November 2, 2022; revised November 2, 2022; accepted December 2, 2022

By addition of secondary phosphine oxides to dicarbonyl compounds obtained by binding two salicylaldehyde molecules with ether-type spacers, previously unknown bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine oxides were synthesized. The obtained compounds are of interest as potential biologically active substances, complexing agents and initial building blocks in the synthesis of macrocyclic compounds bearing pendant phosphorus-containing substituents.

**Keywords:** salicylaldehyde, dicarbonyl compounds, secondary phosphine oxides, bis- $\alpha$ -hydroxyphosphine oxides

# СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА АЦИЛГИДРАЗОНА 2-ОКСО-3-ФОРМИЛХИНОЛОНА, СОДЕРЖАЩЕГО ТРИМЕТИЛАММОНИЕВЫЙ ФРАГМЕНТ, И КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2023 г. Л. Д. Попов<sup>1\*</sup>, Ю. П. Туполова<sup>1</sup>, В. Г. Власенко<sup>2</sup>, С. А. Бородкин<sup>1</sup>,  
С. И. Левченков<sup>1,3</sup>, В. Е. Лебедев<sup>1</sup>, О. И. Аскалєпова<sup>1</sup>, Г. С. Бородкин<sup>4</sup>, А. А. Зубенко<sup>5</sup>,  
К. Б. Гишко<sup>1</sup>, Я. В. Зубавичус<sup>6</sup>, В. А. Лазаренко<sup>7</sup>, И. Н. Щербаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт физики Южного федерального университета,  
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>3</sup> Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, 344006 Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,  
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

<sup>5</sup> Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт –  
филиал Федерального ростовского аграрного научного центра, Новочеркасск, 346421 Россия

<sup>6</sup> Институт катализа имени Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук,  
Центр коллективного пользования «Сибирский кольцевой источник фотонов», Кольцово, 630559 Россия

<sup>7</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия  
\*e-mail: ldpopov@mail.ru

Поступило в редакцию 29 июля 2022 г.

После доработки 29 июля 2022 г.

Принято к печати 1 сентября 2022 г.

Синтезирован гидразон ( $\text{H}_2\text{L}^+$ ) $\text{Cl}^-$  – продукт конденсации 3-формил-2-хинолона с ацетогидразидом триметиламмонийхлорида. На его основе получены комплексы с искаженным плоскоквадратным координационным окружением  $\text{Zn}(\text{II})$  и  $\text{Cu}(\text{II})$  состава  $[\text{M}(\text{HL})(\text{OCH}_3)]\text{ClO}_4$  и несимметричные металлохелаты  $\text{Mn}(\text{II})$ ,  $\text{Ni}(\text{II})$ ,  $\text{Co}(\text{II})$  с псевдо-октаэдрическим строением координационного узла общей формулой  $[\text{M}(\text{HL})(\text{H}_2\text{L})](\text{ClO}_4)_3$ . Изучены протистоцидная, антибактериальная и фунгистатическая активность синтезированных соединений.

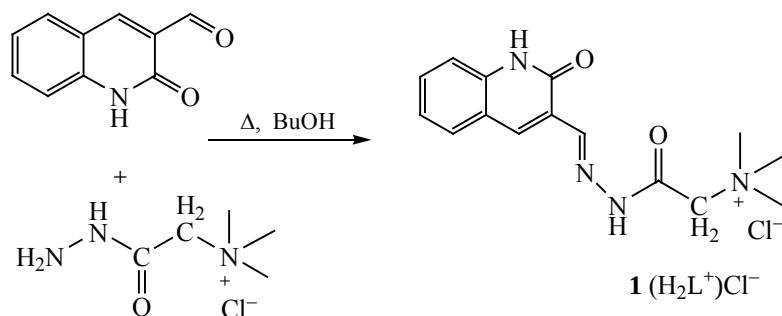
**Ключевые слова:** гидразоны, металлокомплексы, рентгеновская спектроскопия поглощения, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010110, **EDN:** OZNBFY

Постоянный интерес исследователей к изучению гидразонов карбонильных соединений обусловлен их применением в области аналитической, прикладной и медицинской химии [1–5]. Биологической активности гидразонов посвящено множество работ, в которых обсуждаются антивирусные, противомикробные, фунгицидные, проти-

воопухолевые, и многие другие свойства [3, 6–11]. Гидразоны обладают высокой комплексообразующей способностью и могут образовывать комплексы как моно-, так и полиядерного строения [2, 3, 12–14, Туполова Ю.П. и др., ЖОХ, 2021, № 9; Попов Л.Д. и др., ЖОХ, 2021, № 1]. В ряду гидразонов имеются лекарственные средства разнообраз-

Схема 1.



ного действия – фурацилин, фтивазид, метисазон и др. Некоторые фармакологические свойства этих соединений вызваны наличием биологически активного гетероциклического фрагмента. Так, например, хинолин и его производные являются природными антибиотиками и широко используются в качестве антибактериальных и противомаларийных препаратов [15–18]. Противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную, противоопухолевую и многие другие виды активности проявляют гидразоны 2-оксо-3-формилхинолона и их комплексы [19–25]. Отмечается, что активность металлохелатов на основе указанных гидразонов зависит от многих факторов: природы донорных атомов и ацидолиганда, дентатности и таутомерной формы лигандной системы и прочее. Весьма важным является поиск корреляций между строением и биологическими свойствами соединений. Однако, важным ограничением для использования гидразонов и их комплексов в области медицинской химии является плохая растворимость в воде. Для получения водорастворимых соединений часто используют введение триметиламмониевого фрагмента в состав соединения. Примером таких веществ являются гидразиды производных аминокислоты [26], растворы которых известны как реактивы Жирара Т и Р. При взаимодействии с карбонильными соединениями они образуют гидразоны, хорошо растворимые в воде и обладающие, как и их комплексы с переходными металлами, каталитической, биологической и магнитной активностью [27–30].

Целью настоящей работы явилось получение гидразона – продукта конденсации 2-оксо-3-формилхинолина с ацетгидразидом триметиламмония

хлорида и его комплексов на основе перхлоратов Cu(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) и Ni(II), хорошо растворимых в воде, исследование строения и биологической активности синтезированных соединений.

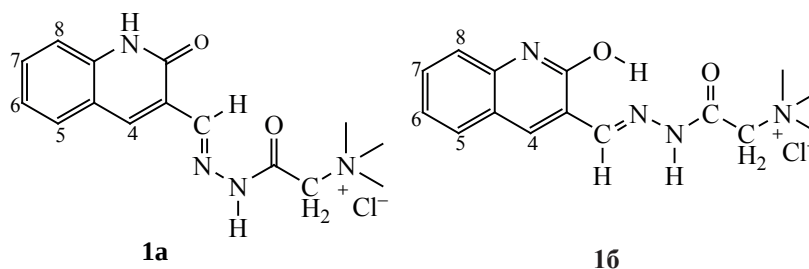
Синтез ацилгидразона 2-оксо-3-формилхинолона **1** осуществлялся в соответствии со схемой 1.

Полученное соединение **1** хорошо растворимо в воде, ДМФА, ДМСО и частично растворимо в спиртах. Строение и свойства ацилгидразона **1** были изучены с помощью ЯМР, ИК, электронной спектроскопии и потенциометрии.

В ИК спектре соединения **1** в вазелиновом масле наблюдаются две полосы поглощения в области 3403 и 3291  $\text{см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям NH-групп гидразидного и хинолинового фрагментов соответственно. В области 1696 и 1650  $\text{см}^{-1}$  зарегистрированы две высокоинтенсивные полосы, соответствующие валентным колебаниям групп C=O, что указывает на реализацию хинолоновой формы соединения **1** в конденсированном состоянии. Полосы поглощения  $\nu(\text{C}=\text{N})$  азометинового и гетероциклического фрагментов проявляются в области 1564 и 1499  $\text{см}^{-1}$ .

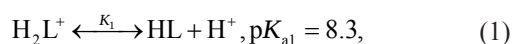
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  гидразона **1** в ДМСО зарегистрированы синглетные сигналы в области 3.2 и 4.8 м. д., соответствующие протонам трех  $\text{CH}_3$ - и одной  $\text{CH}_2$ -групп. Кроме того, наблюдается удвоение сигналов от остальных протонов (в соотношении ~ 3:1), и чем ближе эти протоны к хинолиновому атому азота, тем сильнее отличаются их химические сдвиги. Так, для ароматического протона  $\text{CH}^8$  разница в химических сдвигах составляет 0.09 м. д., а для протона  $\text{CH}^7$  – 0.02 м. д. Сигналы подвижных протонов, которые способны

Схема 2.



замещаться на дейтерий при добавлении  $D_2O$ , наблюдаются в виде трех широких синглетов в области 12.10 (интенсивность 1.5H), 12.00 (0.25H) и 6.70 м. д. (0.25H). Широкий сигнал в области 6.70 м. д. свидетельствует о наличии в соединении фенольного ОН-протона. Сигналы в области 12.1–12.00 м. д. можно отнести к NH-протонам формилхинолонового и гидразонного фрагментов. Таким образом, полученные данные указывают на реализацию в растворе ДМСО двух таутомерных форм **1a** и **16** с преобладанием первой (схема 2).

Важным фактором, определяющим комплексообразующую способность лиганда, являются его протолитические свойства. Наличие подвижных протонов и нескольких донорных центров указывает на возможность реализации, в зависимости от pH среды, равновесия между различными протонированными и депротонированными формами. Для определения возможных протолитических равновесий и расчета их констант было проведено потенциометрическое титрование гидразона **1** в водном растворе с добавлением соляной кислоты. Потенциометрические измерения показали, что протонирование в кислой среде с образованием  $H_3L^{2+}$  не происходит, но наблюдаются два скачка на кривой титрования в интервале pH от 8 до 10.5, что указывает на двухступенчатое депротонирование  $H_2L^+$  в соответствии с равновесиями (1), (2):



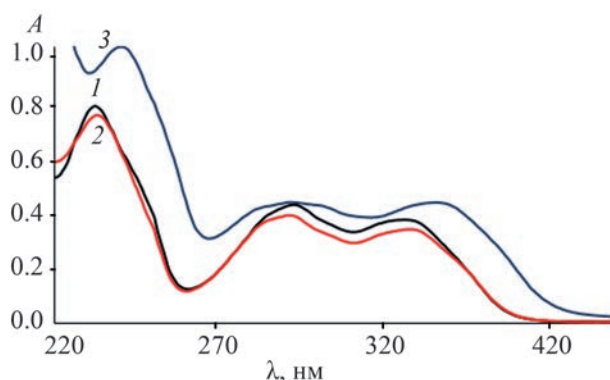
Таким образом, результаты потенциометрического титрования указывают на то, что молекула

гидразона **1** депротонируется в щелочной среде, в то время как в исследованном диапазоне pH протонирование не происходит. Для подтверждения этих предположений было проведено потенциометрическое титрование соединения **1** без добавления HCl. Вид кривой титрования и значения констант  $pK_a$  оказались такими же, как и в первом случае.

Кислотно-основные свойства гидразона **1** также были изучены спектрофотометрическим методом. Для этого были зарегистрированы электронные спектры поглощения (ЭСП) его водных растворов в кислой, нейтральной и щелочной средах (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что в нейтральной, щелочной и кислой средах форма и положение полос поглощения в спектре соединения **1** имеют схожий характер. В кислой среде наблюдается незначительный гипохромный эффект всех трех полос поглощения по сравнению со спектром гидразона в нейтральной среде, что подтверждает предположение о том, что в нейтральной и кислой среде соединение **1** находится в форме  $H_2L^+$ . В щелочных условиях, напротив, интенсивность полос поглощения увеличивается, при этом длинноволновая и коротковолновая полосы испытывают bathochromic сдвиг приблизительно на 10 нм. При этом наблюдается уширение сигнала в средневолновой области, что указывает на депротонирование соединения **1** в щелочной среде. Основные данные ЭСП гидразона представлены в табл. 1.

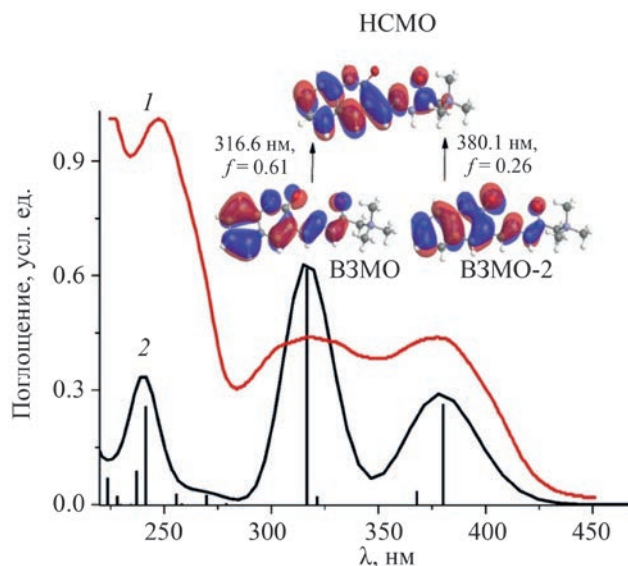
Для отнесения полос поглощения в электронных спектрах поглощения в среде растворителя ( $H_2O$ ) были проведены квантово-химические расчеты TD-DFT, с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базиса 6-31G(d,p)



**Рис. 1.** Электронные спектры поглощения водного раствора соединения **1** ( $c \cdot 10^{-5}$  М.) при pH 7 (1), 2 (2) и 12 (3).

для всех атомов соединения **1**. Экспериментальный ЭСП для **1** (pH 7) при комнатной температуре (кривая 1) в сопоставлении с данными расчета (кривая 2) представлен на рис. 2. Кривая 2 получена суммированием гауссовых полос, соответствующих расчетному линейчатому спектру.

Как видно из рис. 2, ЭСП ацилгидразона **1** в растворе  $H_2O$  имеют две ярко выраженные длинноволновые полосы поглощения при 378 и 319 нм, которые с высокой точностью совпадают с теоретически полученными значениями длин волн для электронных синглет-синглетных переходов ВЗМО→НСМО (380.1 нм, сила осциллятора  $f$  0.26) и ВЗМО-2→НСМО (316.6 нм,  $f$  0.26) соответственно. Анализ вида граничных МО (на вставке к рис. 2), между которыми происходят электронные переходы, указывает, что эти полосы



**Рис. 2.** Экспериментальный ЭСП (1), теоретический ЭСП (2) и силы осцилляторов (вертикальные линии), рассчитанные методом TD-DFT при B3LYP/6-31G(d,p) для раствора соединения **1** в  $H_2O$  (pH 7). На вставке показан вид изоэлектронных поверхностей основных граничных молекулярных орбиталей и основные параметры орбитальных электронных переходов.

могут быть отнесены к электронным переходам  $\pi-\pi^*$ -типа в результате делокализации в ароматических кольцах 2-оксо-3-формилхинолонового фрагмента. Кроме того, эти две полосы являются также результатом  $n-\pi^*$ -электронного перехода с участием группы  $C=O$  этого фрагмента.

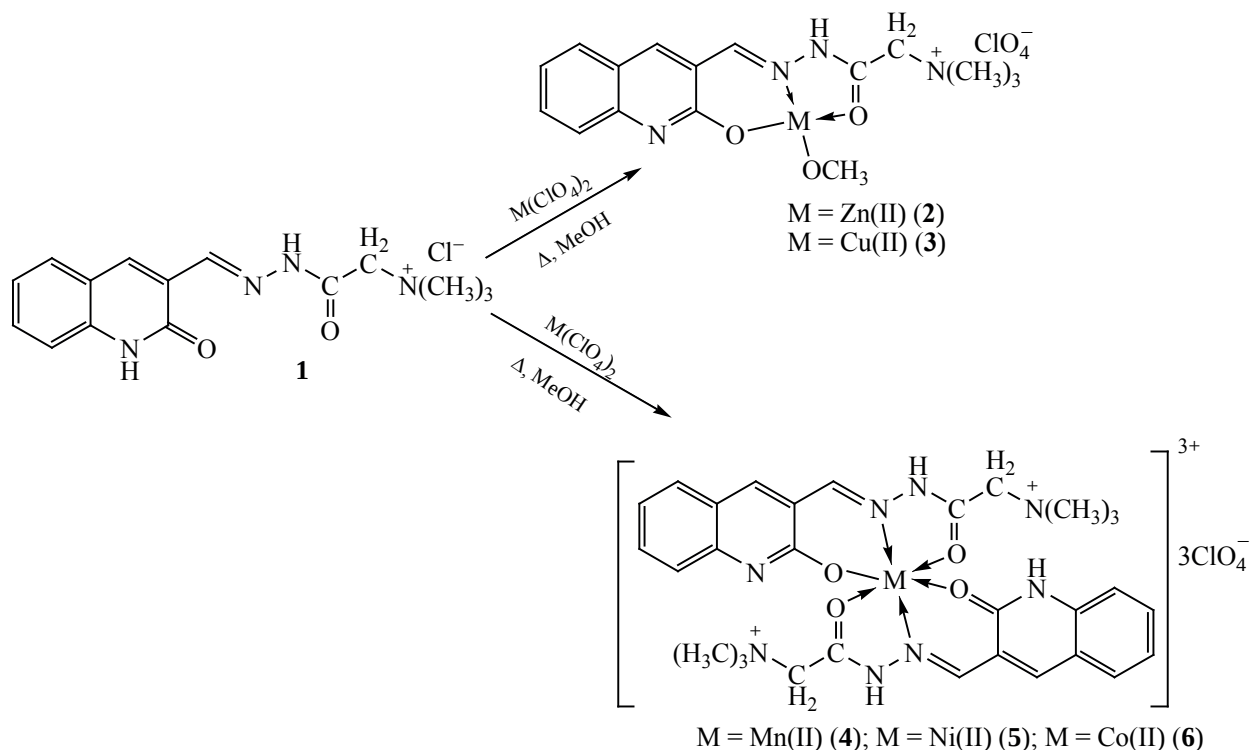
Взаимодействие ацилгидразона **1** с перхлоратами  $Zn(II)$ ,  $Cu(II)$ ,  $Mn(II)$ ,  $Ni(II)$  и  $Co(II)$  в метаноле, согласно данным элементного анализа, независимо от соотношения реагентов, приводит к водорастворимым комплексам  $[M(HL)OCH_3]ClO_4$  ( $M = Zn^{2+}$  (2),  $Cu^{2+}$  (3)) и  $[M(HL)(H_2L)](ClO_4)_3$  ( $M = Mn^{2+}$  (4),  $Ni^{2+}$  (5),  $Co^{2+}$  (6)), где HL – монодепротонированная форма лиганда. Синтез соединений **2–6** проводился в соответствии со схемой 3.

Состав и строение комплексных соединений были установлены на основании элементного анализа, ИК, рентгеновской спектроскопии поглощения и РСА. В ИК спектрах комплексов **2–3**, по сравнению со спектром ацилгидразона **1**, отмечается исчезновение полосы поглощения NH-группы хинолинового фрагмента и сохранение полосы поглощения  $\nu(NH)$  гидразонного фрагмента, заре-

**Таблица 1.** Основные данные ЭСП соединения **1** при различных pH

| Среда   | $\lambda$ , нм | $\log \epsilon$ |
|---------|----------------|-----------------|
| pH = 7  | 236.9          | 4.89            |
|         | 319.1          | 4.63            |
|         | 365.1          | 4.57            |
| pH = 2  | 236.9          | 4.99            |
|         | 317.0          | 4.64            |
|         | 367.1          | 4.63            |
| pH = 12 | 246.9          | 4.87            |
|         | 317.0          | 4.59            |
|         | 377.0          | 4.53            |

Схема 3.

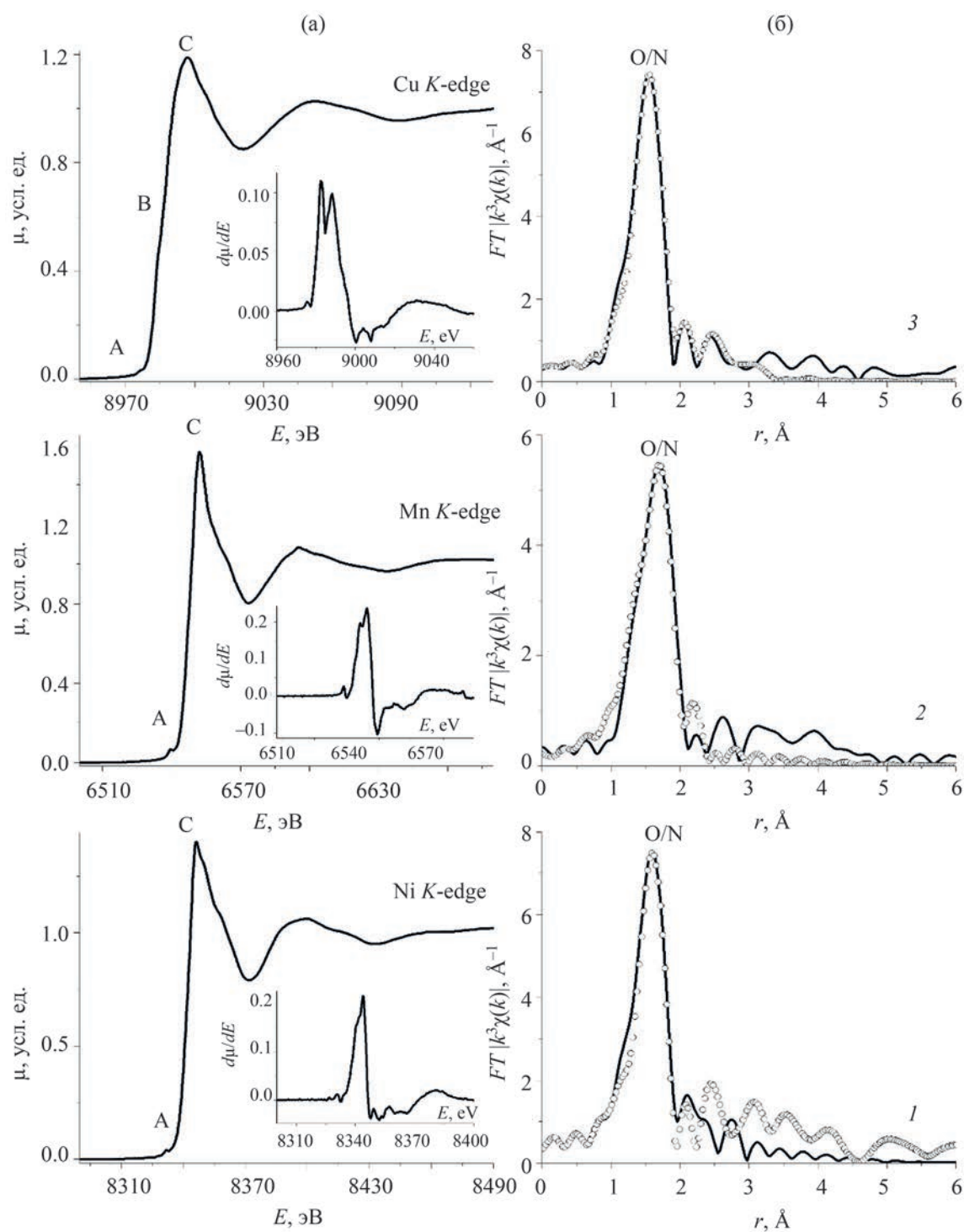


гистрированной в области  $\sim 3200 \text{ см}^{-1}$ . В то же время, в комплексах **4–6** наблюдается две полосы поглощения в области  $3382\text{--}3397$  и  $3219\text{--}3197 \text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям NH-групп как хинолинового, так и гидразонного фрагментов. Кроме того, в ИК спектрах всех металлохелатов отмечается высокоинтенсивная полоса поглощения в области  $\sim 1630 \text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям группы C=O. Низкочастотный сдвиг полосы  $\nu(\text{C}=\text{O})$  на  $10\text{--}20 \text{ см}^{-1}$  по сравнению со спектром гидразона **1** указывает на координацию карбонильной группы к ионам металла. Полоса поглощения  $\nu(\text{C}=\text{N})$  азометинового фрагмента в спектрах металлохелатов также испытывает низкочастотное смещение и проявляется в области  $\sim 1540 \text{ см}^{-1}$ . Наличие перхлорат-иона в комплексах подтверждается присутствием в ИК спектрах соединений **2–6** высокоинтенсивной несимметричной полосы поглощения в диапазоне  $1150\text{--}1050 \text{ см}^{-1}$ . На основании полученных результатов можно предположить, что при комплексообразовании

ацилгидразон **1** ведет себя как трехдентатный NNO-донорный лиганд.

Монодепротонированный характер соединения **1** в комплексах **2** и **3** также подтверждают результаты спектроскопии ЯМР металлохелата **2**, полученного на основе перхлората Zn(II). По сравнению со спектром гидразона **1**, в области слабого поля зарегистрирован сигнал не двух, а только от одного подвижного протона (13.34 м. д.). Кроме того, происходит заметное смещение сигналов протонов групп  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_3$  в область сильного поля на 0.82 и 0.16 м. д. соответственно.

Детальная информация о строении координационных узлов в комплексах **3** [M = Cu(II)], **4** [M = Mn(II)], **5** [M = Ni(II)] получена при исследовании комплексов методом рентгеновской спектроскопии поглощения (анализ XANES и EXAFS K-краев поглощения металлов). Нормированные спектры XANES Cu-, Mn- и Ni K-краев поглощения и их первые производные  $d\mu/dE$  для комплексов **3–5** приведены на рис. 3а.



**Рис. 3.** Нормированные спектры XANES Cu-, Mn- и Ni K- краев поглощения (соответствующие первые производные  $d\mu/dE$  на даны вставках) (а) и МФТ EXAFS (б) комплексов **5** (1), **4** (2), **3** (3) (сплошная линия – эксперимент, кружки – теория).

**Таблица 2.** Параметры<sup>a</sup> локального атомного строения комплексов **3–5**, полученные в результате двухсферной аппроксимации EXAFS

| Комплекс | <i>N</i> | <i>R</i> , Å | $\sigma^2$ , Å <sup>2</sup> | Атом | $\mathcal{R}$ |
|----------|----------|--------------|-----------------------------|------|---------------|
| <b>3</b> | 2        | 1.91         | 0.0040                      | O/N  | 1.5           |
|          | 2        | 1.96         | 0.0040                      | O/N  |               |
| <b>4</b> | 2        | 2.05         | 0.0033                      | O/N  | 5.8           |
|          | 4        | 2.17         | 0.0033                      | O/N  |               |
| <b>5</b> | 2        | 1.97         | 0.0030                      | O/N  | 1.6           |
|          | 4        | 2.07         | 0.0030                      | O/N  |               |

<sup>a</sup> *N* – координационное число, *R* – межатомные расстояния,  $\sigma^2$  – фактор Дебая–Уоллера,  $\mathcal{R}$  – функция качества подгонки.

<sup>b</sup> Область аппроксимации в *r*-пространстве  $\Delta r = 1.00\text{--}2.04$  Å.

Спектры XANES Cu-, Mn- и Ni *K*-краев поглощения для комплексов **3–5** существенно различаются. Спектр Cu *K*-края рентгеновского поглощения комплекса **3** состоит из основного максимума С, плеча В непосредственно на краю и очень слабого предкраевого пика А. Спектры Mn- и Ni *K*-края рентгеновского поглощения комплексов **4** и **5** имеет только узкий основной максимум поглощения С и предкраевой пик А незначительной интенсивности. Природа предкраевого пика А определяется формально запрещенными квадрупольными  $1s \rightarrow d$  электронными переходами. Однако в случае *p*–*d*-смешивания атомных орбиталей металла, происходящем, когда симметрия окружения координационного центра отклоняется от октаэдрической или плоскоквадратной (отсутствие центра инверсии), интенсивность этого предкраевого пика значительно возрастает, так как он определяется уже дипольными электронными переходами  $1s \rightarrow p$ . При октаэдрическом окружении ионов металлов энергии вакантных  $p^*$ -орбиталей металла вырождаются, и мы имеем узкий основной максимум спектра поглощения и, соответственно, его первой производной ( $d\mu/dE$ ). Такая картина наблюдается, в частности, для спектров XANES Mn- и Ni *K*-края комплексов **4** и **5**, указывая на октаэдрическое окружение ионов металлов в этих соединениях. Небольшое расщепление первой производной может быть интерпретировано как искажение октаэдрического полиэдра. Проявление плеча В непосредственно на краю поглощения XANES Cu *K*-края комплекса **3** приводит к сильному расщеплению его максимума первой

производной  $d\mu/dE$ , что, наряду с незначительной интенсивностью предкраевого пика А, позволяет предположить об искаженном плоскоквадратном окружении ионов меди в этом соединении.

Количественные характеристики локального атомного строения координационных узлов комплексов **3–5** установлены в результате анализа EXAFS соответствующих *K*-краев рентгеновских спектров поглощения и представлены в табл. 2.

Модули Фурье-трансформант (МФТ) комплексов **3–5** (рис. 3б) содержат основной пик при *r* 1.55, 1.70 и 1.59 Å, соответственно, обусловленный рассеиванием фотоэлектронной волны на ближайшей координационной сфере, состоящей из атомов азота и кислорода лигандов. Последующие малоинтенсивные пики в МФТ комплексов при больших значениях *r* 2.35–2.42 Å связаны с координационными сферами, включающими различные атомы лигандов, в основном атомы углерода.

Наилучшая аппроксимация теоретического спектра EXAFS с экспериментом для комплекса **3** получена для модели с четырьмя атомами кислорода/азота в первой координационной сфере. Найденные средние расстояния Cu···N/O (см. табл. 2) имеют типичные значения для комплексов меди близкого строения. Для комплексов **4** и **5** подтверждается модель октаэдрического окружения ионов марганца и никеля, предложенная из анализа XANES этих соединений. Средние расстояния Mn···O/N и Ni···O/N в комплексах **4** и **5** существенно выше (на ~0.18 и 0.08 Å соответственно), чем расстояние Cu···O/N в комплексе **3** при сопоставимых значениях фактора Дебая–Уоллера.

**Таблица 3.** Основные межатомные расстояния и валентные углы в молекуле соединения **6**  $[\text{Co}(\text{H}_2\text{L})(\text{HL})](\text{ClO}_4)_3$ 

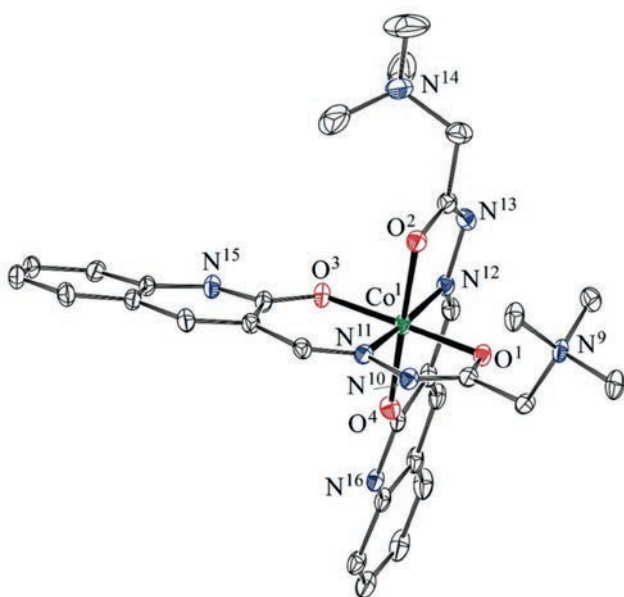
| Связь                                | $d, \text{\AA}$       | Связь                                   | $d, \text{\AA}$       | Связь                             | $d, \text{\AA}$       |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| $\text{Co}^1\text{--O}^3$            | 1.871(3)              | $\text{Co}^1\text{--N}^{11}$            | 1.878(3)              | $\text{Co}^2\text{--O}^7$         | 1.870(3)              |
| $\text{Co}^1\text{--O}^4$            | 1.883(3)              | $\text{Co}^1\text{--N}^{12}$            | 1.888(3)              | $\text{Co}^2\text{--O}^5$         | 1.878(3)              |
| $\text{Co}^1\text{--O}^1$            | 1.885(3)              | $\text{Co}^2\text{--O}^6$               | 1.893(3)              | $\text{Co}^2\text{--N}^3$         | 1.866(3)              |
| $\text{Co}^1\text{--O}^2$            | 1.888(3)              | $\text{Co}^2\text{--O}^8$               | 1.896(3)              | $\text{Co}^2\text{--N}^6$         | 1.863(3)              |
| Угол                                 | $\alpha, \text{град}$ | Угол                                    | $\alpha, \text{град}$ | Угол                              | $\alpha, \text{град}$ |
| $\text{O}^3\text{Co}^1\text{O}^4$    | 89.21(12)             | $\text{O}^1\text{Co}^1\text{N}^{12}$    | 90.15(13)             | $\text{O}^7\text{Co}^2\text{O}^6$ | 90.14(12)             |
| $\text{O}^3\text{Co}^1\text{O}^1$    | 179.50(12)            | $\text{N}^{11}\text{Co}^1\text{O}^4$    | 88.54(12)             | $\text{O}^7\text{Co}^2\text{O}^8$ | 89.11(12)             |
| $\text{O}^3\text{Co}^1\text{O}^2$    | 92.00(14)             | $\text{N}^{11}\text{Co}^1\text{O}^1$    | 83.70(13)             | $\text{O}^7\text{Co}^2\text{O}^5$ | 178.95(12)            |
| $\text{O}^3\text{Co}^1\text{N}^{11}$ | 95.82(13)             | $\text{N}^{11}\text{Co}^1\text{O}^2$    | 92.67(13)             | $\text{O}^5\text{Co}^2\text{O}^6$ | 88.80(11)             |
| $\text{O}^3\text{Co}^1\text{N}^{12}$ | 90.34(13)             | $\text{N}^{11}\text{Co}^1\text{N}^{12}$ | 172.95(14)            | $\text{O}^5\text{Co}^2\text{O}^8$ | 91.94(12)             |
| $\text{O}^4\text{Co}^1\text{O}^1$    | 90.64(13)             | $\text{N}^{12}\text{Co}^1\text{O}^2$    | 83.67(14)             | $\text{N}^6\text{Co}^2\text{O}^6$ | 94.33(13)             |
| $\text{O}^4\text{Co}^1\text{O}^2$    | 178.19(14)            | $\text{N}^3\text{Co}^2\text{O}^8$       | 95.60(12)             | $\text{N}^6\text{Co}^2\text{O}^8$ | 86.38(13)             |
| $\text{O}^4\text{Co}^1\text{N}^{12}$ | 94.98(13)             | $\text{N}^3\text{Co}^2\text{O}^7$       | 91.25(12)             | $\text{N}^6\text{Co}^2\text{N}^3$ | 172.39(13)            |
| $\text{O}^1\text{Co}^1\text{O}^2$    | 88.17(14)             | $\text{N}^3\text{Co}^2\text{O}^5$       | 88.61(12)             | $\text{N}^6\text{Co}^2\text{O}^7$ | 96.13(13)             |

Структура комплекса **6**, полученного на основе перхлората  $\text{Co}(\text{II})$ , была определена по данным рентгеноструктурного исследования этого соединения. Установлено, что комплекс  $\text{Co}(\text{II})$  **6**, как и

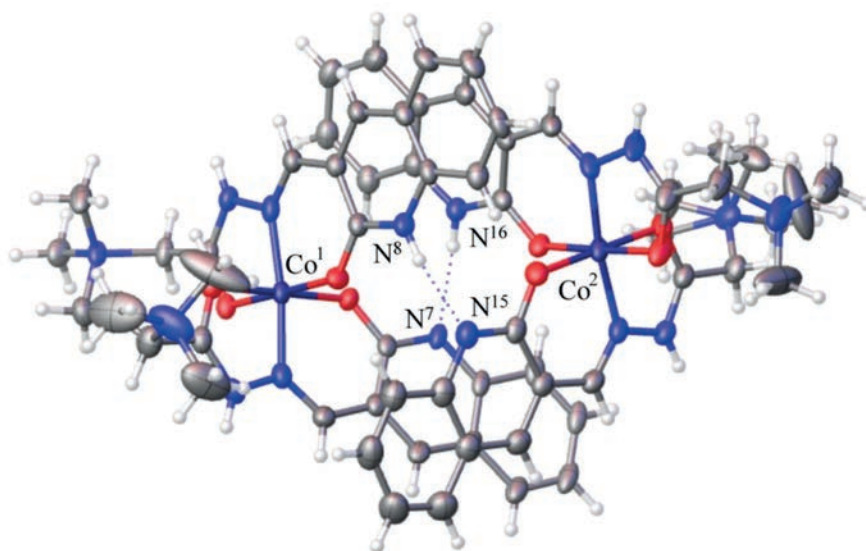
металлохелаты  $\text{Mn}(\text{II})$  и  $\text{Ni}(\text{II})$  **4**, **5**, имеет псевдооктаэдрическое строение координационного узла. Структура комплекса **6** включает две независимых молекулы, имеющих близкие длины связей, но несколько различную конформацию металлохелатных циклов. Структура молекулы комплекса **6**, включающей атом  $\text{Co}^1$ , показана на рис. 4, длины связей и валентные углы в координационных полиэдрах приведены в табл. 3.

Координационный полиэдр обоих ионов кобальта может быть описан как искаженный октаэдр. Каждый из органических лигандов тридентатно координирован к иону кобальта, причем один из них – в гидразонной форме **1a** хинонным и гидразонным атомами кислорода и азометиновым атомом азота, а второй – в монодепротонированной гидразонной форме **1b** (оксихинолиновым и гидразонным атомами кислорода и азометиновым атомом азота) (рис. 4).

В молекулах комплекса реализуются два пятичленных  $\text{CoNNCO}$  и два шестичленных  $\text{CoNNCCO}$  металлохелатных цикла. В молекуле, включающей атом  $\text{Co}^1$ , оба шестичленных и один из пятичленных металлохелатных циклов являются практически плоскими, а второй пятичленный цикл имеет конформацию конверта, клапан которого образован атомом  $\text{Co}^1$ , выходящим из средней плоскости остальных атомов цикла на 0.189  $\text{\AA}$ .



**Рис. 4.** Общий вид молекулы комплекса **6** в представлении атомов эллипсоидами тепловых смещений с 30%-ной вероятностью (атомы водорода и перхлорат-ионы не показаны).



**Рис. 5.** Водородно-связанные димеры в структуре комплекса **6** (эллипсоиды тепловых смещений показаны с 30%-ной вероятностью, перхлорат-ионы не показаны).

В молекуле, включающей атом  $\text{Co}^2$ , практически плоскими являются оба пятичленных и один из шестичленных металлохелатных циклов. Второй шестичленный цикл имеет конформацию полуванны; атом  $\text{Co}^2$  отклоняется от средней плоскости остальных атомов цикла на 0.199 Å.

В монокристалле комплекса  $\text{Co(II)}$  **6** независимые молекулы попарно связаны (рис. 5) двумя весьма прочными межмолекулярными водородными связями со следующими параметрами:  $\text{N}^8\cdots\text{N}^{15}$ ;  $\text{N}^8\cdots\text{H}^8$  0.86 Å,  $\text{H}^8\cdots\text{N}^{15}$  1.91 Å,  $\text{N}^8\cdots\text{N}^{15}$  2.738(5) Å, угол  $\text{N}^8\text{H}^8\text{N}^{15}$  161°,  $\text{N}^{16}\cdots\text{H}^{16}\cdots\text{N}^7$ ;  $\text{N}^{16}\cdots\text{H}^{16}$  0.86 Å,  $\text{H}^{16}\cdots\text{N}^7$  1.98 Å,  $\text{N}^{16}\cdots\text{N}^7$  2.779(5) Å, угол  $\text{N}^{16}\text{H}^{16}\text{N}^7$  155°.

Образцы ацилгидразона **1** и комплексов  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Mn(II)}$  и  $\text{Co(II)}$  **3**, **4** и **6** были исследованы

на протистоцидные, фунгистатические и антибактериальные свойства (против *Colpoda steinii*, *Penicillium italicum*, *St. aureus*, *E. coli*). Полученные результаты не подтвердили предполагаемую нами биологическую активность полученных соединений. Заметную протистоцидную активность проявил только комплекс  $\text{Cu(II)}$  в отношении *Colpoda steinii* (табл. 4). Концентрация соединения **3**, при которой в поле зрения микроскопа паразиты полностью не обнаруживаются, составляет 250 мкг/моль. Однако это в 4 раза больше, чем у препарата сравнения байкокс (62.5 мкг/мл).

Таким образом, в настоящей работе был проведен синтез и исследование новой лигандной системы – продукта конденсации 3-формил-2-хинолона и ацетогидразида триметиламмонийхлорида. Дан-

**Таблица 4.** Результаты исследования биологической активности гидразона **1** и комплексов  $\text{Cu(II)}$  **3**,  $\text{Mn(II)}$  **4** и  $\text{Co(II)}$  **6**

| Соединение | с, мкг/мл ( <i>C. steinii</i> ) | Зона задержки роста, мм |                   |                 |
|------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|
|            |                                 | <i>P. italicum</i>      | <i>St. aureus</i> | <i>E. coli</i>  |
| <b>1</b>   | >500                            | 0                       | 0                 | 0               |
| <b>3</b>   | 250                             | 0                       | 0                 | 0               |
| <b>4</b>   | >500                            | 0                       | 0                 | 0               |
| <b>6</b>   | >500                            | 0                       | 0                 | 0               |
| Контроль   | байкокс, 62.5                   | фундазол, 30            | фуразолидон, 28   | фуразолидон, 30 |

ные спектроскопии ЯМР показали, что гидразон в растворе ДМСО существует в двух таутомерных формах – хинолоновой и оксихинолиновой. Методами ИК, EXAFS спектроскопии и рентгеноструктурного анализа показано, что при взаимодействии полученного гидразона с перхлоратами Cu(II) и Zn(II) образуются комплексы состава 1:1 (металл–лиганд) с плоскоквадратным строением координационного полиэдра. В то время как при взаимодействии с перхлоратами Mn(II), Ni(II), Co(II) были получены несимметричные металлохелаты состава 1:2 (металл–лиганд) с псевдооктаэдрическим строением хелатного узла, в которых две молекулы лиганда находятся в разных таутомерных формах – хинолоновой и монодепротонированной оксихинолиновой. Исследования антибактериальных, фунгистатических и протистостатических свойств гидразона и комплексов Cu(II), Mn(II) и Co(II) показали, что предполагаемой активностью они не обладают.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполнен на приборе PerkinElmer 240C в лаборатории микроанализа Южного федерального университета. Спектры ЯМР получены на спектрометрах Varian Unity 300 и 600. ИК спектры зарегистрированы на приборе Varian Scimitar 1000 FT-IR в вазелиновом масле в области 400–4000 см<sup>-1</sup>. Электронные спектры сняты на приборе Varian Cary 5000 в области 200–800 нм.

Рентгеновские спектры поглощения комплексов меди(II) **3**, марганца(II) **4** и никеля(II) **5** в твердом состоянии регистрировали в режиме пропускания на EXAFS-спектрометре станции «Структурного материаловедения» в Курчатовском синхротрон-

ном центре (Москва) [31]. Энергия электронного пучка, использованного в качестве источника рентгеновского синхротронного излучения, – 2.5 ГэВ при токе 80–120 мА. Для монохроматизации рентгеновского излучения использовали двухкристалльный Si(111) монохроматор. Обработку полученных спектров поглощения проводили стандартными процедурами выделения фона, нормирования на величину скачка *K*-края и выделения атомного поглощения  $\mu_0$ , после чего проводили Фурье-преобразование полученных EXAFS ( $\chi$ )-спектров в интервале волновых векторов фотоэлектронов *k* от 2.5 до 13.0 Å<sup>-1</sup> с весовой функцией  $k^3$ . Пороговую энергию ионизации  $E_0$  выбирали по величине максимума первой производной *K*-края и в дальнейшем варьировали при подгонке. Точные значения параметров структуры ближайшего окружения ионов металлов в соединениях определяли нелинейной подгонкой параметров (*N* – координационное число, *R* – межатомные расстояния,  $\sigma^2$  – фактор Дебая–Уоллера) соответствующих координационных сфер (КС) при сопоставлении рассчитанного EXAFS-сигнала и выделенного из полного EXAFS-спектра методом Фурье-фильтрации модулей Фурье-трансформант (МФТ). Нелинейную подгонку производили с использованием пакета программ IFFEFIT-1.2.11 [32]. Необходимые для построения модельного спектра фазы и амплитуды рассеяния фотоэлектронной волны рассчитывали с использованием программы FEFF7 [33] и атомных координат соединений с близкой атомной структурой.

Функцию качества подгонки  $\chi^2$ , минимизацию которой проводили при нахождении параметров структуры ближайшего окружения, рассчитывали по формуле (3).

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{N_{\text{pts}}} \frac{[\text{Re}(\chi_{\text{data}}(R_i) - \chi_{\text{th}}(R_i))]^2 + [\text{Im}(\chi_{\text{data}}(R_i) - \chi_{\text{th}}(R_i))]^2}{[\text{Re}(\chi_{\text{data}}(R_i))]^2 + [\text{Im}(\chi_{\text{data}}(R_i))]^2}. \quad (3)$$

Здесь  $\chi_{\text{data}}(R_i)$  и  $\chi_{\text{th}}(R_i)$  EXAFS-функции в *R*-пространстве,  $N_{\text{pts}}$  – количество точек в подгоняемой области спектра.

**Рентгеноструктурный анализ.** Монокристалл сольвата комплекса **6** для РСА получен при медленном охлаждении раствора в метаноле.

Оранжевые призматические кристаллы (*M* 931.0 г/моль), моноклинные при 100(2) К, *a* 21.021(4), *b* 15.056(3), *c* 24.707(5) Å,  $\beta$  110.78(3)°, *V* 7311(3) Å<sup>3</sup>, пространственная группа *P* 21/*c*, *Z* 8,  $d_{\text{выч}}$  1.378 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.961. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 85017 отражений изме-

яли на дифрактометре Rayonix SX165 CCD (синхротронное излучение,  $\lambda$  0.80246 Å,  $\theta_{\max}$  30.909°) для монокристаллического образца размером  $0.15 \times 0.12 \times 0.12$  мм<sup>3</sup>. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили с помощью программы XDS [34], структура расшифрована прямым методом с помощью программы SHELXT [35] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F_{hkl}^2$  с помощью программы SHELXL [36]. Для работы с моделью структуры использовался графический редактор Olex2 1.2 [37, 38]. Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели наездника [ $U_{iso}(H) = nU_{eq}(C)$ , где  $n = 1.5$  для атомов углерода метильных групп,  $n = 1.2$  для остальных атомов C]. Окончательные факторы расходимости  $R_1$  0.0783 и  $wR_2$  0.2060 для 13582 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ,  $R_1$  0.0880 и  $wR_2$  0.2159 для всех 15978 независимых отражений, 985 уточняемых параметра, GOOF 1.034. Для анализа структуры использовалась программа PLATON [39]. Избранные межатомные расстояния и валентные углы приведены в табл. 3. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2154822).

**Расчетные методы.** Квантово-химический расчет оптимизированной структуры гидразона **1** проводили в рамках теории функционала плотности с использованием гибридного обменно-корреляционного функционала B3LYP [40] в валентно-расщепленном базисе гауссовых функций, расширенного поляризационными и диффузными функциями на всех атомах 6-311++G\*\*. Использовалась программа Gaussian'09 [41]. Оптимизация геометрии проводилась без ограничения по симметрии, минимумы поверхности потенциальной энергии характеризовали отсутствием мнимых частот рассчитанных нормальных колебаний. Для оптимизированной структуры **1** были рассчитаны 50 синглет-синглетных электронных переходов в рамках метода TD-DFT B3LYP/6-31G(d,p) в водной среде. Влияние среды учитывали в рамках модели непрерывной поляризуемой среды (PCM) [42] с использованием параметров для растворителя (H<sub>2</sub>O), принятых в программе Gaussian'09 по умолчанию. Для подготовки данных, презентаци-

онной графики, визуализации результатов расчетов использовали программу Chemcraft [43].

**Экспериментальное определение  $pK_a$ .** Для потенциометрического определения  $pK_a$  0.1 ммоль **1** растворяли в 22 мл воды, добавляли 3 мл 0.1 М. соляной кислоты и титровали раствором 0.1 М. NaOH. Все измерения проводились при постоянной ионной силе, при непрерывном перемешивании, осуществляемом магнитной мешалкой. Титрант вносился из микробюретки порциями по 0.1 мл.

Также было проведено потенциометрическое определение  $pK_a$  без добавления соляной кислоты. Для этого 0.1 ммоль соединения **1** растворяли в 25 мл воды и титровали раствором 0.1 М. NaOH при постоянной ионной силе и непрерывном перемешивании, осуществляемом магнитной мешалкой.

Для расчета констант ионизации использовали уравнение (4), полученное совместным решением уравнений электронейтральности и материального баланса [44]:

$$pK_a = pH + \log \frac{(1-a)C_R - [H^+] + [OH^-]}{aC_R + [H^+] + [OH^-]}. \quad (4)$$

где  $a$  – степень нейтрализации,  $C_R$  – молярная концентрация гидразона **1**.

**Биологическая активность.** Антибактериальную активность изучали на плотных питательных средах методом диффузии в агар. Использовали диски диаметром 6 мм, из фильтр-картона для определения чувствительности к противомикробным препаратам (НД-ПМП-1) производства Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург). Препаратами сравнения являлись байкокс, фундазол и фуразолидон. Методика в модификации Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института описана в работе [45–47]. Протистоцидную активность изучали на простейших вида *Colpoda steinii* (полевой изолят), коллекция лаборатории паразитологии Северо-Кавказского зонального научно-исследовательского ветеринарного института. Протистоцидную активность изучали методом серийных разведений [45, 47]. Препаратом сравнения слу-

жил байкокс – 2.5%-ного раствор толтразурила, из которого готовили водные растворы с определенной концентрацией. Результаты исследования представлены в табл. 4.

**Хлорид N,N,N-триметил-2-оксо-2-{2-[(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)метилен]гидразинил}этан-1-аммония (1).** К горячей суспензии 0.51 г (0.003 моль) 2-оксо-3-формилхинолона [48] в 20 мл бутанола добавляли 0.50 г (0.003 моль) ацетогидразида триметиламмонийхлорида. Полученную смесь кипятили 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали горячим бутанолом и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (2:1). Выход 0.61 г (60.4%), светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 270°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3404, 3292 (NH), 1696 (C=O), 1650 (C=O), 1564, 1500, 1425, 1408, 1302, 1230, 1157, 1127, 1101, 990, 926, 860, 832, 764, 724, 632, 567, 525, 464. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): форма **1a** (75%), 3.32 с (9H, CH<sub>3</sub>), 4.80 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.22 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.35 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.56 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.74 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 8.31 с (1H, H<sup>4</sup>), 8.44 с (1H, CH=N), 12.10 уш. с (2H, NH); форма **1b** (25%), 3.32 с (9H, CH<sub>3</sub>), 4.80 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.70 уш. с (1H, OH), 7.23 т (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.33 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.54 т (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 7.83 д (1H, H<sup>8</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>NH</sub> 7.8), 8.42 с (1H, H<sup>4</sup>), 8.51 с (1H, CH=N), 12.00 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 55.50; H 5.60; Cl 11.40; N 17.70. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.81; H 5.93; Cl 10.98; N 17.36.

**Синтез комплексов** проводили по общей методике: к горячей суспензии 0.15 ммоль гидразона **1** в 5 мл метанола приливали раствор 0.15 ммоль перхлората соответствующего металла в 5 мл метанола. Полученный раствор нагревали в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакууме.

**Комплекс цинка(II) (2).** Выход 55%, желтый аморфный порошок, т. разл. > 250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3172 (NH), 1632 (C=O), 1540, 1414, 1277, 1185, 1090 (ClO<sub>4</sub>), 973, 910, 788, 761, 626, 602, 567. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.23 с (9H, CH<sub>3</sub>), 3.35 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.91 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.38–7.47 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 7.65–7.81 м (2H, H<sub>Ar</sub>), 8.55 с (1H, H<sub>Ar</sub>), 8.68 с (1H, CH=N), 13.34 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 39.60; H 4.60; N 11.90; Zn 13.20. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Zn. Вычислено, %: C 39.85; H 4.39; N 11.62; Zn 13.56.

**Комплекс меди(II) (3).** Выход 68%, светло-зеленый аморфный порошок, т. разл. > 250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3217 (NH), 1630 (C=O), 1543, 1409, 1354, 1296, 1190, 1099 (ClO<sub>4</sub>), 994, 915, 787, 766, 624, 574. Найдено, %: C 39.80; H 4.60; Cu 13.00; N 11.90. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClCuN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 40.01; H 4.41; Cu 13.23; N 11.66.

**Комплекс марганца(II) (4).** Выход 55%, желтый аморфный порошок, т. разл. > 250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3398 (NH), 3204 (NH), 1629 (C=O), 1543, 1412, 1281, 1182, 1089 (ClO<sub>4</sub>), 972, 910, 788, 759, 629, 600, 569. Найдено, %: C 39.40; H 4.30; N 12.50; Mn 5.80. C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>MnN<sub>8</sub>O<sub>16</sub>. Вычислено, %: C 38.87; H 4.02; N-12.09; Mn 5.93.

**Комплекс никеля(II) (5).** Выход 60%, светло-зеленый аморфный порошок, т. разл. > 250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3397 (NH), 3219 (NH), 1630 (C=O), 1592, 1537, 1420, 1354, 1270, 1236, 1105 (ClO<sub>4</sub>), 1061 (ClO<sub>4</sub>), 971, 909, 788, 760, 625, 602, 571. Найдено, %: C 39.00; H 4.40; N 11.80; Ni 6.80. C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>8</sub>NiO<sub>16</sub>. Вычислено, %: C 38.71; H 4.01; N 12.04; Ni 6.31.

**Комплекс кобальта(II) (6).** Выход 73%, красный аморфный порошок, т. разл. > 250°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3382 (NH), 3197 (NH), 1627 (C=O), 1596, 1537, 1416, 1271, 1236, 1101 (ClO<sub>4</sub>), 1080 (ClO<sub>4</sub>), 970, 911, 784, 754, 625, 601, 567. Найдено, %: C 38.90; H 4.50; N 12.10; Co 6.50. C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>3</sub>CoN<sub>8</sub>O<sub>16</sub>. Вычислено, %: C 38.71; H 4.01; N 12.04; Co 6.33.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Власенко Валерий Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5470-1564>

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

Зубенко Александр Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7943-7667>

Зубавичус Ян Витаутасович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2266-8944>

Лазаренко Владимир Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3613-9763>

Щербakov Игорь Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7799-5075>

# БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследование выполнено с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» и «Высокопроизводительные вычисления» Южного федерального университета.

# ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90173, синтез соединений, К.Б. Гишко), Южного федерального университета (проект № ВнГр-07/2020-01-ИФ, рентгеноспектральные исследования, В.Г. Власенко) и Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект 0852-2020-0031, ЯМР исследования, Г.С. Бородин).

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rollas S., Küçükgüzel S.G. // *Molecules*. 2007. Vol. 12. N 8. P. 1910. doi 10.3390/12081910
2. Suvarapu L.N., Seo Y.K., Baek S.O., Ammireddy V.R. // *E-J. Chem.* 2012. Vol. 9. N 3. P. 1288. doi 10.1155/2012/534617
3. Зеленин К.Н., Хорсеева Л.А., Алексеев В.В. // *Хим.-фарм. ж.* 1992. Т. 26. № 5. С. 30; Zelenin K.N., Khorseeva L.A., Alekseev V.V. // *Pharm. Chem. J.* 1992. Vol. 26. N 5. P. 395. doi 10.1007/BF00772901
4. Singh R.B. Jain P., Singh R.P. // *Talanta*. 1982. Vol. 29. N 2. P. 77. doi 10.1016/0039-9140(82)80024-6
5. El-Shafei A.A., Moussa M.N.H., El-Far A.A. // *Mater. Chem. Phys.* 2001. Vol. 70. N 2. P. 175. doi 10.1016/S0254-0584(00)00496-X
6. Carneiro Brum J.O., França T.C.C., LaPlante S.R., Figueroa Villar J.D. // *Mini Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 5. P. 342. doi 10.2174/1389557519666191014142448
7. Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M.R., Alam M.M. // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2014. Vol. 6. N 2. P. 69. doi 10.4103/0975-7406.129170
8. Iliev I., Kontrec D., Detcheva R., Georgieva M., Balacheva A., Galić N., Pajpanova T. // *Biotech. Biotechnolog. Equip.* 2019. Vol. 33. N 1. P. 756. doi 10.1080/13102818.2019.1608302
9. Sharma P.C., Sharma D., Sharma A., Saini N., Goyal R., Ola M., Chawla R., Thakur V.K. // *Mater. Today Chem.* 2020. Vol. 18. P. 100349. doi 10.1016/j.mtchem.2020.100349
10. Hussain I., Ali A. // *J. Phytochem. Biochem.* 2017. Vol. 1. N 1. P. 1000104.
11. Wahbeh J., Milkowski S. // *SLAS Technol.* 2019. Vol. 24. N 2. P. 161. doi 10.1177/2472630318822713
12. Попов Л.Д., Морозов А.Н., Щербakov И.Н., Туполова Ю.П., Луков В.В., Коган В.А. // *Усп. хим.* 2009. Т. 78. № 7. С. 697; Popov L.D., Morozov A.N., Shcherbakov I.N., Tupolova Y.P., Lukov V.V., Kogan V.A. // *Russ. Chem. Rev.* 2009. Vol. 78. N 7. P. 643. doi 10.1070/RC2009v078n07ABEH003890
13. Бурлов А.С., Власенко В.Г., Чальцев Б.В., Кошечко Ю.В., Левченков С.И. // *Коорд. хим.* 2021. Т. 47. № 7. С. 391; Burlov A.S., Chal'tsev B.V., Koshchlenko Y.V., Vlasenko V.G., Levchenkov S.I. // *Russ. J. Coord. Chem.* 2021. Vol. 47. N 7. P. 439. doi 10.1134/S1070328421070010
14. Shakdofa M.M.E., Shtaiwi M.H., Morsy N., Abdel-rassel T.M.A. // *M. G. Chem.* 2014. Vol. 13. N 3. P. 187. doi 10.3233/MGC-140133
15. Chen Y.-L., Fang K.-C., Sheu J.-Y., Hsu S.-L., Tzeng C.-C. // *J. Med. Chem.* 2001. Vol. 44. N 14. P. 2374. doi 10.1021/jm0100335
16. Hewawasam P., Fan W., Knipe J., Moon S.L., Boissard C.G., Gribkoff V.K., Starrett J.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12. N 13. P. 1779. doi 10.1016/S0960-894X(02)00240-8
17. Kaschula C.H., Egan T.J., Hunter R., Basilico N., Parapini S., Taramelli D., Pasini E., Monti D. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. N 16. P. 3531. doi 10.1021/jm020858u
18. Muruganantham N., Sivakumar R., Anbalagan N., Gunasekaran V., Leonard J.T. // *Biol. Pharm. Bull.* 2004. Vol. 27. N 10. P. 1683. doi 10.1248/bpb.27.1683
19. Raja D.S., Ramachandran E., Bhuvanesh N.S.P., Natarajan K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 64. P. 148. doi 10.1016/j.ejmech.2013.03.040
20. Raja D.S., Bhuvanesh N.S.P., Natarajan K. // *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41. N 15. P. 4365. doi 10.1039/C2DT12274J
21. Hegde G.S., Bhat S.S., Netalkar S.P., Hegde P.L., Kotian A., Butcher R.J., Revankar V.K. // *Inorg. Chim. Acta.* 2021. Vol. 522. Art. 120352. doi 10.1016/j.ica.2021.120352
22. Thirunavukkarasu T., Puschmann H., Sparkes H.A., Natarajan K., Gnanasoundari V.G. // *Appl. Organomet. Chem.* 2018. Vol. 32 N 3. P. e4111. doi 10.1002/aoc.4111
23. Elamathi C., Butcher R.J., Mohankumar A., Sundararaj P., Madankumar A., Kalaivani P., Prabhakaran R. // *Inorg.*

- Chem. Front. 2019. Vol. 6. N 11. P. 3237. doi 10.1039/C9QI00992B
24. Ramachandran E., Gandin V., Bertani R., Sgarbossa P., Natarajan K., Bhuvanesh N.S.P., Venzo A., Zoleo A., Glisenti A., Dolmella A., Albinati A., Marzano C. // J. Inorg. Biochem. 2018. Vol. 182. P. 18. doi 10.1016/j.jinorgbio.2018.01.016
25. Elamathi C., Butcher R.J., Mohankumar A., Sundararaj P., Elango K.P., Kalaivani P., Prabhakaran R. // Dalton Trans. 2021. Vol. 50. N 25. P. 8820. doi 10.1039/D1DT00648G
26. Girard A., Sandulesco G. // Helv. Chim. Acta. 1936. Vol. 19. N 1. P. 1095. doi 10.1002/hlca.193601901148
27. Vojinović-Ješić L.S., Novaković S.B., Leovac V.M., Češljević V.I. // J. Serbian Chem. Soc. 2012. Vol. 77. N 9. P. 1129. doi 10.2298/JSC120704083V
28. Milenković M., Pevec A., Turel I., Milenković M., Čobeljić B., Sladić D., Krstić N., Anđelković K. // J. Coord. Chem. 2015. Vol. 68. N 16. P. 2858. doi 10.1080/00958972.2015.1055260
29. Anđelković K., Milenković M.R., Pevec A., Turel I., Matić I.Z., Vujčić M., Sladić D., Radanović D., Bradan G., Belošević S., Čobeljić B. // J. Inorg. Biochem. 2017. Vol. 174. P. 137. doi 10.1016/j.jinorgbio.2017.06.011
30. Čobeljić B., Pevec A., Stepanović S., Spasojević V., Milenković M., Turel I., Swart M., Gruden-Pavlović M., Adaila K., Anđelković K. // Polyhedron. 2015. Vol. 89. P. 271. doi 10.1016/j.poly.2015.01.024
31. Chernyshov A.A., Veligzhanin A.A., Zubavichus Y.V. // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. (A). 2009. Vol. 603. N 1-2. P. 95. doi 10.1016/j.nima.2008.12.167
32. Newville M. // J. Synchrotron Rad. 2001. Vol. 8. P. 96. doi 10.1107/S0909049500016290
33. Zabinsky S.I., Rehr J.J., Ankudinov A., Albers R.C., Eller M.J. // Phys. Rev. (B). 1995. Vol. 52. N 4. P. 2995. doi 10.1103/PhysRevB.52.2995
34. Kabsch W. // Acta Crystallogr. (D). 2010. Vol. 66. N 2. P. 125. doi 10.1107/S0907444909047337
35. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
36. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
37. Bourhis L.J., Dolomanov O.V., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 59. doi 10.1107/S2053273314022207
38. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
39. Spek A.L. // J. Appl. Cryst. 2003. Vol. 36. N 1. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112
40. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
41. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., G. Scalmani V.B., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., A.F. Izmaylov, Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., 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 J.M., 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 A.02. 2009.
42. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
43. Zhurko G.A., Zhurko D.A. Chemcraft ver. 1.6 (build 338). <http://www.chemcraftprog.com>.
44. Tsipis A.C. // Coord. Chem. Rev. 2014. Vol. 272. P. 1. doi 10.1016/j.ccr.2014.02.023
45. Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Fetisov L.N., Kolodina A.A., Zubavichus Ya.V., Trigub A.L., Levchenkov S.I., Garnovskii D.A. // Polyhedron. 2018. Vol. 154. P. 65. doi 10.1016/j.poly.2018.07.034
46. Burlov A.S., Vlasenko V.G., Koshchienko Yu.V., Makarova N.I., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Borodkin G.S., Metelitsa A.V., Zubavichus Ya.V., Garnovskii D.A. // Polyhedron. 2018. Vol. 144. P. 249. doi 10.1016/j.poly.2018.01.020
47. Фетисов Л.Н., Зубенко А.А., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. // Международный паразитологический симпозиум «Современные проблемы общей и частной паразитологии» 2012. С. 70.
48. Bazine I., Cheraiet Z., Bensengueni R., Bensouici C., Boukhari A. // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57. N 5. P. 2139. doi 10.1002/jhet.3933

# Synthesis, Structure, and Properties of 2-Oxo-3-formylquinolone Acylhydrazone Containing a Trimethylammonium Fragment and also of Transition Metal Complexes Based on This Compound

L. D. Popov<sup>a,\*</sup>, Yu. P. Tupolova<sup>a</sup>, V. G. Vlasenko<sup>b</sup>, S. A. Borodkin<sup>a</sup>, S. I. Levchenkov<sup>a,c</sup>,  
V. E. Lebedev<sup>a</sup>, O. I. Askalepova<sup>a</sup>, G. S. Borodkin<sup>d</sup>, A. A. Zubenko<sup>e</sup>, K. B. Gishko<sup>a</sup>,  
Ya. V. Zubavichus<sup>f</sup>, V. A. Lazarenko<sup>g</sup>, and I. N. Shcherbakov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

<sup>b</sup> Scientific Research Institute of Physics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

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

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

<sup>e</sup> North-Caucasian Zonal Research Veterinary Institute, Novocherkassk, 346406 Russia

<sup>f</sup> G.K. Boreskov Institute of Catalysis of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Synchrotron Radiation Facility SKIF, Koltsovo, Novosibirsk oblast, 630559 Russia

<sup>g</sup> National Research Center "Kurchatov Institute," Moscow, 123182 Russia

\*e-mail: ldpopov@mail.ru

Received July 29, 2022; revised July 29, 2022; accepted September 1, 2022

The product of 3-formyl-2-quinolone condensation with trimethylammonium chloride acetylhydrazide, (H<sub>2</sub>L<sup>+</sup>)Cl<sup>−</sup> hydrazone, was synthesized. Complexes of Zn(II) and Cu(II), [M(HL)OCH<sub>3</sub>]ClO<sub>4</sub>, with a distorted square-planar structure of coordination sites and asymmetric chelate complexes of Mn(II), Ni(II), and Co(II), [M(HL)(H<sub>2</sub>L)]·(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, of pseudo-octahedral structure were obtained on its basis. The protistocidal, antibacterial, and fungistatic activities of the synthesized compounds were studied.

**Keywords:** hydrazones, metal complexes, X-ray absorption spectroscopy, X-ray diffraction analysis, biological activity

# СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРОИЛИДЕНОВ ТРИТЕРПЕНОИДОВ: КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ С ПАЛЛАДИЕМ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*

© 2023 г. М. С. Денисов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиал Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, ул. Академика Королева 3, Пермь, 614013 Россия  
\*e-mail: denisov.m@itcras.ru

Поступило в редакцию 6 октября 2022 г.

После доработки 21 ноября 2022 г.

Принято к печати 22 ноября 2022 г.

Изучено взаимодействие хлорида палладия(II) с 2-гетероилиденами бетулоновой кислоты, полученными конденсацией с пиридин-2-карбальдегидом, пиридин-3-карбальдегидом, пиридин-4-карбальдегидом и хинолин-2-карбальдегидом. Получено два новых гетероилидена и один новый комплекс палладия, строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР в двумерном исполнении и масс-спектрометрией высокого разрешения. Впервые доказана *E*-изомерия 2-гетероилиденов тритерпеноидов. Оценена цитотоксическая активность веществ на клеточной линии A549.

**Ключевые слова:** тритерпеноид, комплекс палладия(II), цитотоксическая активность

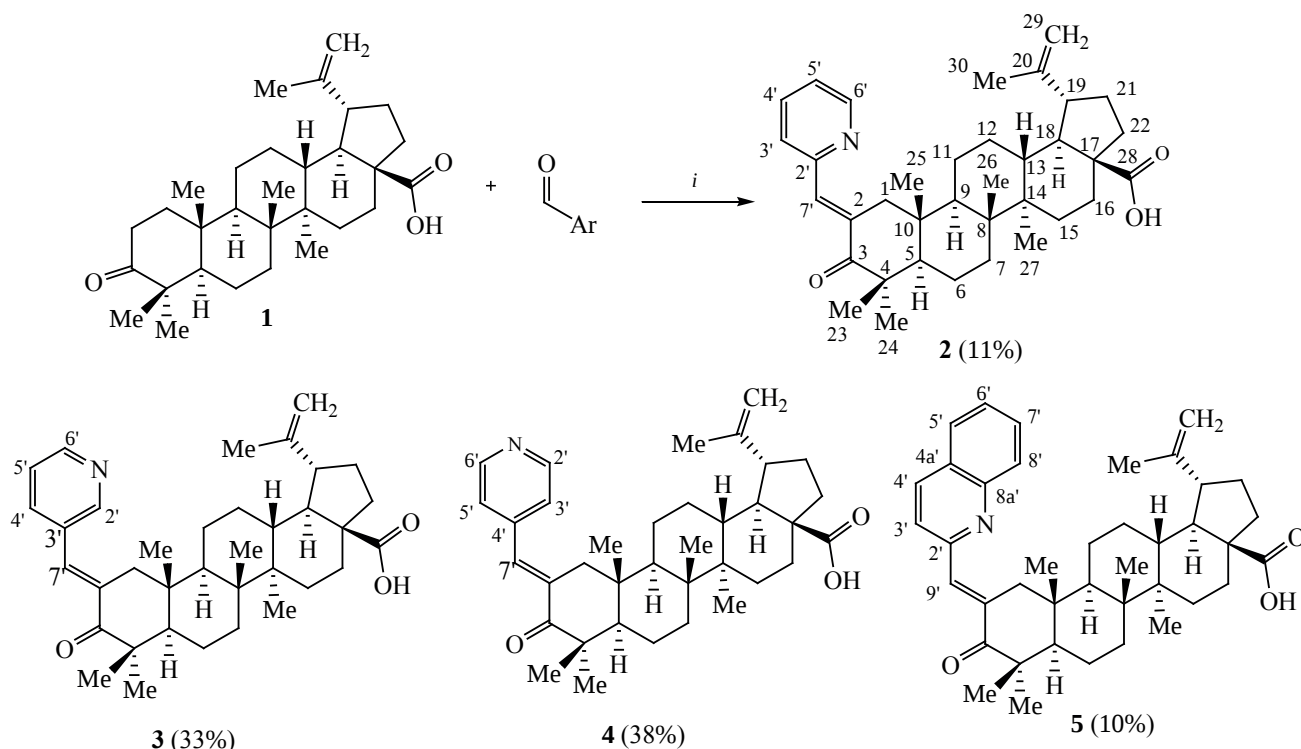
**DOI:** 10.31857/S0044460X23010122, **EDN:** OZNUZJ

В последнее десятилетие из-за структурного сходства с соединениями платины наблюдается особый интерес к координационным и металло-органическим соединениям палладия в качестве потенциальных альтернативных противоопухолевых препаратов [1–5]. Установлено, что клеточная линия A549 (карцинома легкого) является одной из наиболее восприимчивых к соединениям Pd [6]. Критическим аспектом, который ранее препятствовал изучению комплексов Pd в качестве потенциальных противоопухолевых агентов, была их более высокая лабильность по сравнению с их аналогами на основе Pt. Быстрый гидролиз связей Pd-лиганд обычно приводит к образованию очень реакционноспособных частиц, которые не способны достичь целевых биомолекул внутри раковых клеток. Возможной стратегией уменьшения или даже преодоления этого ограничения является использование объемных монодентатных лиган-

дов, прочно связанных с металлическим центром [7], которыми могут являться тритерпеноиды. Как правило, Pd проявляет биологическую активность не сам по себе, а модулирует биологическую активность лиганда [8]. В связи с тем, что для 2-гетероилиденов, полученных из пиридин-3-карбальдегида, пиридин-4-карбальдегида конденсацией с бетулоновой кислотой, установлена повышенная цитотоксическая активность [9], представлялось актуальным расширить ряд соответствующих гетероилиденов, провести комплекссообразование с Pd и оценить их цитотоксическую активность.

Из бетулоновой кислоты **1** и гетероциклических альдегидов (пиридин-2-карбальдегид, пиридин-3-карбальдегид, пиридин-4-карбальдегид и хинолин-2-карбальдегид) были получены 2-гетероилидены **2–5** соответственно (схема 1). Низкие выходы соединений **2–5** объясняются тем, что реакция

Схема 1.

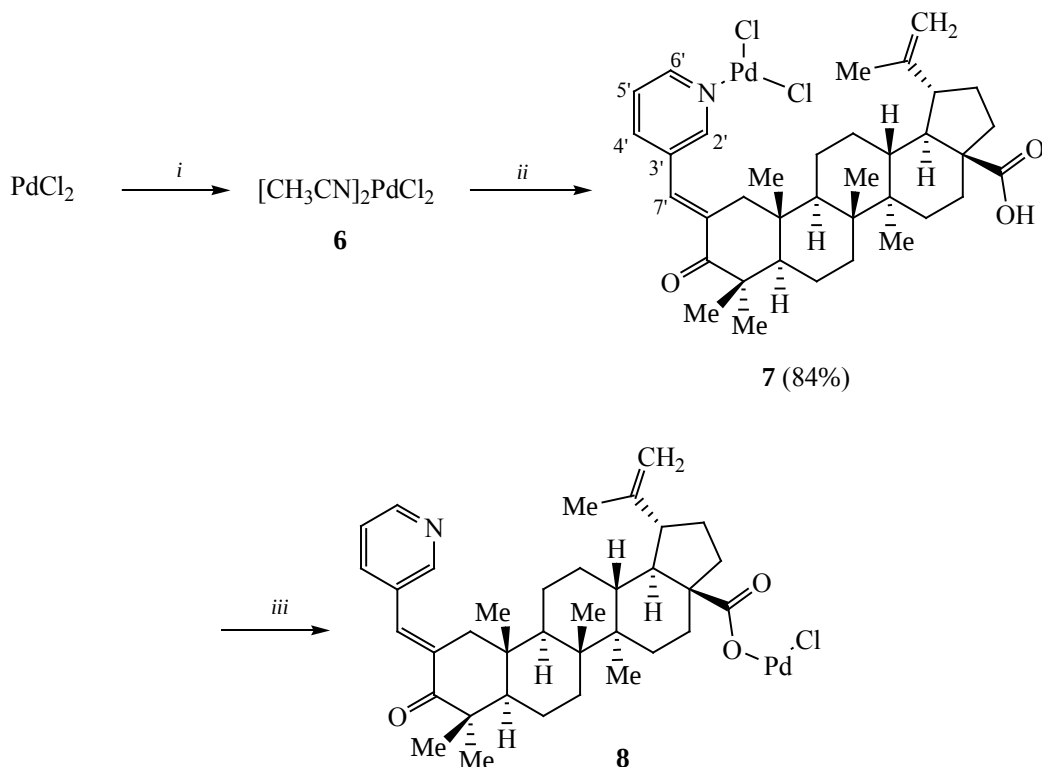


Условия реакции: *i*, без нагрева, EtOH, КОН, 3 сут.

проходит не до конца. Оставшееся в реакционной массе исходное вещество **1** можно выделить колоночной хроматографией в случае синтеза веществ **2–4**. Продукт **5** не может быть отделен от субстрата **1** колоночной хроматографией из-за совпадения  $R_f$ , но может быть очищен перекристаллизацией. Об образовании соединений **2**, **4**, и **5** можно судить по появлению в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала  $\text{CH}^{7'}$  продуктов **2**, **4** и  $\text{CH}^{9'}$  продукта **5** (7.34–7.37 м. д.). Сигнал же  $\text{CH}^{7'}$  соединения **3** обнаруживается при 7.41 м. д., что говорит о меньших электроакцепторных свойствах 3-замещенного пиридина по сравнению с 2- и 4-замещенными. На примере соединения **2**, привлечением ЯМР NOESY, впервые доказано, что 2-гетероилидены тритерпеноидов, являются *E*-изомерами; ранее такая региоселективность только предполагалась [9]. Кроме того, двумерный эксперимент показал, что гетероцикл соединения **2** существует в конформации, ори-

ентированной атомом N в направлении кольца А тритерпеноида. Для гетероциклического фрагмента соединения **3** характерно уширение сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и ослабление в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , чего не наблюдается для гетероциклических фрагментов соединений **2**, **4** и **5**. Этот феномен можно объяснить конформационной неустойчивостью гетероциклического фрагмента соединения **3** из-за менее выраженных электроакцепторных свойств 3-замещенного пиридина и, следовательно, меньшего порядка связи  $\text{C}^{3'}-\text{C}^{7'}$ , приводящего к свободному вращению. Соединения **3** и **4** известны, и их химические сдвиги совпадали с описанными в литературе [10], за исключением отсутствия сигналов  $\text{COOH}^{28}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Чистота новых соединений **2** и **5** подтверждена элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения. Однако в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **5** присутствует дополнительный

Схема 2.



Условия реакции: *i*,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 10 мин, кипячение; *ii*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , **3**, 4 ч, кипячение; *iii*, пиролиз.

минорный набор сигналов, а в ИК спектре расщепление полосы карбонильной группы  $\text{C}=\text{O}$ . Это, вероятно, связано с наличием примеси *Z*-изомера.

На примере лиганда **3** успешно осуществлено комплексообразование (схема 2). На первой стадии  $\text{PdCl}_2$  переведен в ацетонитрильный комплекс **6**, растворимый в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а на второй впервые получен комплекс **7**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **7** отсутствуют сигналы  $\text{CH}_3\text{CN}$ , и элементный анализ подтверждает состав комплекса **7**, что свидетельствует об образовании комплекса Pd с треугольным координационным узлом. Для Pd не характерно образование треугольных комплексов, но подобные примеры были описаны в литературе [11], когда Pd соединен с объемным органическим лигандом. Гетероциклический фрагмент комплекса **7**, в отличие от гетероциклического фрагмента лиганда **3**, прописывается в спектрах ЯМР без уширения и снижения интенсивности сигналов,

поэтому можно утверждать, что палладий стабилизирует конформацию гетероцикла. Двумерный эксперимент ЯМР NOESY показал, что гетероцикл ориентирован атомом  $\text{C}^{2'}$  по направлению к кольцу А тритерпеноида. ИК спектры, представленные тремя полосами терпенового фрагмента соединений **2–5**, **7** похожи с точностью до  $5\text{ см}^{-1}$ , но ИК спектры лиганда **3** и комплекса **7** похожи с точностью до  $1\text{ см}^{-1}$ . Это говорит о том, что Pd не затрагивает тритерпеновый фрагмент. В литературе описаны случаи применения масс-спектрометрии высокого разрешения для комплексов Pd, но с учетом пиролиза [Кокина Т.Е. и др., ЖОХ, 2017, № 10]. Комплекс **7** в ходе испарения претерпевает пиролиз с отщеплением  $\text{HCl}$ , превращаясь в комплекс **8**, что подтверждено данными масс-спектрометрии.

Лиганды **2**, **4**, **5** также были вовлечены в комплексообразование по схеме 2, но соответствующим

**Таблица 1.** Цитотоксическая активность веществ **2–4** и **7** на клеточной линии A549

| Соединение | IC <sub>50</sub> , мкМ. |
|------------|-------------------------|
| <b>2</b>   | 63.52±2.04              |
| <b>3</b>   | 39.97±0.19              |
| <b>4</b>   | 65.71±2.79              |
| <b>7</b>   | 115±2.19                |

щих комплексов получить не удалось, что, вероятно, связано с повышением восстановительной способности за счет большей электроноакцепторной способности соответствующих гетероциклов. В этих опытах вместо комплексов образовывалась палладиевая чернь.

Для соединений **2–4**, **7** была оценена цитотоксическая активность на линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого) (табл. 1). Согласно полученным данным, гетероилиден, полученный из пиридин-3-карбальдегида, показал умеренную цитотоксичность. Его цитотоксическая активность, вероятно, обусловлена структурным сходством с известным противоопухолевым препаратом абиратероном [12].

Таким образом, дальнейший поиск цитотоксичных веществ следует проводить среди с 2-гетероилиденов тритерпеноидов, полученных из пиридин-3-карбальдегида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Bruker VERTEX 80v в тонком слое, полученном испарением растворов соединений в CHCl<sub>3</sub>, в диапазоне 4000–400 см<sup>–1</sup>. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (400 и 100 МГц соответственно), DEPT, COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC и NOESY (время смешения – 0.3 с) записаны в CDCl<sub>3</sub> при 30°C на спектрометре Bruker Avance Neo 400; в качестве внутреннего стандарта в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H использован ГМДС, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C – сигналы протонов CHCl<sub>3</sub>, присутствующего как примесь в CDCl<sub>3</sub>. При отнесении сигналов терпенового фрагмента в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C использованы литературные данные [13]. Масс-спектры с ионизацией электрораспылением записаны в ре-

жиме регистрации положительных ионов на квадрупольно времяпролетном масс-спектрометре высокого разрешения maXis impact HD (Bruker Daltonik GmbH) в диапазоне масс 50–1300 Да после хроматографической колонки без оптимизации разделения (колонка Agilent Zorbax SB-Aq, элюент CH<sub>3</sub>CN – H<sub>2</sub>O, 95:5, 0.3 мл/мин), калибровка шкалы масс – улучшенная квадратичная по сигналам HCO<sub>2</sub>Na, использован раствор образцов в CH<sub>3</sub>CN. Температуры плавления определены на приборе ПТП-2. Элементный анализ (C, H, N) проводили на приборе CHNS VARIO EL CUBE. Углы вращения плоскополяризованного света определены на поляриметре PerkinElmer 341 для D-линии Na (λ 589.3 нм) и приведены в 10<sup>–1</sup>·град·см<sup>2</sup>·г<sup>–1</sup>.

В работе использовали реактивы чистотой не ниже ХЧ: PdCl<sub>2</sub>, 2-пиридинкарбальдегид и 4-пиридинкарбальдегид (Alfa Aesar, Великобритания), 3-пиридинкарбальдегид (ACROS Organics, Бельгия), 2-хинолинкарбальдегид (Aldrich, США), силикагель 0.063–0.2 мм (Macherey-Nagel, Германия). Бетулоновую кислоту **1** получали по известной методике [14]. EtOH сушили над Na по стандартной методике.

## Общая методика синтеза лигандов **2–5**.

Раствор 1.819 г (4 ммоль) бетулоновой кислоты **1**, 1.2 г КОН и 4 ммоль соответствующего альдегида в 60 мл EtOH перемешивали без нагрева в течение 3 сут. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 100 мл CHCl<sub>3</sub>. Раствор промывали 100 мл 10%-ного раствора HCl для удаления КОН, затем 100 мл насыщенного раствора NaCl и сушили MgSO<sub>4</sub>. Продукт отчищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>OH с повышением полярности в соотношении от 1:0 до 9:1. Продукт кристаллизовали из CH<sub>3</sub>CN и сушили в вакуумном шкафу.

**3-Оксо-2-(пиридин-2-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (2).** Выход 11% (243 мг), бесцветный порошок, т. пл. 218–220°C (CH<sub>3</sub>CN), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 45° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>–1</sup>: 1693 ср (C=O), 2869 ср (CH<sub>2</sub>), 2948 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.79 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.01 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.72 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.20–2.29 м (20H), 2.39 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 3.01 д. т (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.4 Гц), 3.44 д

(1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 4.64 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.75 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.21 д. д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.2 Гц), 7.37 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.39 с (1H, CH<sup>3'</sup>), 7.73 д. д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.4 Гц), 8.72 д (1H, CH<sup>6'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 3.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 15.9 (C<sup>25</sup>), 19.5 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.2 (C<sup>24</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.3 (C<sup>23</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.7 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 36.5 (C<sup>4</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 38.5 (C<sup>13</sup>), 40.5 (C<sup>8</sup>), 42.5 (C<sup>10</sup>), 44.8 (C<sup>1</sup>), 45.3 (C<sup>14</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.3 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 52.9 (C<sup>5</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.5 (C<sup>29</sup>), 122.3 (C<sup>5'</sup>), 126.5 (C<sup>3'</sup>), 133.8 (C<sup>7'</sup>), 136.5 (C<sup>4'</sup>), 139.1 (C<sup>2</sup>), 149.1 (C<sup>6'</sup>), 150.6 (C<sup>20</sup>), 155.2 (C<sup>2'</sup>), 181.8 (C<sup>28</sup>), 208.7 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 544.3785 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>3</sub>: 544.3785). Найдено, %: C 78.98; H 9.19; N 2.38. C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 79.51; H 9.08; N 2.58.

**3-Оксо-2-(пиридин-3-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (3).** Выход 38% (834 мг), желтый порошок, т. пл. 175–177°C (CH<sub>3</sub>CN) {т. пл. 183°C (EtOH) [10]}, [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 11° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 17° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) [10]}. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1695 ср (C=O), 2870 ср (CH<sub>2</sub>), 2950 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.02 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.13 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.15 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 1.47 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.71 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 0.82–2.30 м (20H), 2.24–2.30 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>), 2.93 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 16.0 Гц), 3.00 д. д (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 4.63 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.74 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.41 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.66 уш. с (1H, CH<sup>5'</sup>), 7.95 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.40 Гц), 8.76 уш. с (2H, CH<sup>6'</sup>+CH<sup>2'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 15.8 (C<sup>13</sup>), 19.4 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.3 (C<sup>25</sup>), 25.5 (C<sup>12</sup>), 29.3 (C<sup>24</sup>), 29.4 (C<sup>14</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.6 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.0 (C<sup>7</sup>), 36.0 (C<sup>22</sup>), 37.0 (C<sup>4</sup>), 38.4 (C<sup>5</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.6 (C<sup>10</sup>), 45.4 (C<sup>1</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.4 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 53.0 (C<sup>23</sup>), 56.3 (C<sup>17</sup>), 109.9 (C<sup>29</sup>), 124.8 (C<sup>5'</sup>), 131.4 (C<sup>3'</sup>), 131.5 (C<sup>4'</sup>), 138.5 (C<sup>2</sup>), 140.1 (C<sup>7'</sup>), 145.1 (C<sup>2'</sup>), 150.2 (C<sup>20</sup>), 150.3 (C<sup>6'</sup>), 180.6 (C<sup>28</sup>), 207.2 (C<sup>3</sup>).

**3-Оксо-2-(пиридин-4-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (4).** Выход 33% (728 мг), бесцветный порошок, т. пл. 179–181°C (CH<sub>3</sub>CN) {т. пл. 183°C (EtOH) [10]}, [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 18° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) {[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> 29° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>) [10]}. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1696 ср (C=O), 2870 ср (CH<sub>2</sub>), 2948 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.80 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.97 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.02 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>),

1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.17 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.71 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.18–2.30 м (20H), 2.93–3.00 м (2H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>+CH<sup>19</sup>), 4.65 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 48.4 Гц), 4.65 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.75 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.36 с (1H, CH<sup>7'</sup>), 7.72 с (2H, CH<sup>3'</sup>+CH<sup>5'</sup>), 8.77 д (2H, CH<sup>2'</sup>+CH<sup>6'</sup>).

**3-Оксо-2-(хинолин-2-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-овая кислота (5).** Выход 10 % (247 мг), желтый порошок, т. пл. 218–220°C (CH<sub>3</sub>CN), [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> 64° (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1694 сл (C=O), 2869 ср (CH<sub>2</sub>), 2946 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 0.84 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 0.98 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.03 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 1.16 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.72 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.19–2.31 м (20H), 2.48 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 17.6 Гц), 3.02 д. т (1H, CH<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 4.0 Гц), 3.72 д (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 18.0 Гц), 4.64 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.76 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.34 с (1H, CH<sup>9'</sup>), 7.39 д (1H, CH<sup>3'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 7.50–7.55 м (1H, CH<sup>6'</sup>), 7.72 д. д. д (1H, CH<sup>7'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.8, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 0.8 Гц), 7.78 д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.0 Гц), 8.09 д (1H, CH<sup>8'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц), 8.13 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 8.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.6 (C<sup>27</sup>), 15.5 (C<sup>26</sup>), 16.1 (C<sup>25</sup>), 19.5 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.7 (C<sup>11</sup>), 22.3 (C<sup>24</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.2 (C<sup>23</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.7 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 36.5 (C<sup>4</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 38.5 (C<sup>13</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.5 (C<sup>10</sup>), 45.0 (C<sup>1</sup>), 45.5 (C<sup>14</sup>), 46.9 (C<sup>19</sup>), 48.5 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 53.0 (C<sup>5</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.6 (C<sup>29</sup>), 123.8 (C<sup>3'</sup>), 126.9 (C<sup>6'</sup>), 126.8 (C<sup>4a'</sup>), 127.3 (C<sup>5'</sup>), 129.7 (C<sup>8'</sup>), 129.7 (C<sup>4'</sup>), 128.3 (C<sup>7'</sup>), 181.3 (C<sup>28</sup>), 134.3 (C<sup>9'</sup>), 136.0 (C<sup>2</sup>), 148.0 (C<sup>8a'</sup>), 150.4 (C<sup>20</sup>), 155.7 (C<sup>2'</sup>), 208.9 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 594.3940 [*M* + H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>3</sub>: 594.3942). Найдено, %: C 78.79; H 8.71; N 2.31. C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 80.90; H 8.66; N 2.36.

**[3-Оксо-2-(пиридин-3-илметилилиден)-луп-20(29)-ен-28-оат]дихлорпалладиевая(II) кислота (7).** В 15 мл CH<sub>3</sub>CN в течение 10 мин кипятили 33 мг (0.18 ммоль) PdCl<sub>2</sub>, затем фильтровали. Осадок промывали 5 мл горячего CH<sub>3</sub>CN. Фильтрат и промывной раствор объединяли и упаривали. К остатку добавляли раствор 100 мг (0.18 ммоль) соединения **2** в 30 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Раствор кипятили в течение 4 ч, затем фильтровали. Осадок (палладиевая чернь) промывали 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат и промывной раствор объединяли и упаривали. Продукт кристаллизовали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир (40–70°C) и сушили в вакуумном шкафу.

Выход 84% (111 мг), желтый порошок, т. пл. 254–256°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–петролейный эфир),  $[\alpha]_{24}^{D_5}$  (с 0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1694 ср (C=O), 2870 ср (CH<sub>2</sub>), 2951 с (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 0.96 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 1.03 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 1.11 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 1.14 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 1.65 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 1.66 с (3H, CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 0.79–2.23 м (20H), 2.19–2.37 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>1a</sup>), 2.86–2.96 м (1H, CH<sub>2</sub><sup>16</sup>), 2.96–2.97 м (1H, CH<sup>19</sup>), 4.55 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29a</sup>), 4.71 с (1H, CH<sub>2</sub><sup>29b</sup>), 7.27 с (1H, CH<sup>7</sup>), 7.36 д. д (1H, CH<sup>5'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 7.75 д (1H, CH<sup>4'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 7.0 Гц), 8.76 д (1H, CH<sup>6'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.4 Гц), 8.89 с (1H, CH<sup>2'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.8 (C<sup>27</sup>), 15.0 (C<sup>26</sup>), 16.1 (C<sup>13</sup>), 19.2 (C<sup>30</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 21.9 (C<sup>11</sup>), 25.6 (C<sup>12</sup>), 29.1 (C<sup>24</sup>), 29.4 (C<sup>25</sup>), 29.4 (C<sup>14</sup>), 29.7 (C<sup>15</sup>), 30.6 (C<sup>21</sup>), 32.1 (C<sup>16</sup>), 33.1 (C<sup>7</sup>), 37.0 (C<sup>22</sup>), 37.7 (C<sup>4</sup>), 38.5 (C<sup>5</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 42.6 (C<sup>10</sup>), 45.4 (C<sup>1</sup>), 46.8 (C<sup>19</sup>), 48.4 (C<sup>9</sup>), 49.2 (C<sup>18</sup>), 52.8 (C<sup>23</sup>), 56.4 (C<sup>17</sup>), 109.8 (C<sup>29</sup>), 124.4 (C<sup>5'</sup>), 130.5 (C<sup>7'</sup>), 133.6 (C<sup>3</sup>), 138.8 (C<sup>4'</sup>), 150.2 (C<sup>20</sup>), 152.1 (C<sup>6'</sup>), 154.5 (C<sup>2'</sup>), 139.1 (C<sup>2</sup>), 181.4 (C<sup>28</sup>), 207.3 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр,  $m/z$ : 706.2267 [ $M - HCl + Na$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>ClNaO<sub>3</sub>Pd: 706.2250. Найдено, %: C 59.48; H 7.26; N 1.82. C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Pd. Вычислено, %: C 59.96; H 6.85; N 1.94.

**Исследование цитотоксической активности** соединений **2–4** и **7** проведено на клетках линии A549 (немелкоклеточная карцинома легкого) с помощью МТТ-теста. Клетки инкубировали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biosera, Франция) 2 mM. L-глутамин и 1% пенициллина–стрептомицина (ПанЭко, Россия) при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере. Через 24 ч инкубации к клеткам добавляли исследуемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций от 3.125 до 100 мкМ. Выживаемость клеток оценивали через 72 ч инкубации с исследуемыми соединениями путем добавления 20 мкл раствора МТТ (бромид 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия, 5 мг/мл) в каждую лунку. После инкубирования клеток с раствором МТТ в течение 4 ч, среду из планшетов удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного спектрофотометра FLUOstar Optima (BMG Labtech, Германия) определяли оптическую плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) определяли на основе

дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 [15].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Денисов Михаил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2261-8122>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Автор выражает благодарность О.А. Майоровой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за регистрацию спектров ЯМР, И. А. Борисовой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за регистрацию ИК спектров и Ю.А. Белоглазовой (Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН) за выполнение МТТ-теста.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ государственной регистрации темы 122012400109-8) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Исследования материалов и веществ» Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010122 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lazarević T., Rilak A., Bugarčić Z.D. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 142. P. 8. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.007
2. Vojtek M., Marques M.P.M., Ferreira I.M., Mota-Filipe H., Diniz C. // Drug Discov. Today. 2019. Vol. 24. P. 1044. doi 10.1016/j.drudis.2019.02.012
3. Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 10. С. 979; Zalevskaya O.A., Gur'eva Ya.A., Kutchin A.V. // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 10. P. 979. doi 10.1070/RCR4880

4. Carneiro T.J., Martins A.S., Marques M.P.M., Gil A.M. // *Front. Oncol.* 2020. Vol. 10. P. 590970. doi 10.3389/fonc.2020.590970
5. Боярский В.П., Михердов А.С., Байков С.В., Савко П.Ю., Суезов Р.В., Трифонов Р.Е. // *Хим.-фарм. ж.* 2021. Т. 55. № 2. С. 20; Boyarskii V.P., Mikherdov A.S., Baikov S.V., Savko P.Y., Suezov R.V., Trifonov R.E. // *Pharm. Chem. J.* 2021. Vol. 55. N 2 P. 130. doi 10.1007/s11094-021-02393-1
6. Scattolin Th., Voloshkin V.A., Visentin F., Nolan S.P. // *Cell Rep. Phys. Sci.* 2021. Vol. 2. P. 100446. doi 10.1016/j.xcrp.2021.100446
7. Kapdi A.R., Fairlamb I.J. // *Chem. Soc. Rev.* 2014. Vol. 43. P. 4751. doi 10.1039/C4CS00063C
8. Денисов М.С. // *Вестн. ПФИЦ.* 2021. № 4. С. 6; Denisov M.S. // *Perm Federal Research Center Journal.* 2021. N. 4. P. 6. doi 10.7242/2658-705X/2021.4.1
9. Giniyatullina G.V., Petrova A.V., Mustafin A.G., Zileeva Z.R., Kuzmina U.Sh., Vakhitova Yu.V., Kazakova O.B. // *ChemistrySelect.* 2021. Vol. 6. P. 13253. doi 10.1002/slct.202101687
10. Казакова О.Б., Медведева Н.И., Самойлова И.А., Байкова И.П., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Миронов В.Ф. // *ХПС.* 2011. № 5. С. 661; Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Samoilova I.A., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Kataev V.E., Mironov V.F. // *Chem. Nat. Compd.* 2011. Vol. 47. P. 752. doi 10.1007/s10600-011-0050-y
11. Ибатуллина М.Р., Жильцова Е.П., Кулик Н.В., Любина А.П., Амерханова С.К., Волошина А.Д., Лукашенко С.С., Сафина Н.Х., Захарова Л.Я. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 2. С. 314; Ibatullina M.R., Zhil'tsova E.P., Kulik N.V., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voloshina A.D., Lukashenko S.S., Safina N.Kh., Zakharova L.Ya. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 2. P. 314. doi 10.1007/s11172-022-3413-6
12. Пронина В.В., Агафонова Л.Е., Масамрех Р.А., Кузиков А.В., Шумянцева В.В. // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2022. Vol. 5. N 2. P. e00174; Pronina V.V., Agafonova L.E., Masamrekh R.A., Kuzikov A.V., Shumyantseva V.V. // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2022. Vol. 5. N 2. P. e00174. doi 10.18097/bmcr00174
13. Qian L.-W., Zhang J., Liu J.-H., Yu B.-Ya. // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. P. 2193. doi 10.1016/j.tetlet.2009.02.137
14. Лаев С.С., Салахудинов Н.Ф. *Препаративная химия терпеноидов.* Новосибирск: Академиздат, 2016. Ч. 3. С. 60.
15. Gonçalves B.M.F., Salvador J.A.R., Marín S., Cascante M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 114. P. 101. doi 10.1016/j.ejmech.2016.02.057

## Synthesis of 2-Heteroylidene Triterpenoids: Complex Formation with Palladium and Cytotoxic Activity *in vitro*

M. S. Denisov<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614013 Russia

\*e-mail: denisov.m@itcras.ru

Received October 6, 2022; revised November 21, 2022; accepted November 22, 2022

Triterpenoids with a pyridinylmethylidene substituent in the C<sup>2</sup> position were prepared via the reaction of betulonic acid with pyridine-2-carbaldehyde, pyridine-3-carbaldehyde, pyridine-4-carbaldehyde or quinoline-2-carbaldehyde. The products were tested as ligands for palladium(II). Two ligands and one complex were prepared for the first time. The structures of new compounds were confirmed by 1D and 2D NMR spectra, as well as by electrospray ionization mass spectra. The *E*-isomerism of pyridinylmethylidene substituent in the C<sup>2</sup> position of triterpenoid was proved. Cytotoxic activity of the complexes with respect to A549 (adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells) cell line was estimated.

**Keywords:** triterpenoid, palladium(II) complex, cytotoxic activity

К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета  
УДК 546.922;547-304.7;54.03

# БИСИЗОЦИАНИДНЫЕ ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II): СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНОХРОМНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

© 2023 г. С. А. Каткова<sup>1\*</sup>, Э. В. Соколова<sup>1</sup>, М. А. Кинжалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия  
\*e-mail: s.katkova@spbu.ru

Поступило в редакцию 1 октября 2022 г.

После доработки 24 октября 2022 г.

Принято к печати 26 октября 2022 г.

Серия циклометаллированных комплексов платины(II)  $[Pt(ppy)\{CNAr\}_2]X$  с двумя изоцианидными лигандами ( $Hppu = 2$ -фенилпиридин,  $Ar = C_6H_2-2,4,6-Me_3$ ,  $C_6H_3-2-Cl-6-Me$ ,  $C_6H_3-2,6-Cl_2$ ,  $C_6H_4-4-NMe_2$ ,  $C_6H_4-4-Me$ ,  $C_6H_4-4-Cl$ ,  $C_6H_4-4-Br$ ,  $C_6H_4-4-I$ ,  $C_6H_4-4-CF_3$ ,  $C_6H_4-3-CF_3$ ;  $X = BF_4$ ,  $OTf$ ) синтезирована взаимодействием димера  $[Pt(ppy)Cl]_2$  с изоцианидами (выход 52–70%). Структура полученных комплексов установлена с помощью масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $^{195}Pt\{^1H\}$ ,  $^1H-^1H$  COSY,  $^1H-^1H$  NOESY,  $^1H-^{13}C$  HSQC и  $^1H-^{13}C$  HMBC в растворе и твердотельной спектроскопии ЯМР CP/MAS  $^{13}C$  и  $^{195}Pt$ , ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа в твердой фазе. Изучены фотофизические свойства полученных комплексов в твердой фазе и механохромное люминесцентное поведение. В твердой фазе все синтезированные соединения фосфоресцируют в зеленом или оранжевом диапазоне видимого света, квантовые выходы фотолюминесценции достигают 26%. Зеленые люминофоры демонстрируют обратимое механохромное изменение люминесценции, достигаемое механическим измельчением (зеленый в оранжевый) и адсорбцией растворителя (оранжевый в зеленый).

**Ключевые слова:** комплексы платины, изоцианиды, люминесценция, механолюминесценция

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010134, **EDN:** OZPAUN

Люминесцентные материалы на основе комплексных соединений металлов платиновой группы, такие как эмиссионные слои в светоизлучающих устройствах, люминесцентные хемосенсоры и агенты для биомиджинга, обладают рядом преимуществ по сравнению с органическими люминофорами [1–5]. В таких комплексах излучения имеет триплетный характер (фосфоресценция), проявляющийся за счет сильного спин-орбитального взаимодействия, вызванного эффектом тяжелого атома – металлоцентра – и способствующего формально запрещенному переходу между синглетным и триплетным возбужденными уровнями [1, 6]. Одними из перспективных соединений дан-

ного класса люминофоров являются гетеролептические  $C^{\wedge}N$ -циклометаллированные комплексы платины(II)  $[Pt(C^{\wedge}N)(L^1, L^2)]^Z$ . Настройка фотофизических свойств таких люминофоров достигается варьированием структуры циклометаллированного ( $C^{\wedge}N$ ) и вспомогательных лигандов ( $L^1$ ,  $L^2$ ). Основную роль в формировании люминесцентных свойств играет хелатный лиганд, поскольку эмиссия в основном определяется лиганд-центрированными переходами ( $^3LC$ ) и переходами с переносом заряда с металла на лиганд ( $^3MLCT$ ). Вспомогательные лиганды, как правило, способствуют увеличению энергетического зазора между самым низколежащим возбужденным состоянием

(IL/MLCT) и более высоким  $d^*$ -уровнем, что приводит к снижению вероятности нерадиационного распада и увеличению квантового выхода люминесценции [7–11]. Использование в качестве вспомогательных лигандов L сильных  $\sigma$ -донорных лигандов, таких как изоцианиды, позволяет получить люминофоры, обладающие высокими квантовыми выходами фотolumинесценции [12–14]. К тому же, линейная геометрия изоцианидных лигандов гарантирует отсутствие стерических затруднений для образования межмолекулярных нековалентных взаимодействий различных типов (металлофильные  $Pt \cdots Pt$ ,  $\pi \cdots \pi$ -стекинг), что, в свою очередь, может повысить структурную жесткость молекул в кристалле и снизить безызлучательное рассеивание энергии [9, 13, 15–20]. К настоящему времени циклометаллированные комплексы платины(II) с изоцианидными лигандами зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных люминофоров [10, 12–14, 21–26], фотокатализаторов [27], а также потенциальных противоопухолевых препаратов [28, 29].

В ряде работ показано, что циклометаллированные комплексы платины(II) также могут проявлять механолуминесцентные свойства (см. обзорные статьи [30–33], последние работы [14, 34–37]). В литературе описаны способные к механолуминесценции гетеролептические  $C^{\wedge}N$ -циклометаллированные комплексы платины(II), такие как  $[Pt(ppy)(O^{\wedge}N)]$  ( $O^{\wedge}N$  = хиолин [38], 5-[2-(4-R-фенил)этинил]-8-хиолин {R = H, Me, Et, t-Bu} [39]);  $[Pt(C^{\wedge}N)Cl\{CNR\}]$  и  $[Pt(C^{\wedge}N)(C \equiv CTol)\{CNR\}]$  ( $C^{\wedge}N$  = ppy, дифторфенилпиридин, фенилхиолин; R =  $C_6H_3-2,6-Me_2$ ) [20]. Тем не менее, исследованию механолуминесцентных свойств  $C^{\wedge}N$ -циклометаллированных комплексов платины(II) с изоцианидными лигандами представлено всего в двух работах [14, 20].

Учитывая наш научный интерес к разработке светоизлучающих и фотоактивных систем на основе изоцианидных комплексов платины(II) [13, 14, 26, 40–42], в представленной работе получена серия бисизоцианидных циклометаллированных комплексов платины(II)  $[Pt(ppy)\{CNAr\}_2]X$  (Ar =  $C_6H_2-2,4,6-Me_3$ ,  $C_6H_3-2-Cl-6-Me$ ,  $C_6H_3-2,6-Cl_2$ ,  $C_6H_4-4-NMe_2$ ,  $C_6H_4-4-Me$ ,  $C_6H_4-4-Cl$ ,  $C_6H_4-4-Br$ ,  $C_6H_4-4-I$ ,  $C_6H_4-4-CF_3$ ,  $C_6H_4-3-CF_3$ ; X =  $BF_4$ , OTf) (схема 1), изучены фотофизические свойства в

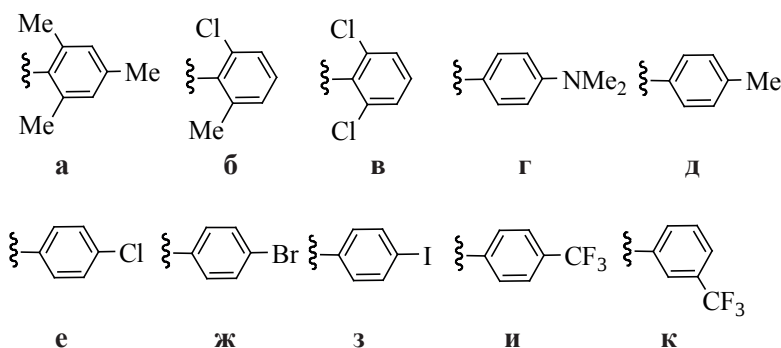
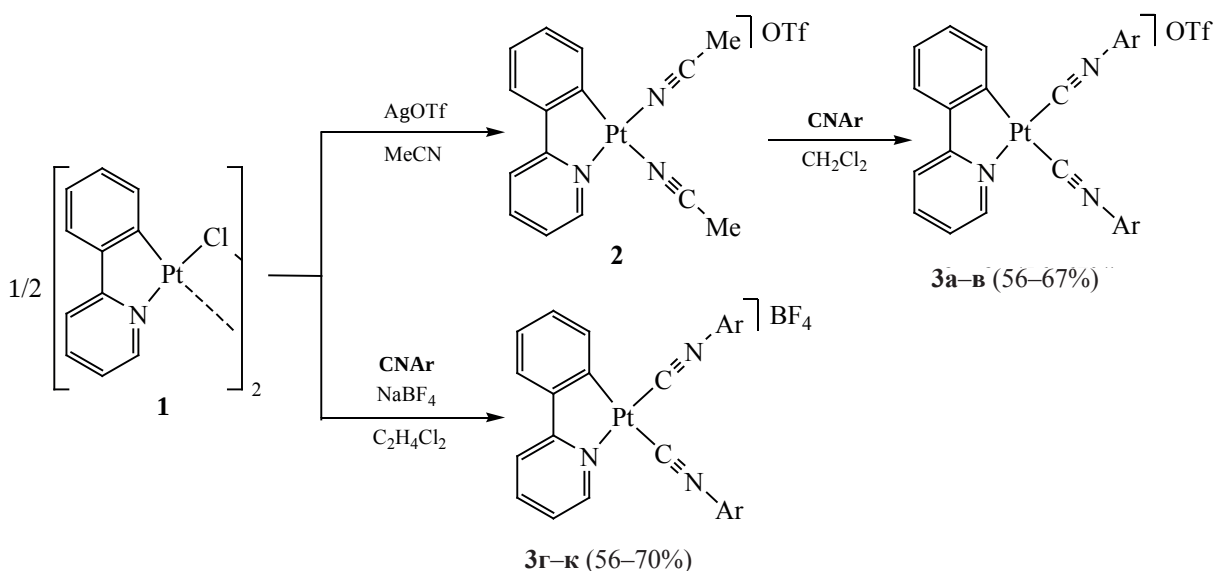
растворе  $CH_2Cl_2$  (поглощение и эмиссия) и твердой фазе (эмиссия, время жизни возбужденного состояния и квантовый выход фотolumинесценции), а также влияние механического воздействия на люминесцентные свойства в твердой фазе.

Синтез соединений **3а–л** проводили взаимодействием хлормостикового димера **1** со стехиометрическим количеством соответствующего изоцианида  $CNAr$  [Ar =  $C_6H_2-2,4,6-Me_3$  (**а**),  $C_6H_3-2-Cl-6-Me$  (**б**),  $C_6H_3-2,6-Cl_2$  (**в**),  $C_6H_4-4-NMe_2$  (**г**),  $C_6H_4-4-Me$  (**д**),  $C_6H_4-4-Cl$  (**е**),  $C_6H_4-4-Br$  (**ж**),  $C_6H_4-4-I$  (**з**),  $C_6H_4-4-CF_3$  (**и**),  $C_6H_4-3-CF_3$  (**к**)] двумя способами (схема 1). Первый способ заключался в предварительном удалении хлоридного лиганда и получении ацетонитрильного комплекса **2**, который далее вводили в реакцию с изоцианидом. Этот метод оказался наиболее удобным для получения соединений **3а–в** (выход 66–72%). Согласно второму способу, комплексы **3г–к** получены при кипячении в 1,2-дихлорэтано димера **1**, изоцианида и избытка  $NaBF_4$  (выход 52–70%). Синтез соединений **3а–в** с помощью второго способа протекает с меньшими препаративными выходами, поскольку комплексы растворимы в 1,2-дихлорэтано в отличие от соединений **3г–л**. Соединения **3а–к** устойчивы на воздухе при 20–150°C (т. разл. >165°C); комплексы **3а–в** растворимы в широко используемых апротонных растворителях ( $CH_2Cl_2$ ,  $CHCl_3$  и MeCN), в свою очередь, соединения **3г–к** имеют ограниченную растворимость в этих растворителях.

Строение комплексов **3а–к** установлено с помощью с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения с электрораспылительной ионизацией, ИК спектроскопии, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C\{^1H\}$ ,  $^{19}F\{^1H\}$ ,  $^{195}Pt\{^1H\}$ ,  $^1H-^1H$  COSY, NOESY и  $^1H-^{13}C$  HSQC, НМВС, а также методом PCA (**3а–в**, **3к**). Из-за плохой растворимости соединений **3д–и** в широкодоступных органических растворителях их строение изучено в растворе только методом масс-спектрометрии и в твердом состоянии методами ИК спектроскопии и твердотельной спектроскопии ЯМР  $^{13}C$  и  $^{195}Pt$ .

В масс-спектрах растворов комплексов **3а–к** в MeOH пик максимальной интенсивности соответствует иону  $[M - OTf/BF_4]^+$  и имеет изотопное распределение, соответствующее предполагаемой брутто-формуле. В ИК спектрах соединений **3а–к** присутствуют две частично перекрывающиеся ин-

Схема 1.



тенсивные полосы валентных колебаний тройной связи  $\text{C}\equiv\text{N}$  в области  $2166\text{--}2226\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о присутствии двух изоцианидных лигандов в структуре комплекса [20, 21, 23, 28, 43, 44]. Положение полос поглощения  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  в комплексах **3а–к** смещено в сторону более высоких частот по сравнению  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  соответствующих некоординированных изоцианидов (табл. 1), что подтверждает координацию изоцианида и указывает на проявление изоцианидным лигандом сильных  $\sigma$ -донорных свойств [40, 45–47].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3а–в, к** отличительным сигналом является высокочастотный пик 8.4–9.1 м. д., соответствующий протону  $\text{H}^{11}$  (нумерация приведена согласно данным РСА фе-

нилпиридинового фрагмента (ppu), мультиплетный характер этого сигнала обусловлен спин-спиновым взаимодействием с магнитно-активным ядром  $^{195}\text{Pt}$  [50]. Сравнения данные для соединений **3а–в, к** с описанными ранее для моноизоцианидных комплексов  $[\text{Pt}(\text{ppy})\text{Cl}\{\text{CNR}\}]$ , для которых  $\delta$  атома водорода  $\text{H}^{11}$  около 9.5 м. д. [40, 41], можно отметить, что введение в структуру второго изоцианидного лиганда приводит к низкочастотному смещению сигнала атома водорода  $\text{H}^{11}$  в комплексах **3а–в, к**. В спектрах твердотельного ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP/MAS соединений **3г–и** наблюдается набор сигналов, соответствующий фрагментам ppu и CNR, как и в растворе для соединений **3а–в, к**. Сигналы в спектре ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  расположены в диапазоне  $\delta_{\text{Pt}} -4195\text{--}4074$  м. д.,

**Таблица 1.** Положение полос колебаний  $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$  в ИК спектрах изоцианидов и комплексов **3а–к**

| Ar                                       | $\nu(\text{CN}), \text{см}^{-1}$ |            |
|------------------------------------------|----------------------------------|------------|
|                                          | CNAr                             | комплекс   |
| $\text{C}_6\text{H}_2\text{-1,3,5-Me}_3$ | 2116[48]                         | 2166, 2186 |
| $\text{C}_6\text{H}_3\text{-2-Cl-6-Me}$  | 2124                             | 2184, 2207 |
| $\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$   | 2120 [49]                        | 2176, 2201 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-NMe}_2$    | 2115                             | 2183, 2204 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Me}$       | 2128 [49]                        | 2196, 2226 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$       | 2126                             | 2196, 2221 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$       | 2125                             | 2192, 2220 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-I}$        | 2128                             | 2191, 2217 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-CF}_3$     | 2128                             | 2195, 2218 |
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-CF}_3$     | 2123                             | 2231, 2203 |

что согласуется с литературными данными для описанных ранее бисизоцианидных циклометаллированных комплексов  $([\text{Pt}(\text{bzq})\{\text{CNR}\}_2]^+ [\text{bzq} = \text{бензохиолин}, \text{R} = t\text{-Bu} (\delta_{\text{Pt}} -4246 \text{ м. д.}), \text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Me}_2 (\delta_{\text{Pt}} -4168 \text{ м. д. [21]})])$ .

Для доказательства структуры соединений **3а–в, к** в твердой фазе использован метод рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1). Значения некоторых длин связей и валентных углов приведены в табл. 2.

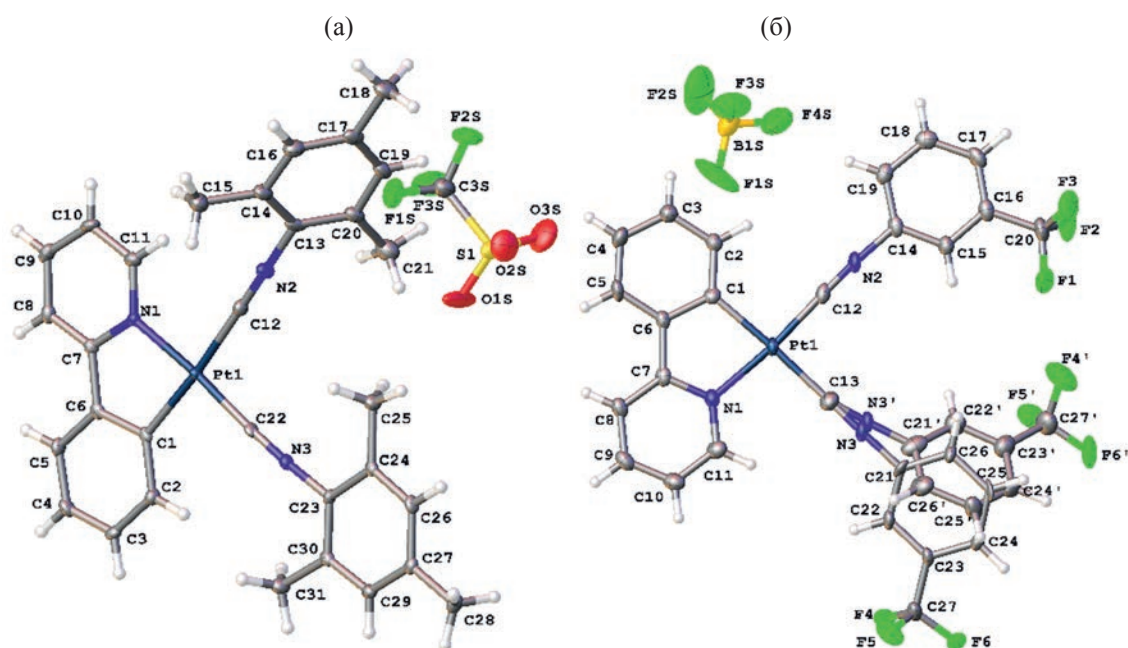
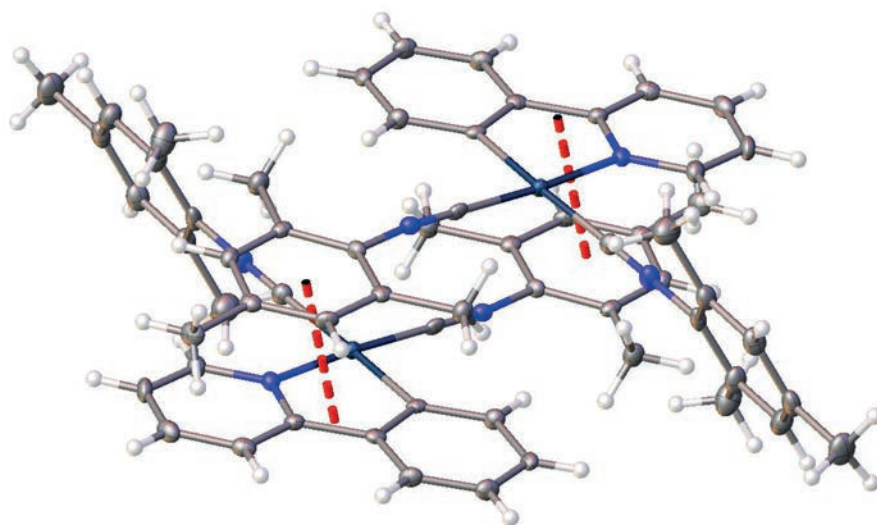
По данным РСА, соединения **3а–в, к** имеют ионный характер в твердой фазе; во всех структурах кристаллографически независимая часть представлена одним металлоорганическим катионом  $[\text{Pt}(\text{ppy})\{\text{CNR}\}_2]^+$  и анионом ( $\text{OTf}^-$  для **3а–в** или  $\text{BF}_4^-$  для **3к**). Координационная сфера металла

имеет плоскоквадратную геометрию, сформированную одним циклометаллированным и двумя изоцианидными лигандами. Длины связей  $\text{Pt}-\text{C}_{\text{ppy}}$  и  $\text{Pt}-\text{N}_{\text{ppy}}$  и угол  $\text{C}_{\text{ppy}}\text{PtN}_{\text{ppy}}$  находятся в стандартном диапазоне для связей этого типа и согласуются со значениями в других соединениях типа  $[\text{Pt}(\text{ppy})\text{L}_2]$  [20, 21, 23]. Длины связей  $\text{Pt}-\text{C}_{\text{CNR}}$  сопоставимы с теми, которые наблюдаются в других изоцианидных комплексах  $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\{\text{CNR}\}_2]\text{X}$  и  $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{Cl}\{\text{CNR}\}]$ . Во всех случаях тройная связь  $\text{C}\equiv\text{N}$  в изоцианидном фрагментах имеет длину, сходную с длинами аналогичных связей в других комплексах платины(II) [21, 40, 41]. Все прочие длины связей хорошо согласуются со значениями межатомных расстояний в других циклометаллированных изоцианидных комплексах платины(II).

Расстояния  $\text{Pt}-\text{C}_{\text{C}\equiv\text{N}}^{\text{N}}$  в *транс*-положении по отношению к атому  $\text{N}_{\text{ppy}}$ , короче на 0.067–0.117 Å, чем расстояние  $\text{Pt}-\text{C}_{\text{C}\equiv\text{N}}$  в *транс*-положении по отношению к атому  $\text{C}_{\text{ppy}}$ ; данное наблюдение согласуется с меньшим *транс*-влиянием атома N относительно атома C фрагмента  $\text{ppy}$  [26]. Изоцианидные лиганды CNR координированы линейно. Можно отметить, что во всех случаях арильный фрагмент изоцианидного лиганда, находящегося в *транс*-положении к  $\text{C}_{\text{ppy}}$  некомпланарен с координационной плоскостью [двугранный угол между арильным фрагментом изоцианидного лиганда и плоскостью  $\text{Pt}-\text{C}-\text{N}-\text{C}-\text{C}$  60.88(8)° для **3а**; 52.61(19)° для **3б**; 43.93(7)° для **3в**; 20.40(2)° и 34.2(5)° для **3к**]. В кристалле комплексы **3а–в, к** образуют димеры с конфигурацией *голова к хвосту* за счет слабых межмолекулярных  $\pi-\pi$ -взаимодействий между циклометаллированным и изоци-

**Таблица 2.** Значения некоторых длин связей (Å) и углов (град) в комплексах **3а–в, к**

| Связь, угол                                               | <b>3а</b>  | <b>3б</b>  | <b>3в</b>  | <b>3к</b>  |
|-----------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| $\text{Pt}-\text{N}_{\text{ppy}}$                         | 2.049(2)   | 2.0486(19) | 2.0486(19) | 2.049(3)   |
| $\text{Pt}-\text{C}_{\text{ppy}}$                         | 2.026(3)   | 2.020(2)   | 2.020(2)   | 2.036(4)   |
| $\text{Pt}-\text{C}_{\text{C}\equiv\text{N}}^{\text{C}}$  | 2.015(3)   | 1.985(3)   | 1.985(2)   | 2.027(5)   |
| $\text{Pt}-\text{C}_{\text{C}\equiv\text{N}}^{\text{N}}$  | 1.919(3)   | 1.918(2)   | 1.919(2)   | 1.910(4)   |
| $\text{C}\equiv\text{N}^{\text{C}}$                       | 1.157(4)   | 1.153(3)   | 1.153(3)   | 1.162(16)  |
| $\text{C}\equiv\text{N}^{\text{N}}$                       | 1.146(4)   | 1.149(3)   | 1.149(3)   | 1.152(6)   |
| $\text{C}_{\text{ppy}}\text{PtN}_{\text{ppy}}$            | 80.79(11)  | 80.71(9)   | 80.71(9)   | 81.50(15)  |
| $\text{N}_{\text{ppy}}\text{PtC}_{\text{CNR}}^{\text{C}}$ | 94.86(11)  | 94.18(9)   | 94.18(9)   | 95.49(16)  |
| $\text{N}_{\text{ppy}}\text{PtC}_{\text{CNR}}^{\text{N}}$ | 175.08(10) | 175.24(11) | 174.73(8)  | 174.22(16) |

Рис. 1. Общий вид молекул комплексов **3a** (а) и **3к** (б) в кристалле.Рис. 2. Ориентация *голова-хвост* в комплексе **3a** в твердой фазе.

нанидным лигандами (рис. 2, расстояние между плоскостями фенилпиридинового и изоцианидных лигандов 3.55 Å для **3a**, 3.979 Å – **3б**, 3.818 Å – **3в** и 3.897 Å – **3к**, что соответствует 104–117% от удвоенного ван-дер-ваальсова радиуса атома углерода, предложенного Бонди [[51]).

Для комплексов **3a–к** в твердой фазе зарегистрированы спектры эмиссии и измерены квантовые выходы люминесценции и время жизни возбужденного состояния (табл. 3, рис. 4). Вследствие плохой растворимости соединений **3в–к** получить фотофизические характеристики в растворе уда-

Таблица 3. Фотофизические характеристики комплексов **3а–к** в растворе и твердой фазе

| №                      | Образец              | $\lambda_{\text{ems}}, \text{ нм} (\lambda_{\text{exc}}, \text{ нм})$ | $\Phi, \%$ | $\tau, \text{ мкс}^b$ |
|------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------|
| <b>3а</b> <sup>b</sup> | Раствор <sup>a</sup> | 482, 515, 558 пл (310)                                                | —          | —                     |
|                        | Твердая фаза         | 484, 520, 550 пл (410)                                                | 1.9        | 1.2                   |
|                        | После измельчения    | 484, 520, 550, 609 пл (410)                                           | 4.5        | 1.2                   |
| <b>3б</b> <sup>b</sup> | Раствор <sup>a</sup> | 482, 517, 567 пл (310)                                                | —          | —                     |
|                        | Твердая фаза         | 600(410)                                                              | 5.9        | 1.0                   |
|                        | После измельчения    | 600(410)                                                              | 6.3        | 0.9                   |
| <b>3в</b>              | Твердая фаза         | 497, 530, 554 пл (370)                                                | 4.3        | 1.2                   |
|                        | После измельчения    | 497, 530, 554 пл (370)                                                | 5.7        | 1.2                   |
| <b>3г</b>              | Твердая фаза         | 600 (430)                                                             | 6.3        | 0.6                   |
|                        | После измельчения    | 603 (430)                                                             | 5.4        | 0.5                   |
| <b>3д</b>              | Твердая фаза         | 493, 516, 558 пл (430)                                                | 19.3       | 3.2                   |
|                        | После измельчения    | 664 (410)                                                             | 11.3       | 1.3                   |
| <b>3е</b>              | Твердая фаза         | 503, 537, 563 пл (395)                                                | 13.7       | 2.4                   |
|                        | После измельчения    | 624 (410)                                                             | 12.7       | 1.0                   |
| <b>3ж</b>              | Твердая фаза         | 544 (395)                                                             | 5.1        | 0.8                   |
|                        | После измельчения    | 629 (410)                                                             | 6.3        | 1.2                   |
| <b>3з</b>              | Твердая фаза         | 537, 571 пл (395)                                                     | 12.3       | 2.0                   |
|                        | После измельчения    | 618 (410)                                                             | 10.9       | 1.1                   |
| <b>3и</b>              | Твердая фаза         | 594 (430)                                                             | 26.1       | 1.6                   |
|                        | После измельчения    | 611 (410)                                                             | 6.2        | 0.7                   |
| <b>3к</b>              | Твердая фаза         | 487, 500, 523, 550 пл (360)                                           | 1.5        | 1.8                   |
|                        | После измельчения    | 662 (410)                                                             | 0.6        | 1.2                   |

<sup>a</sup> Время жизни комплексов определено в максимуме эмиссионных полос. <sup>b</sup> Среднее время жизни эмиссии для двух экспоненциальных распадов, определяемое уравнением  $t_{\text{av}} = (A_1 t_1^2 + A_2 t_2^2) / (A_1 t_1 + A_2 t_2)$ ,  $A_i$  = вес  $i$ -ой экспоненты.

<sup>b</sup>  $\lambda_{\text{abs}}, \text{ нм}$  ( $\epsilon \times 10^{-3}, \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$ ): **3а**, 224 (29.5), 278 (3.1), 324 (1.4); **3б**, 224 (30.1), 275 (2.9), 321 (1.3).

<sup>b</sup> 293 К, раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10^{-4} \text{ М}$ ).

лось только для комплексов **3а** и **3б** – для них зарегистрированы спектры поглощения и эмиссии в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (табл. 3, рис. 3).

Электронные спектры поглощения соединений **3а** и **3б** в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10^{-4} \text{ М}$ ), имеют несколько типов оптических переходов (табл. 3, рис. 3), которые соответствуют литературным данным, полученным ранее для других циклометаллированных комплексов платины(II) с изоцианидными лигандами  $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\text{X}\{\text{CNR}\}]$  [13, 15, 19, 20, 23, 40, 41] и  $[\text{Pt}(\text{C}^{\wedge}\text{N})\{\text{CNR}\}_2]\text{X}$  [21, 28, 52]. Так, интенсивные полосы поглощения в области  $\lambda$  200–300 нм можно отнести к внутрелигандным  $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходам циклометаллированного лиганда  ${}^1\text{LC}(\text{ppy})$ , менее интенсивные низкоэнергетические полосы поглощения при  $\lambda$  320–380 нм – спин-разрешенным переходам переноса заряда с лиганда на лиганд ( ${}^1\text{L}^1\text{L}^2\text{CT}$ ,  $\text{L}^1 = \text{ppy}$ ,  $\text{L}^2 = \text{CNR}$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ )

и с металла на лиганд [ ${}^1\text{MLCT}$ ,  $d\pi(\text{Pt}) \rightarrow \pi^*(\text{ppy})$ ]. В спектре люминесценции комплексов **3а** и **3б** в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10^{-4} \text{ М}$ ) излучение имеет одинаковый колебательно-структурированный профиль (рис. 3), аналогичный для ранее описанных моноизоцианидных комплексов  $[\text{Pt}(\text{ppy})\text{Cl}\{\text{CNR}\}]$  [13, 20, 40, 42], что свидетельствует о схожей природе излучательных переходов, обусловленной внутрелигандными  ${}^3\text{LC}(\text{ppy})$  переходам с небольшой примесью  ${}^3\text{MLCT}$ -переходов.

Спектр люминесценции комплекса **3а** в твердой фазе аналогичен спектру, зарегистрированному в растворе. Схожую с комплексом **3а** вибронную структуру и положения максимумов излучения демонстрируют также соединения **3в**, **д**, **е**, **и**. Комплексы **3б**, **г**, **ж–к** в твердой фазе демонстрирует эмиссию в виде уширенной бесструктурной полосы (табл. 3, рис. 4). Значение времени жизни

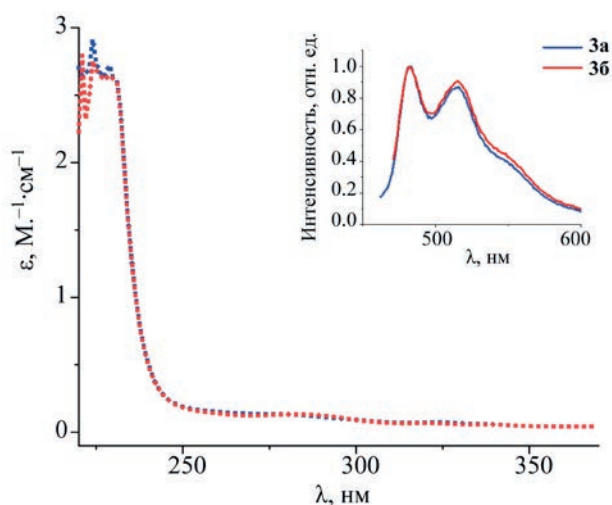


Рис. 3. Спектры поглощения соединений **3а** и **3б** в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1 \times 10^{-4}$  М.). На вставка приведены спектры люминесценции.

возбужденного состояния (табл. 3) находится в микросекундном интервале (0.2–2.4 мкс), что указывает на триплетное происхождение люминесценции, т. е. фосфоресценцию [9, 53].

Для изучения механолюминесцентных свойств соединений **3а–к** исследованы фотофизические характеристики после механического измельчения в ступке (спектр люминесценции, время жизни возбужденного состояния и квантовый выход фото-

люминесценции (табл. 3, рис. 5). При измельчении желто-зеленых кристаллов комплексов **3д–ж**, и наблюдается постепенное изменение окраски получающегося порошка на желто-оранжевую, что также сопровождается изменением цвета фотолюминесценции с зеленой на оранжевую. Произошедшее изменение цвета остается неизменным при хранении в течение нескольких недель, однако при добавлении нескольких капель растворителя, такого как *n*-гексан или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , происходит изменение окраски и цвета фотолюминесценции на наблюдаемые для неизмельченных образцов. При измельчении оранжевых кристаллов комплексов **3б, г, к** не наблюдалось видимого изменения окраски образца и цвета фотолюминесценции.

Анализ спектров люминесценции подтвердил, что изученные комплексы по-разному реагируют на механическое воздействие. При измельчении комплексов **3д, е, и** происходит изменение спектрального профиля на уширенный куполообразный и смещение максимума излучения в красную область (табл. 2, рис. 5). В случае соединений **3ж, з** измельчение сопровождается значительным (более 100 нм) сдвигом максимума излучения в красную область, в то время как для комплексов **3б, г, к** смещение полосы излучения незначительно (0–15 нм); в обоих случаях сохраняется куполообразный спектральный профиль. Важно отметить, что при механическом воздействии на комплексы **3а, в** сохраняются фотофизические

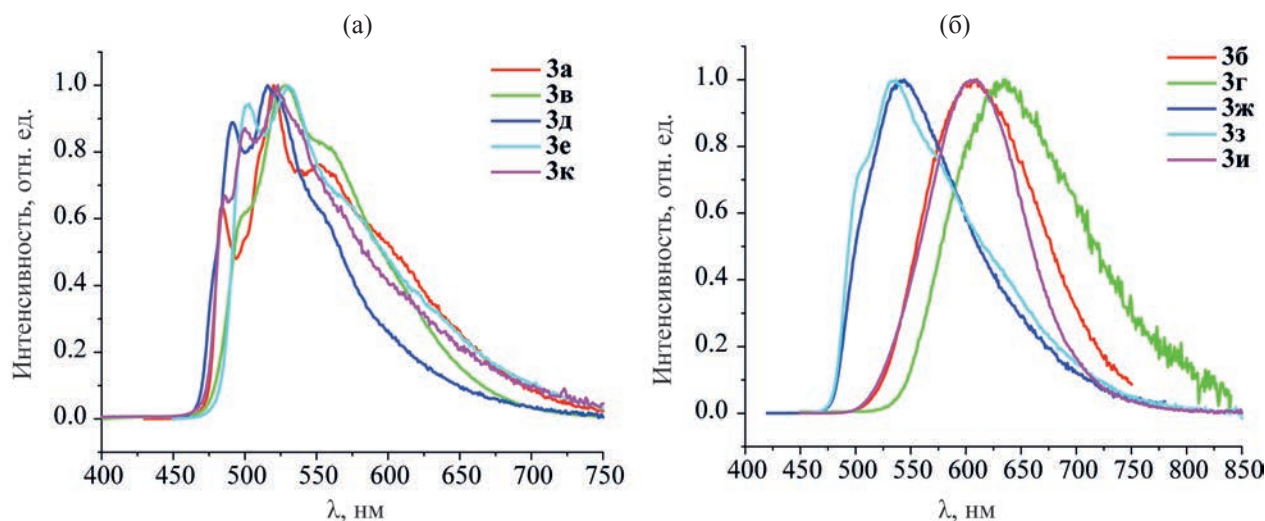


Рис. 4. Спектры эмиссии в твердой фазе комплексов **3а–к**.

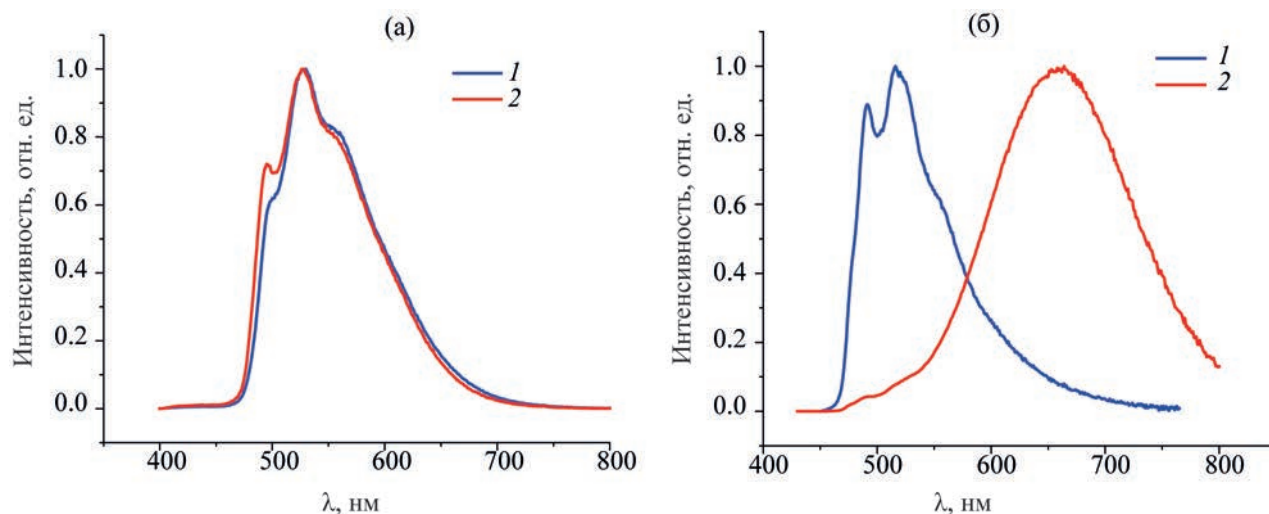


Рис. 5. Спектры эмиссии комплексов **3б** (а) и **3д** (б) до (1) и после измельчения (2).

свойства, в том числе спектральный профиль с разрешенной вибронной структурой (рис. 5).

Согласно литературным данным [30–33, 54], при механическом воздействии на плоскоквадратные комплексы платины(II) происходит смещение молекул относительно друг друга таким образом, что происходит образование новых агрегатов за счет возникающих межмолекулярных Pt...Pt и/или  $\pi$ – $\pi$ -взаимодействий. Наблюдаемое изменение фотофизических свойств, в частности батохромное смещение максимума эмиссии [13, 14], вызвано изменением природы возбужденных состояний с  $^3\text{LC}/^3\text{MLCT}$  на состояния с переносом заряда металл–металл–лиганд ( $^3\text{MMLCT}$ ) или эксимерных ( $3\pi\pi^*$ ) возбужденных состояний. Подобное явление является обратимым и при нагревании или добавлении органического растворителя спектральные параметры восстанавливаются.

Таким образом, в работе изучена серия ранее не описанных циклометаллированных комплексов платины(II) с двумя арилизоцианидными лигандами  $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{CNR})_2]\text{X}$  (10 примеров). В твердой фазе все синтезированные соединения фосфоресцируют в зеленом или оранжевом диапазоне видимого света, квантовые выходы фотолюминесценции достигают 26%. Зеленые люминофоры, такие как  $[\text{Pt}(\text{ppy})\{\text{CNAr}\}_2]\text{BF}_4$  ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Me}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Br}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-I}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-CF}_3$ ), демонстрируют обратимое механо-

хромное изменение люминесценции, достигаемое механическим измельчением (зеленый в оранжевый) и адсорбцией растворителя (оранжевый в зеленый). В тоже время, зеленые люминофоры, такие как  $[\text{Pt}(\text{ppy})\{\text{CNAr}\}_2]\text{OTf}$  ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$ ), не изменяют фотофизические свойства при механическом измельчении.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовались коммерческие реактивы и растворители (Aldrich, Вектон) без дополнительной очистки, кроме 1,2-дихлорэтана,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и  $\text{Et}_2\text{O}$ . 1,2-Дихлорэтан и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перегоняли над  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  – над металлическим натрием в присутствии бензофенона. Хлормостиковый комплекс **1** синтезировали из  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  по ранее опубликованной методике [49]. Масс-спектрометрический анализ проводили на спектрометре Bruker micrOTOF (Bruker Daltonics) с ионизацией электрораспылением. Растворитель – метанол. Значения  $m/z$  приведены для сигналов изотопологов с наибольшим содержанием. Инфракрасные спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu FTIR-спектр 8400S ( $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ , образцы таблетированы с KBr). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  и  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  регистрировали в растворе на спектрометре Bruker Avance II+ [рабочая частота  $400.13\text{ (}^1\text{H)}$ ,  $100.61\text{ (}^{13}\text{C)}$ ,  $86\text{ МГц (}^{195}\text{Pt)}$ ] при комнатной температуре, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ .

Спектры поглощения зарегистрированы на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu). Твердотельные спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker 400 MHz WB Avance III (Bruker Daltonics), оснащенный датчиком вращения под магическим углом (MAS). Спектры ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$  получены методом кросс-поляризации (CP) при скорости вращения 12.5 кГц, время контакта для всех экспериментов составило 2000 мкс. Релаксационная задержка – 2 с для комплексов **3д** и **3к**, 5 с – **3е–з**. Спектры ЯМР на ядрах  $^{195}\text{Pt}$  были получены методом прямого возбуждения (DE) при двух скоростях вращения для определения положения изотропной линии (12.5 и 13.3 кГц для комплексов **3д** и **3к**, 12.5 и 11.7 кГц – **3е–з**). Релаксационная задержка – 10 с для комплекса **3д**, 5 с – **3к**, 1 с – **3е–з**. Во всех экспериментах длительность импульса составила 3.5 мкс. Спектры возбуждения, эмиссии и расчетное время жизни возбужденного состояния получены с помощью спектрофлуориметра Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon). Рентгеноструктурный анализ **3а** (CCDC 2208906), **3б** (CCDC 2208907), **3в** (CCDC 2208908) и **3к** (CCDC 2208903) выполняли на дифрактометре Xcalibur, Eos. Измерения проводили при 100 К с использованием монохроматического  $\text{MoK}_\alpha$ - ( $\lambda$  0.71073 нм) и  $\text{CuK}_\alpha$ -излучения ( $\lambda$  1.54184 нм). Структура решена прямыми методами и уточнена с использованием программы SHELX [55] встроенной в комплекс OLEX2 [56]. Поправка на поглощение введена в программном комплексе CrysAlisPro эмпирически с помощью сферических гармоник, реализованных в алгоритме шкалирования SCALE3 ABSPACK [57].

**Общая методика синтеза комплексов 3а–в.** Суспензию  $[\{\text{Pt}(\text{ppy})(\mu\text{-Cl})_2\}]$  (100 мг, 0.13 ммоль) и  $\text{AgOTf}$  (40 мг, 0.32 ммоль) в 20 мл ацетонитрила перемешивали 2 ч. Образовавшийся нерастворимый  $\text{AgCl}$  отделяли фильтрованием, фильтрат упаривали досуха при пониженном давлении. Образовавшийся твердый остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и добавляли 0.52 ммоль соответствующего твердого изоцианида  $\text{CNAg}$  ( $\text{Ag} = \text{C}_6\text{H}_2\text{-2,4,6-Me}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-2-Cl-6-Me}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Cl}_2$ ). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3×3 мл) и сушили на воздухе при комнатной температуре.

**Комплекс 3а.** Выход 61 мг (64%), т. разл. 165°C.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2166 с, 2186 ( $\text{N}\equiv\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.35 с (3H, Me), 2.37 с (3H, Me, Mes), 2.49 с (6H, Me, Mes), 2.50 с (6H, Me, Mes), 7.03 д (4H, CH, Mes,  $J_{\text{HH}}$  7.3 Гц), 7.28–7.38 м (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ), 7.66 д. д. д (1H,  $\text{H}^{10}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.3, 5.7, 1.4 Гц), 7.69–7.75 м (2H,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^5$ ), 7.96 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2 Гц), 8.18 т. д (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.8, 1.5 Гц), 9.04 д с сателлитами  $^{195}\text{Pt}$  (1H,  $\text{H}^{11}$   $J_{\text{HH}}$  4.3,  $^3J_{\text{HPT}}$  36.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 18.72 (Me, Mes), 18.79 (Me, Mes), 21.42 (Me, Mes), 21.46 (Me, Mes), 120.44 ( $\text{C}^8$ ), 125.1 ( $\text{C}^2$ ), 126.06 ( $\text{C}^9$ ), 127.69 ( $\text{C}^3$ ), 129.39 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ , Mes), 129.41 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ , Mes), 131.68 ( $\text{C}^4$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ , Mes), 135.90 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ , Mes), 137.34 ( $\text{C}^5$ ), 141.16 ( $\text{C}^{17}$ ), 141.83 ( $\text{C}^{27}$ ), 142.43 ( $\text{C}^9$ ), 147.25 ( $\text{C}^7$ ), 148.01 ( $\text{C}^6$ ), 153.68 ( $\text{C}^{11}$ ), 166.60 ( $\text{C}^1$ ); сигнал  $\text{C}_{\text{изоцианид}}$  не обнаружен. Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{Pt}}$  –4103 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 639.2108 [ $\text{M} - \text{OTf}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 639.2087). Данные PCA:  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{PtS}$ ,  $M$  829.79, сингония триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  8.5823(3) Å,  $b$  12.1692(5) Å,  $c$  15.6374(6) Å,  $\beta$  86.339(3)°,  $V$  1610.19(11) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.711 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  4.481 мм<sup>–1</sup>, размер кристалла  $0.2 \times 0.16 \times 0.08$  мм<sup>3</sup>, всего отражений 30934, независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  7388 ( $R_{\text{int}}$  0.0486),  $R_1(|F_o| \geq 4\sigma F)/R_1$  (все данные) 0.0248/0.0306,  $wR_2(|F_o| \geq 4\sigma F)/wR_2$  (все данные) 0.0502/0.0528,  $\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}} = 0.92/-0.97$  е/Å<sup>3</sup>.

**Комплекс 3б.** Выход 69 мг (72%), т. разл. 193°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2184 с, 2207 ( $\text{N}\equiv\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.61 с (3H, Me), 2.65 с (3H, Me), 7.26–7.49 м (8H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 д. д. д (1H,  $\text{H}^{10}$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.3, 5.8, 1.4 Гц), 7.72 д. д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.6, 1.8 Гц), 7.77 д. д (1H,  $\text{H}^2$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.2, 1.7 Гц), 7.95 д (1H,  $\text{H}^8$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.5 Гц), 8.18 т. д (1H,  $\text{H}^9$ ,  $J_{\text{HH}}$  7.8, 1.5 Гц), 9.09 д с сателлитами  $^{195}\text{Pt}$  (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $J_{\text{HH}}$  5.9 Гц,  $^3J_{\text{HPT}}$  31.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 19.21 (Me), 19.32 (Me), 120.45 ( $\text{C}^8$ ), 125.04 ( $\text{C}^2$ ), 126.01 ( $\text{C}^9$ ), 127.59 ( $\text{C}^3$ ), 127.93 (Ar), 128.18 (Ar), 129.74 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ , Ar), 129.84 ( $\text{C}_{\text{ArH}}$ , Ar), 131.61 ( $\text{C}^4$ ), 131.94 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ , Ar), 132.20 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ , Ar), 137.75 ( $\text{C}^5$ ), 138.06, 138.85, 142.53 ( $\text{C}^9$ ), 146.90 ( $\text{C}^7$ ), 149.77 ( $\text{C}^6$ ), 153.94 ( $\text{C}^{11}$ ), 166.69 ( $\text{C}^1$ ); сигнал  $\text{C}_{\text{изоцианид}}$  не обнаружен. Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{Pt}}$  –4103 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 639.2108 [ $\text{M} - \text{OTf}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 639.2087). Данные PCA:  $\text{C}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3\text{SCl}_2\text{PtH}_{0.5}$ ,  $M$  781.86, сингония триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  8.8202(2) Å,  $b$  11.6797(4) Å,  $c$  15.6346(5) Å,  $\beta$  88.761(2)°,  $V$

1527.41(8) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.700 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  4.887 мм<sup>-1</sup>, размер кристалла 0.1×0.15×0.1 мм<sup>3</sup>, всего отражений 17725, независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  9665 ( $R_{\text{int}}$  0.0314),  $R_1(|F_o| \geq 4\sigma F)/R_1$  (все данные) 0.0298/0.0377,  $wR_2(|F_o| \geq 4\sigma F)/wR_2$  (все данные) 0.0562/0.0602,  $\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}} = 1.32/-0.94$  e/Å<sup>3</sup>.

**Комплекс 3в.** Выход 67 мг (66%), т. разл. 180°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2176 с, 2201 (N≡C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 7.29–7.34 м (2H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>), 7.44 д. д. д (1H, H<sup>10</sup>,  $J_{\text{HH}}$  7.4, 5.7, 1.5 Гц), 7.57–7.69 м (5H, H<sup>Ar</sup>, H<sup>5</sup>), 7.78–7.80 м (1H, H<sup>2</sup>), 7.94–7.96 м (2H, H<sup>Ar</sup>), 8.03 д (1H, H<sup>8</sup>,  $J_{\text{HH}}$  8.2 Гц), 8.17 т. д (1H, H<sup>9</sup>,  $J_{\text{HH}}$  7.9, 1.6 Гц), 8.98 д с сателлитами <sup>195</sup>Pt (1H, H<sup>11</sup>,  $J_{\text{HH}}$  5.7, <sup>3</sup> $J_{\text{HPt}}$  36.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 120.85 (C<sup>8</sup>), 125.19 (C<sup>2</sup>), 125.26 (C<sup>9</sup>), 127.66 (C<sup>3</sup>), 129.19 (C<sub>Ar</sub>H, Ar), 129.23 (C<sub>Ar</sub>H, Ar), 131.82 (C<sup>4</sup>), 132.75 (C<sub>Ar</sub>H, Ar), 132.87 (C<sub>Ar</sub>, Ar), 132.92 (C<sub>Ar</sub>H, Ar), 133.26 (C<sub>Ar</sub>, Ar), 138.40 (C<sup>5</sup>), 142.75 (C<sup>9</sup>), 147.06 (C<sup>7</sup>), 148.13 (C<sub>Ar</sub>, Ar), 149.70 (C<sub>Ar</sub>, Ar), 149.84 (C<sup>6</sup>), 153.79 (C<sup>11</sup>), 166.72 (C<sup>1</sup>); сигнал C<sub>изоцианид</sub> не обнаружен. Спектр ЯМР <sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{Pt}}$  –4093 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 690.9517 [ $M - \text{OTf}$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Pt<sup>+</sup>: 690.9584). Данные PCA: C<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>SCl<sub>4</sub>PtH<sub>0.5</sub>,  $M$  828.74, сингония триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  8.0304(2) Å,  $b$  13.7011(4) Å,  $c$  14.3091(4) Å,  $\beta$  83.126(2)°,  $V$  1472.63(7) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.869 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  5.250 мм<sup>-1</sup>, размер кристалла 0.15×0.11×0.1 мм<sup>3</sup>, всего отражений 36299, независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  9812 ( $R_{\text{int}}$  0.0357),  $R_1(|F_o| \geq 4\sigma F)/R_1$  (все данные) 0.0228/0.0262,  $wR_2(|F_o| \geq 4\sigma F)/wR_2$  (все данные) 0.0515/0.0528,  $\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}} = 1.48/-0.93$  e/Å<sup>3</sup>.

**Синтез комплекса 3г.** К суспензии [ $\{\text{Pt}(\text{ppy})(\mu\text{-Cl})\}_2$ ] (100 мг, 0.13 ммоль) и NaBF<sub>4</sub> (40 мг, 0.32 ммоль) в 20 мл 1,2-дихлорэтана при перемешивании и нагревании до 50°C прибавляли по каплям раствор CNC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub> (76 мг, 0.52 ммоль) в 10 мл 1,2-дихлорэтана в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали при 80°C 3 ч. В течение этого периода реакционная смесь постепенно превращалась из желтой суспензии в темно-коричневый раствор, из которого затем при медленном выпаривании растворителя образовался красный остаток, который отфильтровывали, промывали водой (2 мл), ацетоном (2 мл), MeCN (2 мл) и сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход 110 мг (58%), т. разл. 183°C. ИК

спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2183 с, 2204 (N≡C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 3.00 с (6H, Me, NMe<sub>2</sub>), 3.03 с (6H, Me, NMe<sub>2</sub>), 6.57 т (4H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  9.3 Гц), 6.83 т. д (1H, H<sup>3</sup>,  $J_{\text{HH}}$  7.5, 0.9 Гц), 6.93 т. д (1H, H<sup>4</sup>,  $J_{\text{HH}}$  7.3, 1.1 Гц), 7.10 д (2H, Ar,  $J_{\text{HH}}$  9.0 Гц), 7.17–7.26 м (7H, H<sup>10</sup>, H<sup>5</sup>, H<sup>2</sup>, Ar), 7.42–7.44 м (1H, H<sup>8</sup>), 7.59 т. д (1H, H<sup>9</sup>,  $J_{\text{HH}}$  7.9, 1.3 Гц), 8.32 д (1H, H<sup>11</sup>,  $J_{\text{HH}}$  5.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 40.04 (Me), 119.87 (C<sup>8</sup>, C<sup>10</sup>), 124.60 (C<sup>5</sup>), 125.27 (C<sup>4</sup>), 125.40, 126.50, 127.73, 128.36 (C from Ar), 131.34 (C<sup>3</sup>), 136.72 (C<sup>2</sup>), 141.02 (C<sup>1</sup>, C<sup>9</sup>), 146.29 (C<sup>6</sup>), 151.19 (C from Ar), 151.33 (C<sup>11</sup>), 166.06 (C<sup>7</sup>); сигнал C<sub>изоцианид</sub> не обнаружен. Спектр ЯМР <sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{Pt}}$  –4074 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 641.1976 [ $M - \text{BF}_4$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>Pt<sup>+</sup>: 641.1989).

**Общая методика синтеза комплексов 3д–к.** К суспензии [ $\{\text{Pt}(\text{ppy})(\mu\text{-Cl})\}_2$ ] (100 мг, 0.13 ммоль) и NaBF<sub>4</sub> (35 мг, 0.32 ммоль) в 20 мл 1,2-дихлорэтана при перемешивании и нагревании до 50°C прибавляли раствор 0.52 ммоль соответствующего изоцианида CNAr (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>) в 10 мл 1,2-дихлорэтана в течение 1 ч. Смесь перемешивали при 80°C 3 ч. В течение этого периода реакционная смесь постепенно превращалась из желтой суспензии в светло-зеленый раствор, после чего образовался желтый или оранжевый осадок. Твердый продукт отфильтровывали, промывали водой (2 мл), ацетоном (5 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и сушили на воздухе при комнатной температуре.

**Комплекс 3д.** Выход 98 мг (56%), т. разл. 231°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2196 с, 2226 (N≡C). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C CP/MAS,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.41, 123.19, 124.23, 125.88, 129.81, 139.83, 141.59, 147.02, 148.12, 150.45, 151.64, 152.75, 166.21. Спектр ЯМР <sup>195</sup>Pt:  $\delta_{\text{Pt}}$  –4156 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 583.1420 [ $M - \text{BF}_4$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>Pt<sup>+</sup>: 583.1458).

**Комплекс 3е.** Выход 126 мг (68%), т. разл. 180°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2196 с, 2221 (N≡C). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C CP/MAS,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 121.49, 124.70, 129.53, 136.08, 138.50, 141.02, 143.06, 147.43, 149.34, 154.55, 167.27. Спектр ЯМР <sup>195</sup>Pt  $\delta_{\text{Pt}}$ , м. д.: –4156. Масс-спектр,  $m/z$ : 624.0405 [ $M - \text{BF}_4$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Pt<sup>+</sup>: 624.0352).

**Комплекс 3ж.** Выход 146 мг (70%), т. разл. 185°C. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2192 с, 2220 (N≡C). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C CP/MAS,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 123.09, 123.91,

129.47, 133.49, 134.63, 135.22, 142.53, 146.93, 151.43, 152.78, 165.12. Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}$ :  $\delta_{\text{Pt}}$  –4168 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 713.9352 [ $M - \text{BF}_4$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 713.9332).

**Комплекс 3з.** Выход 156 мг (68%), т. разл. 165°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2191 с, 2217 ( $\text{N}\equiv\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP/MAS,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 100.03, 119.42, 120.48, 124.76, 128.88, 129.58, 139.36, 146.75, 150.07, 153.47, 165.49, 167.21. Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}$ :  $\delta_{\text{Pt}}$  –4168 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 806.9079 [ $M - \text{BF}_4$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{I}_2\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 806.9084).

**Комплекс 3и.** Выход 136 мг (67%), т. разл. 160°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2195 с, 2218 ( $\text{N}\equiv\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP/MAS,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 125.04, 127.63, 131.67, 132.06, 132.76, 139.25, 142.95, 146.28, 152.08, 155.42, 165.48, 165.87, 168.14. Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}$ :  $\delta_{\text{Pt}}$  –4195 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 691.0971 [ $M - \text{BF}_4$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 691.0896).

**Комплекс 3к.** Выход 136 мг (52%), т. разл. 230°C. ИК,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3081 ( $\text{C}-\text{H}$ ), 2231, 2203 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1612 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.30–7.32 м (2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^4$ ), 7.43 т (1H,  $J_{\text{HH}}$ ,  $\text{H}^{10}$ ), 7.75–7.77 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.80–7.84 м (2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.95–8.06 м (5H,  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.12–8.16 м (3H,  $\text{H}^4$ ,  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ ), 8.88 д (1H,  $\text{H}^{11}$ ,  $J_{\text{HH}}$  5.6,  $J_{\text{HPT}}$  37.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 121.69, 122.92, 125.48 д ( $J_{\text{CF}}$  2.3 Гц), 125.62, 125.84 д ( $J_{\text{CF}}$  3.9 Гц), 126.12, 126.26, 128.45, 129.22 д ( $J_{\text{CF}}$  3.9 Гц), 129.47 д ( $M - \text{CF}_3$ ,  $J_{\text{CF}}$  3.9 Гц), 132.13, 132.31, 132.86, 138.99, 143.56 ( $\text{C}^1$ ), 148.13 ( $\text{C}^6$ ), 150.66 ( $\text{C}^{11}$ ), 155.17, 167.75 ( $\text{C}^7$ ); сигнал  $\text{C}_{\text{изоцианид}}$  не обнаружен. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –63.51 м (3F), –151.86 м (3F). Спектр ЯМР  $^{195}\text{Pt}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta_{\text{Pt}}$  –4137 м. д. Масс-спектр,  $m/z$ : 691.0990 [ $M - \text{BF}_4$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{Pt}^+$ : 691.0896). Данные PCA:  $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{BF}_{10}\text{N}_3\text{Pt}$ ,  $M$  778.33, сингония триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a$  7.0835(3) Å,  $b$  13.3599(4) Å,  $c$  14.8864(4) Å,  $\beta$  100.713(3)°,  $V$  1284.55(8) Å<sup>3</sup>,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  2.012 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  11.113 мм<sup>–1</sup>, размер кристалла 0.2×0.2×0.15 мм<sup>3</sup>, всего отражений 23008, независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  4885 ( $R_{\text{int}}$  0.0554),  $R_1(|F_o| \geq 4\sigma F)/R_1$  (все данные) 0.0283/0.0307,  $wR_2(|F_o| \geq 4\sigma F)/wR_2$  (все данные) 0.0692/0.0710,  $\rho_{\text{min}}/\rho_{\text{max}} = 1.70/-1.16 \text{ e}/\text{\AA}^3$ .

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каткова Светлана Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2948>

Соколова Элина Вадимовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8857-9536>

Кинжалов Михаил Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5055-1212>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-23-00621) с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного оборудования «Магнитно-резонансные методы исследований», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Образовательный центр по направлению химия», «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kinzhalov M.A., Grachova E.V., Luzyanin K.V. // Inorg. Chem. Front. 2022. Vol. 9. N 3. P. 417. doi 10.1039/d1qi01288f
2. Adachi C., Baldo M.A., Thompson M.E., Forrest S.R. // J. Appl. Phys. 2001. Vol. 90. N 10. P. 5048. doi 10.1063/1.1409582
3. Baldo M.A., Lamansky S., Burrows P.E., Thompson M.E., Forrest S.R. // Appl. Phys. Lett. 1999. Vol. 75. N 1. P. 4-6. doi 10.1063/1.124258
4. McGhie B.S., Aldrich-Wright J.R. // Biomedicines. 2022. Vol. 10. N 3. P. 578. doi 10.3390/biomedicines10030578
5. Lee L.C.-C., Lo K.K.-W. // J. Am. Chem. Soc. 2022. Vol. 144. N 32. P. 14420. doi 10.1021/jacs.2c03437
6. Na H., Maity A., Morshed R., Teets T.S. // Organometallics. 2017. Vol. 36. N 15. P. 2965. doi 10.1021/acs.organomet.7b00428
7. Fornies J., Sicilia V., Larraz C., Camerano J.A., Martin A., Casas J.M., Tsipis A.C. // Organometallics. 2010. Vol. 29. N 6. P. 1396. doi 10.1021/om901032v
8. Sanning J., Stegemann L., Ewen P.R., Schwermann C., Daniliuc C.G., Zhang D., Lin N., Duan L., Wegner D., Doltsinis N.L., Strassert C.A. // J. Mater. Chem. (C). 2016. Vol. 4. N 13. P. 2560. doi 10.1039/C6TC00093B
9. Solomatina A.I., Aleksandrova I.O., Karttunen A.J., Tunik S.P., Koshevoy I.O. // Dalton Trans. 2017. Vol. 46. N 12. P. 3895. doi 10.1039/C7DT00349H
10. Chen Y., Lu W., Che C.-M. // Organometallics. 2013. Vol. 32. N 1. P. 350. doi 10.1021/om300965b

11. Paziresh S., Babadi Aghakhanpour R., Fuertes S., Sicilia V., Niroomand Hosseini F., Nabavizadeh S.M. // Dalton Trans. 2019. Vol. 48. N 17. P. 5713. doi 10.1039/c9dt00807a
12. Sutton G.D., Olumba M.E., Nguyen Y.H., Teets T.S. // Dalton Trans. 2021. Vol. 50. N 48. P. 17851. doi 10.1039/D1DT03312C
13. Katkova S.A., Luzyanin K.V., Novikov A.S., Kinzhalov M.A. // New J. Chem. 2021. Vol. 45. N 6. P. 2948. doi 10.1039/D0NJ05457G
14. Sokolova E.V., Kinzhalov M.A., Smirnov A.S., Cheranyova A.M., Ivanov D.M., Kukushkin V.Y., Bokach N.A. // ACS Omega. 2022. Vol. 7. N 38. P. 34454. doi 10.1021/acsomega.2c04110
15. Solomatina A.I., Krupenya D.V., Gurzhiy V.V., Zlatkin I., Pushkarev A.P., Bochkarev M.N., Besley N.A., Bichoutskaia E., Tunik S.P. // Dalton Trans. 2015. Vol. 44. N 16. P. 7152. doi 10.1039/c4dt03106g
16. Yam V.W.W., Law A.S.Y. // Coord. Chem. Rev. 2020. Vol. 414. P. 213298. doi 10.1016/j.ccr.2020.213298
17. Wang P.P., Miao X.R., Meng Y., Wang Q., Wang J., Duan H.H., Li Y.W., Li C.Y., Liu J., Cao L.P. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. Vol. 12. N 20. P. 22630. doi 10.1021/acsami.0c04917
18. Koshevoy I.O., Krause M., Klein A. // Coord. Chem. Rev. 2020. Vol. 405. P. 213094. doi 10.1016/j.ccr.2019.213094
19. Diez A., Fornies J., Larraz C., Lalinde E., Lopez J.A., Martin A., Moreno M.T., Sicilia V. // Inorg. Chem. 2010. Vol. 49. N 7. P. 3239. doi 10.1021/ic902094c
20. Martinez-Junquera M., Lara R., Lalinde E., Moreno M.T. // J. Mater. Chem. (C). 2020. Vol. 8. N 21. P. 7221. doi 10.1039/d0tc01163k
21. Diez A., Fornies J., Fuertes S., Lalinde E., Larraz C., Lopez J.A., Martin A., Moreno M.T., Sicilia V. // Organometallics. 2009. Vol. 28. N 6. P. 1705. doi 10.1021/om800845c
22. Fornies J., Sicilia V., Borja P., Casas J.M., Diez A., Lalinde E., Larraz C., Martin A., Moreno M.T. // Chem. Asian J. 2012. Vol. 7. N 12. P. 2813. doi 10.1002/asia.201200585
23. Shahsavari H.R., Babadi Aghakhanpour R., Hossein-Abadi M., Golbon Haghighi M., Notash B., Fereidoonhezad M. // New J. Chem. 2017. Vol. 41. N 24. P. 15347. doi 10.1039/C7NJ03110F
24. Sivchik V.V., Grachova E.V., Melnikov A.S., Smirnov S.N., Ivanov A.Y., Hirva P., Tunik S.P., Koshevoy I.O. // Inorg. Chem. 2016. Vol. 55. N 7. P. 3351. doi 10.1021/acs.inorgchem.5b02713
25. Dobrynin M.V., Kasatkina S.O., Baykov S.V., Savko P.Y., Antonov N.S., Mikherdov A.S., Boyarskiy V.P., Islamova R.M. // Dalton Trans. 2021. Vol. 50. N 42. P. 14994. doi 10.1039/D1DT02823E
26. Dobrynin M.V., Sokolova E.V., Kinzhalov M.A., Smirnov A.S., Starova G.L., Kukushkin V.Y., Islamova R.M. // ACS Appl. Polymer Mater. 2021. Vol. 3. N 2. P. 857. doi 10.1021/acsapm.0c01190
27. Anderson C., Crespo M., Morris J., Tanski J.M. // J. Organomet. Chem. 2006. Vol. 691. N 26. P. 5635. doi 10.1016/j.jorganchem.2006.09.012
28. Liu J., Leung C.H., Chow A.L.F., Sun R.W.Y., Yan S.C., Che C.M. // Chem. Commun. 2011. Vol. 47. N 2. P. 719. doi 10.1039/c0cc03641b
29. Sun R.W.Y., Chow A.L.F., Li X.H., Yan J.J., Chui S.S.Y., Che C.M. // Chem. Sci. 2011. Vol. 2. N 4. P. 728. doi 10.1039/c0sc00593b
30. Sagara Y., Kato T. // Nat. Chem. 2009. Vol. 1. N 8. P. 605. doi 10.1038/nchem.411
31. Chi Z., Zhang X., Xu B., Zhou X., Ma C., Zhang Y., Liu S., Xu J. // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol. 41. N 10. P. 3878. doi 10.1039/C2CS35016E
32. Sagara Y., Yamane S., Mitani M., Weder C., Kato T. // Adv. Mater. 2016. Vol. 28. N 6. P. 1073. doi 10.1002/adma.201502589
33. Huang Q., Li W., Yang Z., Zhao J., Li Y., Mao Z., Yang Z., Liu S., Zhang Y., Chi Z. // CCS Chem. 2022. Vol. 4. N 5. P. 1643. doi 10.31635/ccschem.021.202100968
34. Su M., Liu S., Zhang J., Meng C., Ni J. // Dyes Pigm. 2022. Vol. 200. P. 110139. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110139
35. Ito S. // CrystEngComm. 2022. Vol. 24. N 6. P. 1112. doi 10.1039/D1CE01614H
36. Riesebeck T., Bertrams M.-S., Stipurin S., Konowski K., Kerzig C., Strassner T. // Inorg. Chem. 2022. Vol. 56. N 16. P. 9391. doi 10.1021/acs.inorgchem.2c02141
37. Zhang H.-H., Wu S.-X., Wang Y.-Q., Xie T.-G., Sun S.-S., Liu Y.-L., Han L.-Z., Zhang X.-P., Shi Z.-F. // Dyes Pigm. 2022. Vol. 197. P. 109857. doi 10.1016/j.dyepig.2021.109857
38. Yang C.-J., Yi C., Xu M., Wang J.-H., Liu Y.-Z., Gao X.-C., Fu J.-W. // Appl. Phys. Lett. 2006. Vol. 89. N 23. P. 233506. doi 10.1063/1.2400395
39. Ni J., Liu G., Su M., Zheng W., Zhang J. // Dyes Pigm. 2020. Vol. 180. P. 108451. doi 10.1016/j.dyepig.2020.108451
40. Каткова С.А., Лецев А.А., Мухердов А.С., Кинжалов М.А. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 591; Katkova S.A., Leshchev A.A., Mikherdov A.S., Kinzhalov M.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 648. doi 10.1134/s1070363220040143
41. Каткова С.А., Мухердов А.С., Новиков А.С., Старова Г.Л., Кинжалов М.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 3. С. 430; Katkova S.A., Eliseev I.I., Mikherdov A.S., Sokolova E.V., Starova G.L., Kinzhalov M.A. // Russ.

- J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 3. P. 393. doi 10.1134/S1070363221030099
42. Katkova S.A., Mikherdov A.S., Sokolova E.V., Novikov A.S., Starova G.L., Kinzhalov M.A. // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1253. P. 132230. doi 10.1016/j.molstruc.2021.132230
  43. Diez-Gonzalez S., Nolan S.P. // Coord. Chem. Rev. 2007. Vol. 251. N 5–6. P. 874. doi 10.1016/j.ccr.2006.10.004
  44. Sicilia V., Fuertes S., Martin A., Palacios A. // Organometallics. 2013. Vol. 32. N 15. P. 4092. doi 10.1021/om400159g
  45. Popov R.A., Mikherdov A.S., Boyarskiy V.P. // Eur. J. Inorg. Chem. 2022. Vol. 2022. N 26. P. e202200217. doi 10.1002/ejic.202200217.
  46. Кинжалов М.А., Кашина М.В., Михердов А.С., Каткова С.А., Суслонов В.В. // ЖОХ, 2018. Т. 88. № 6. С. 1000; Kinzhalov M.A., Kashina M.V., Mikherdov A.S., Katkova S.A., Suslonov V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1180. doi 10.1134/S107036321806021X
  47. Кинжалов М.А., Боярский В.П. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 10. С. 1681; Kinzhalov M.A., Boyarskiy V.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 10. P. 2313. doi 10.1134/S1070363215100175
  48. Beer H., Bresien J., Michalik D., Rölke A.-K., Schulz A., Villinger A., Wustrack R. // J. Org. Chem. 2020. Vol. 85. N 22. P. 14435. doi 10.1021/acs.joc.0c00460.
  49. Guirado A., Zapata A., Gómez J.L., Trabalón L., Gálvez J. // Tetrahedron. 1999. Vol. 55. N 31. P. 9631. doi 10.1016/S0040-4020(99)00509-8
  50. Pazderski L., Pawlak T., Sitkowski J., Kozerski L., Szlyk E. // Magn. Reson. Chem. . 2009. Vol. 47. N 11. P. 932. doi 10.1002/mrc.2491
  51. Bondi A. // J. Phys. Chem. 1964. Vol. 68. N 3. P. 441. doi 10.1021/j100785a001
  52. Fuertes S., Chueca A.J., Peralvarez M., Borja P., Torrell M., Carreras J., Sicilia V. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2016. Vol. 8. N 25. P. 16160. doi 10.1021/acsami.6b03288
  53. Kinzhalov M.A., Katkova S.A., Doronina E.P., Novikov A.S., Eliseev I., Ilichev V.A., Kukinov A.A., Starova G.L., Bokach N.A. // Zeit. Kristallogr. Cryst. Mater. 2018. Vol. 233. N 11. P. 795. doi 10.1515/zkri-2018-2075
  54. Shimizu M. In: Aggregation-Induced Emission. Elsevier, 2022. Ch. 8. P. 253.
  55. Hubschle C.B., Sheldrick G.M., Dittrich B. // J. Appl. Crystallogr. 2011. Vol. 44. N 6. P. 1281. doi 10.1107/S0021889811043202
  56. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A., Puschmann H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. N 2. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
  57. CrysAlisPro A.T., Version 1.171.36.20 (release 27-06-2012).

## Bisisocyanide Cyclometallated Platinum(II) Complexes: Synthesis, Structure, Photophysical Properties, and Mechanochromic Behavior

S. A. Katkova<sup>a,\*</sup>, E. V. Sokolova<sup>a</sup>, and M. A. Kinzhalov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: s.katkova@spbu.ru

Received October 1, 2022; revised October 24, 2022; accepted October 26, 2022

A series of cyclometallated platinum(II) complexes [Pt(ppy){CNAr}<sub>2</sub>]<sub>2</sub>X with two isocyanide ligands (Hppy = 2-phenylpyridine, Ar = C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>-2,4,6-Me<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2-Cl-6-Me, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-2,6-Cl<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-NMe<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Me, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Br, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-I, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-CF<sub>3</sub>; X = BF<sub>4</sub>, OTf) was synthesized by the reaction of the [{Pt(ppy)Cl}<sub>2</sub>] dimer with isocyanides (yield 52–70%). The structure of the resulting complexes was determined using mass spectrometry, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>195</sup>Pt{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, and <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC NMR spectroscopy in solution and solid-state CP/MAS <sup>13</sup>C and <sup>195</sup>Pt NMR spectroscopy, IR spectroscopy and X-ray diffraction analysis in the solid phase. The photophysical properties of the obtained complexes in the solid phase and the mechanochromic luminescence behavior were studied. In the solid phase, all synthesized compounds phosphoresce in the green or orange range of visible light, while photoluminescence quantum yields reach 26%. Green phosphors exhibit a reversible mechanochromic luminescence change achieved by mechanical grinding (green to orange) and solvent adsorption (orange to green).

**Keywords:** platinum complexes, isocyanides, luminescence, mechanoluminescence

## СТРУКТУРА И УСТОЙЧИВОСТЬ КОМПЛЕКСОВ НИКЕЛЯ(II) С КРИПТАНДОМ[2.2.2]

© 2023 г. В. А. Исаева<sup>1\*</sup>, Г. А. Гамов<sup>1</sup>, А. С. Католикова<sup>1</sup>, Е. И. Погодина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр. 7, Иваново, 153000 Россия

\*e-mail: kvol1969@gmail.com

Поступило в редакцию 21 сентября 2022 г.

После доработки 14 октября 2022 г.

Принято к печати 17 октября 2022 г.

В работе методом потенциометрического титрования определены значения констант устойчивости моноядерного, протонированного и биядерного комплексов никеля(II) с криптаном[2.2.2] в водном растворе при ионной силе  $\mu \rightarrow 0$  и температуре 298 К. Представлены структура и основные геометрические характеристики криптанов  $Ni^{2+}$ , установленные посредством квантово-химических расчетов *in vacuo*.

**Ключевые слова:** криптан[2.2.2], никель(II), комплексообразование, константа устойчивости

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010146, **EDN:** OZSKWV

Высокая селективность взаимодействия краун-эфиров, криптанов, подантов с ионами металлов позволяет использовать макроциклы для выделения неустойчивых химических соединений, для аналитического определения микрокомпонентов в природных и промышленных объектах, для избирательных каталитических и различных межфазных процессов, а также как высокоселективные сорбенты, ионофоры [1–6]. Как катализаторы межфазного переноса криптанов используют для производства радиофармацевтических препаратов [7–9], как контрастные агенты в виде комплексов с металлами для магнитно-резонансной томографии [10–14], как стабилизирующие хелатные лиганды в кристаллографии [15–17], находят применение криптанов в электрохимии [18, 19], хроматографии [20, 21], рассматриваются возможности их использования для лечения опухолей [22]. Практическое использование криптанов предполагает наличие данных об устойчивости их комплексов с ионами металлов. Криптановые комплексы наиболее изучены, согласно обзорной статье [24], с ионами щелочных и щелочноземельных металлов. Также имеется большое число работ,

посвященных исследованию криптанов серебра(I) [24]. Комплексообразование криптанов с ионами двухвалентных *d*-металлов изучено в меньшей степени. Константы устойчивости в водном растворе комплексов криптана[2.2.2] состава 1:1 определены с ионами  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Pb^{2+}$  [24–27]. При изучении комплексообразования ионов меди(II) и цинка(II) с моноциклами и криптанами в метанольной среде было установлено, что с данными лигандами в растворе возможно образование не только моноядерных, но также биядерных и протонированных комплексов [28]. Константы образования моноядерного, протонированного и биядерного комплексов меди(II) с криптаном[2.2.2] в водном растворе определены нами в работе [26]. Для иона никеля(II) данные об образовании протонированных и биядерных комплексов с криптанами отсутствуют. Имеющиеся в литературе значения констант устойчивости моноядерного комплекса  $Ni^{2+}$  с криптаном[2.2.2] значительно отличаются друг от друга  $\{lgK \leq 3.5$  (298 К,  $\mu$  0.1 ( $Et_4NClO_4$ ) [24],  $lgK$  4.4 (298 К,  $\mu$  0.05  $[(CH_3)_4NClO_4]$  [25]). Соответственно, являются актуальными вопросы уточнения численного

**Таблица 1.** Основные расстояния ( $d$ , Å) для свободного криптанда[2.2.2] и его комплексов с никелем(II)

| Соединение                                               | N <sub>16</sub> –N <sub>24</sub> | O <sub>4</sub> –O <sub>35</sub> ,<br>O <sub>35</sub> –O <sub>38</sub> ,<br>O <sub>38</sub> –O <sub>4</sub> | O <sub>9</sub> –O <sub>49</sub> ,<br>O <sub>49</sub> –O <sub>52</sub> ,<br>O <sub>52</sub> –O <sub>9</sub> | N <sub>24</sub> –H | N <sub>16</sub> –Ni,<br>N <sub>24</sub> –Ni | O <sub>4</sub> –Ni,<br>O <sub>35</sub> –Ni,<br>O <sub>38</sub> –Ni | O <sub>9</sub> –Ni,<br>O <sub>49</sub> –Ni,<br>O <sub>52</sub> –Ni |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| [2.2.2] [35]                                             | 5.17                             | 4.75                                                                                                       | 5.23                                                                                                       | –                  | –                                           | –                                                                  | –                                                                  |
| [Ni[2.2.2]] <sup>2+</sup>                                | 3.97                             | 3.83                                                                                                       | 5.37                                                                                                       | –                  | 1.98                                        | 2.26                                                               | 3.79                                                               |
| [NiH[2.2.2]] <sup>3+</sup>                               | 6.27                             | 3.56, 3.41,<br>3.77                                                                                        | 3.39, 3.49,<br>3.61                                                                                        | 1.05               | 1.96                                        | 1.97, 2.65,<br>1.87                                                | 3.63, 2.02,<br>4.13                                                |
| [Ni <sub>2</sub> [2.2.2]] <sup>4+</sup>                  | 5.88                             | 4.45, 3.74,<br>3.74                                                                                        | 3.77, 3.91,<br>4.54                                                                                        | –                  | 1.93                                        | 1.97, 1.87,<br>1.92                                                | 1.88, 1.93,<br>1.99                                                |
| [Ni <sub>2</sub> [2.2.2]] <sup>4+</sup> (альтернативная) | 7.16                             | 3.49, 3.77,<br>3.95                                                                                        | 4.08, 3.11,<br>3.65                                                                                        | –                  | 1.91, 1.87                                  | 2.82, 1.97,<br>1.90                                                | 4.60, 2.05,<br>3.86                                                |

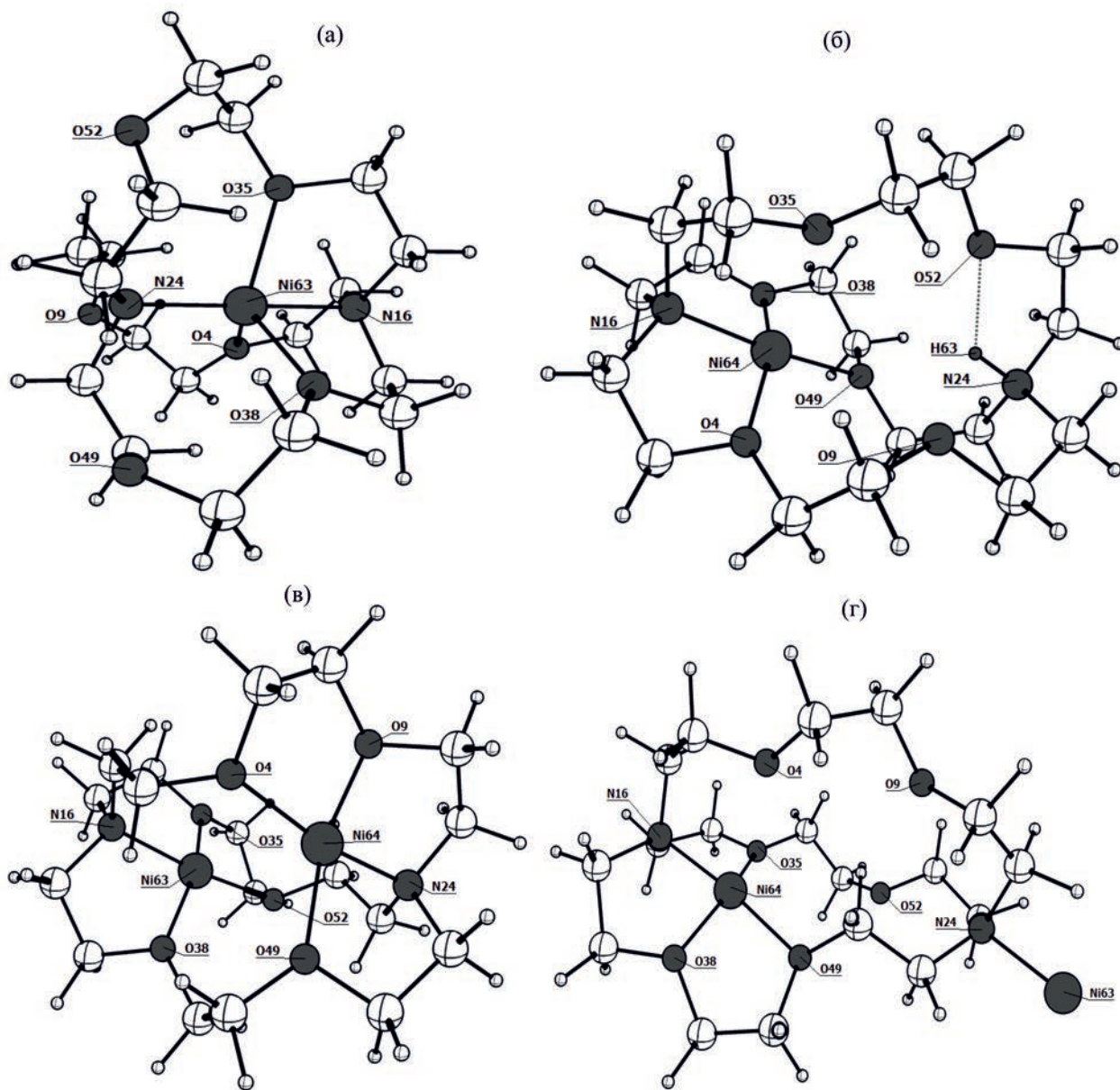
значения константы устойчивости моноядерного комплекса никеля(II) с криптаном[2.2.2], рассмотрение возможности формирования в растворе протонированного и биядерного комплексов, а также изучение геометрических параметров указанных комплексных частиц.

Криптан[2.2.2] – объемный полициклический лиганд, узловые атомы азота которого соединены тремя оксиэтиленовыми цепочками, каждая из которых содержит два эфирных атома кислорода  $[N(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2)_3N]$ . Размер внутримолекулярной полости криптанда[2.2.2] подходит для размещения небольшого катиона никеля(II) (ионный радиус 0.69 Å [29]) с образованием в растворе моноядерного комплекса мольного состава 1:1. Исходя из данных работ [26, 28], не исключается возможность образования иных форм криптаных комплексов никеля(II) (протонированных и биядерных). Вероятность образования билигандного криптата никеля(II) нами не рассматривалась ввиду очевидных стерических препятствий для формирования данного вида.

Квантово-химические расчеты позволили установить структуру и основные геометрические параметры криптаных комплексов никеля(II) (*in vacuo*). Ион никеля(II) имеет электронную конфигурацию  $[Ar]3d^84s^0$ , и для него характерно значительное разнообразие возможных форм координационного полиэдра [30]. Наиболее интересным результатом квантовохимических расчетов является то, что в разных комплексах с криптаном[2.2.2] ион  $Ni^{2+}$  показывает разную геометрию: так, в моноядерном комплексе для него характерна

тригональная бипирамида, в то время как в протонированном и биядерном комплексах, причем, как при внутреннем, так и внешнем связывании второго иона, проявляется плоская квадратная структура (рис. 1). Такой координационный полиэдр часто встречается при комплексообразовании никеля(II) с хелатирующими лигандами [31–34]. Для протонированного комплекса никеля(II) с криптаном[2.2.2] характерно расположение ионов и металла, и водорода внутри полости макроцикла, как и в случае протонированного криптата меди(II) [35]. Аналогично описанному ранее [35], для биядерного комплекса никеля(II) учитывалась возможность как размещения обоих катионов внутри макроциклической полости криптанда, так и связывания одного иона внутри, а другого снаружи криптанда. Структура, в которой один катион  $Ni^{2+}$  размещен внутри полости макроцикла, а другой – снаружи, связанный с одним атомом азота криптанда[2.2.2], обозначена в работе, как альтернативная. Важнейшие оптимизированные геометрические характеристики комплексов приведены в табл. 1.

Можно отметить, что криптан испытывает более сильное сжатие вдоль оси N<sub>16</sub>–N<sub>24</sub> при моноядерном комплексообразовании с никелем(II), чем с медью(II) [35]. Однако из-за изменения координационного полиэдра, которого не наблюдалось для иона  $Cu^{2+}$  [35], биядерный комплекс никеля(II) лишь незначительно растянут вдоль линии N<sub>16</sub>–N<sub>24</sub> по сравнению со свободным лигандом. Интересно отметить, что при этом, ионы меди сближались до 2.69 Å [35], а расстояние между ионами никеля(II)



**Рис. 1.** Строение комплексов  $\text{Ni}^{2+}$  с криптаном[2.2.2] *in vacuo*: (а)  $[\text{Ni}[2.2.2]]^{2+}$ , (б)  $[\text{NiH}[2.2.2]]^{3+}$ , (в)  $[\text{Ni}_2[2.2.2]]^{4+}$ , (г)  $[\text{Ni}_2[2.2.2]]^{4+}$  (альтернативная).

составляет 3.46 Å. Из-за тенденции никеля(II) к переходу от тригональной бипирамидальной конфигурации полиэдра в моноядерном комплексе к плоской квадратной (вершинами квадрата в комплексе  $[\text{NiH}[2.2.2]]^{3+}$  или  $[\text{Ni}_2[2.2.2]]^{4+}$  являются атомы N16, O4, 38, 49) в протонированном или биядерном комплексах катион  $\text{Ni}^{2+}$  в меньшей степени внедряется в полость макроцикла, чем  $\text{Cu}^{2+}$ .

Таким образом, в растворе каждый ион в биядерном комплексе никеля(II) становится доступным для ограниченной сольватации одной молекулой растворителя. Присоединение второго иона никеля(II) извне макроцикла также нарушает высоко-симметричную структуру комплекса  $[\text{Ni}[2.2.2]]^{2+}$ . При этом, катион, находящийся вне макроцикла, может быть сольватирован более эффективно, так

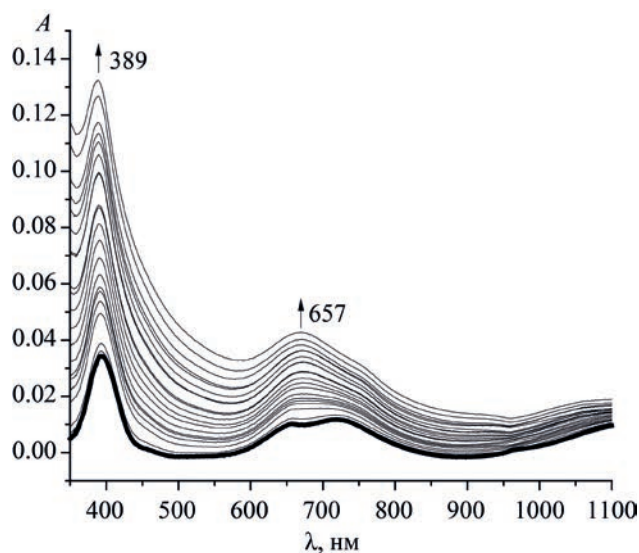


Рис. 2. Изменения в электронном спектре поглощения никеля(II) ( $7.5 \times 10^{-3}$  моль/л), происходящие при его титровании смесью  $H^+$  ( $3.8 \times 10^{-2}$  моль/л) и криптанда[2.2.2] ( $7.5 \times 10^{-2}$  моль/л). Спектр свободного никеля(II) выделен полужирным.

как атом азота занимает всего одно место в координационной сфере никеля(II), и такая структура, вероятно, является более предпочтительной.

Анализ электронных спектров поглощения растворов никеля(II), к сожалению, не дает прямого подтверждения изменения координационного полиэдра, предсказанного по результатам квантовохимических расчетов. Пики, связанные с переходами между электронными состояниями  $^3A_{2g}$ ,  $^3T_{2g}$ ,  $^3T_{1g}$  наблюдаются и для свободного катиона, и после добавления к нему макроциклического лиганда (рис. 2). Полоса перехода  $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}(P)$  испытывает гипсохромный сдвиг от 394 до 389 нм, аналогичный наблюдаемому при комплексообразовании  $Ni^{2+}$  с N-донорными лигандами, например, [36]. Одновременно расщепленная линия перехода  $^3A_{2g} \rightarrow ^3T_{1g}(P)$  (657, 718 нм) проявляется для комплекса при 670 нм без расщепления. Линии поглощения при 465–475 нм, отмеченные авторами [31, 32], нами не обнаружены.

В растворе процессы комплексообразования сопровождаются реакциями протонирования криптанда[2.2.2]. Общую схему химических

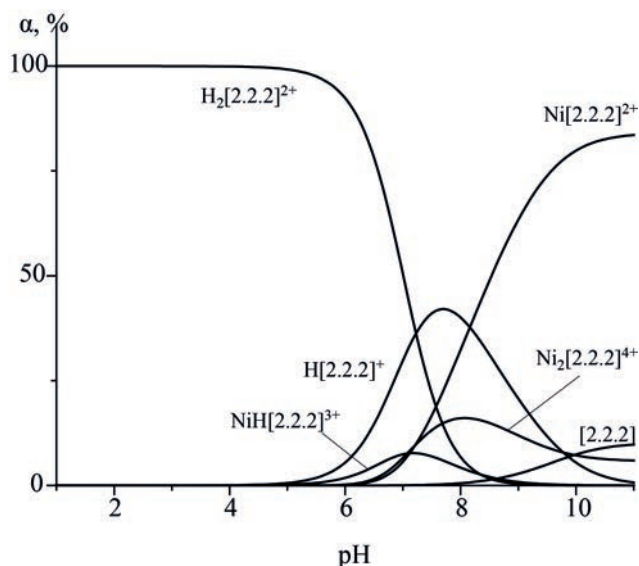
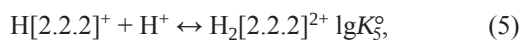
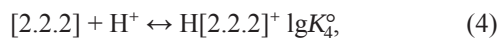
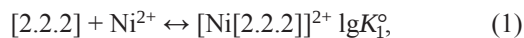


Рис. 3. Диаграмма долевого распределения частиц в зависимости от pH при мольном соотношении  $Ni^{2+}$ :криптанд[2.2.2] = 1:1 в водном растворе.

равновесий в растворе, протекающих с участием криптанда[2.2.2], описывали уравнениями (1)–(5).



Расчет констант образования криптатов никеля(II) по данным потенциометрических титрований проводили, используя программу PHMETR [37] при значениях констант протонирования криптанда[2.2.2], равных  $\lg K_4^o$  9.87,  $\lg K_5^o$  7.23 [38]. Одновременный расчет констант устойчивости трех комплексных соединений по результатам одного титрования не представлялся возможным в виду высокой корреляции определяемых величин. Поэтому в отдельном эксперименте, проводимом в отсутствии избытка иона никеля(II) по отношению к криптанду[2.2.2], определяли значение констант устойчивости моноядерного и протонированного

комплексов. Полученные значения констант образования  $[\text{Ni}[\text{2.2.2}]]^{2+}$  и  $[\text{NiH}[\text{2.2.2}]]^{3+}$  использовали при расчете константы устойчивости биядерного комплекса на основе проведения потенциометрического титрования в условиях создания избытка иона никеля(II) относительно криптанда[2.2.2]. Потенциометрические титрования проводили по различным методикам и при различных концентрационных соотношениях реагентов. Оптимальными для определения констант устойчивости комплексов никеля(II) с криптаном[2.2.2] выбрали условия, представленные в экспериментальной части. Определение константы устойчивости мооядерного комплекса никеля(II) с криптаном[2.2.2] в водном растворе при различных условиях потенциометрического титрования показало хорошую сходимость результатов и соответствие полученной величины  $\lg K_1^\circ 4.58 \pm 0.09$  более надежным литературным данным [25]  $\{\lg K_1 4.4, \mu 0.05 [(\text{CH}_3)_4\text{NClO}_4]\}$ . Полученные значения констант образования в водном растворе протонированного и биядерного комплексов никеля(II) с криптаном[2.2.2] ( $\lg \beta_2^\circ 11.7 \pm 0.2, \lg K_3^\circ 2.5 \pm 0.2$ ) сравнить не с чем в виду отсутствия в доступной литературе даже оценочных значений этих величин. Погрешность определения констант потенциометрическим методом оценивали, как экспериментальную, исходя из обработки результатов серии опытов. Малый выход протонированного и биядерного криптанов никеля(II) (рис. 3) создавал определенные трудности в постановке потенциометрического эксперимента и удовлетворительную сходимость результатов параллельных опытов, что обусловило достаточно большую погрешность определения констант устойчивости  $[\text{NiH}[\text{2.2.2}]]^{3+}$  и  $[\text{Ni}_2[\text{2.2.2}]]^{4+}$ .

Константы устойчивости моно- и биядерного комплексов криптанда[2.2.2] с никелем(II) были также рассчитаны, исходя из электронных спектров поглощения (рис. 2). Константу образования протонированного комплекса по данным спектрофотометрического титрования определить не удалось в виду низкого выхода ( $<1.5\%$ ) данной частицы в условиях эксперимента. Используя программу KEV [39], получили значения констант  $\lg K_1^\circ 4.25 \pm 0.18, \lg K_3^\circ 2.71 \pm 0.49$ , что удовлетворительно согласуется с результатами потенциометрического титрования.

Приведенные значения погрешностей констант устойчивости, определяемых по данным спектрофотометрического титрования, характеризуют стандартную погрешность оптимизации констант KEV [39]. Высокая погрешность оптимизации констант является не только следствием малых изменений в электронных спектрах поглощения, но и работой в неоптимальном интервале значений оптической плотности ( $A < 0.2$ ). Для спектрофотометрического титрования приходилось использовать малую начальную концентрацию раствора перхлората никеля(II), снижая тем самым точность спектрофотометрических измерений, так как высокая концентрация металла обуславливала бы необходимость поддержания постоянной ионной силы растворов с помощью фонового электролита, соответственно получаемые величины констант не могли быть отнесены к  $\mu \rightarrow 0$ .

Авторами [24] определены [при 298 K,  $\mu 0.1 (\text{Et}_4\text{NClO}_4)$ ] константы устойчивости мооядерных комплексов никеля(II) с криптандами [2.2.1] ( $\lg K_1 4.28$ ) и [2.1.1] ( $\lg K_1 \leq 4.5$ ), а также с диазакраун-эфирами [2.2] ( $\lg K_1 \leq 2.5$ ) и [2.1] ( $\lg K_1 3.73$ ). Данные [24] и результаты нашей работы показывают, что бициклические лиганды имеют практически равную устойчивость комплексов с никелем(II), несмотря на то, что одна или две цепи между атомами азота в макроциклах [2.2.1] и [2.1.1] короче, чем у криптанда[2.2.2]. По сравнению с моноциклическими аналогами (диазакраун-эфирами [2.2] и [2.1]) устойчивость комплексов трехмерных лигандов с ионом никеля(II) выше, в чем проявляется выигрыш в стабильности комплекса от пространственного удерживания катиона во внутримолекулярной полости криптанов. Однако выигрыш в устойчивости комплекса от удерживания катиона металла стенками трехмерной полости криптанда проявляется только по отношению к комплексам с моноциклическими лигандами. Устойчивость  $[\text{Ni}[\text{2.2.2}]]^{2+}$  значительно ниже устойчивости комплекса никеля(II) с хелатирующим бидентантным N-донорным лигандом, имеющим открытую цепь, этилендиамином ( $\lg K^\circ 7.36$  [40]). Если сопоставить константы устойчивости биаммиачного комплекса никеля(II) ( $\lg \beta^\circ 4.82$  [41]) и этилендиаминового комплекса никеля(II) [40], можно оценить

величину хелатного эффекта при образовании комплексной частицы с этилендиамином:  $\lg K_{\text{cel}}^{\circ} = \lg K^{\circ}([\text{NiEn}]^{2+}) - \lg \beta^{\circ}([\text{Ni}(\text{NH}_3)_2]^{2+}) = 7.36 - 4.82 = 2.54$ . При образовании моноядерного криптанного комплекса никеля(II) топологическое несоответствие размера  $\text{Ni}^{2+}$  величине полости криптанда[2.2.2] не позволяет макроциклу оптимально построиться под размер катиона. Сжатие полости криптанда вдоль оси азот–азот, а также растяжение в поперечных плоскостях требует дополнительных затрат энергии на организацию структуры, что сказывается на устойчивости комплекса. Расчет криптанного эффекта по аналогии с хелатным  $\{\lg K_{\text{сгупт}}^{\circ} = \lg K^{\circ}([\text{Ni}[2.2.2]]^{2+}) - \lg \beta^{\circ}([\text{Ni}(\text{NH}_3)_2]^{2+}) = 4.58 - 4.82 = -0.24\}$  дает величину, демонстрирующую не только отсутствие выигрыша в устойчивости комплекса за счет удерживания стенками полости макроцикла, но и отсутствие хелатного эффекта при координировании иона никеля(II) двумя атомами азота макроцикла.

Таким образом, в настоящей работе посредством квантово-химических расчетов *in vacuo* установлена структура и основные параметры комплексов никеля(II) с криптаном[2.2.2] различного состава. Потенциометрическим методом уточнено численное значение константы устойчивости в водном растворе моноядерного комплекса никеля(II) с криптаном[2.2.2], а также определены константы устойчивости протонированного и биядерного криптанов никеля(II). Показано, что затраты энергии на искажение полости макроцикла с двумя донорными атомами азота при координировании иона  $\text{Ni}^{2+}$  не позволяют проявиться хелатному эффекту и нивелируют криптаный эффект.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали криптан[2.2.2] ( $\geq 99\%$ , Merck KGaA), перхлорат никеля(II) (ХЧ) и хлорную кислоту (ХЧ). Содержание основного вещества  $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$  в кристаллогидрате уточняли титрованием соли никеля(II) раствором трилона Б в среде аммиачного буферного раствора в присутствии индикатора мурексида. Концентрацию  $\text{HClO}_4$  определяли титрованием точных навесок буры в присутствии метилового оранжевого.

Определение констант устойчивости комплексов никеля(II) с криптаном [2.2.2] проводили при

температуре 298 К методом потенциометрического титрования с использованием пары стеклянный–хлорсеребряный электрод. Расчет констант устойчивости комплексов по результатам потенциометрического титрования проводили по программе РНМЕТР [37]. В качестве вспомогательных величин при расчетах использовали константы протонирования криптанда[2.2.2], полученные в отдельном эксперименте [38], и константу автопротолиза воды.

Для определения констант образования моноядерного и протонированного криптаных комплексов никеля(II) проводили титрование раствора криптанда[2.2.2] ( $5 \times 10^{-3}$  моль/л) в ячейке раствором титранта, содержащим перхлорат никеля(II) ( $3 \times 10^{-2}$  моль/л) и хлорную кислоту ( $8 \times 10^{-2}$  моль/л), в условиях отсутствия избытка иона никеля(II) относительно лиганда. Для определения константы образования биядерного криптата никеля(II) проводили титрование раствора криптанда[2.2.2] ( $5 \times 10^{-3}$  моль/л) в ячейке раствором титранта, содержащим перхлорат никеля(II) ( $6 \times 10^{-2}$  моль/л) и хлорную кислоту ( $4 \times 10^{-2}$  моль/л), в условиях создания избытка иона никеля(II) относительно лиганда. Чтобы создать в ячейке уровень pH, не превышающий 8.0, с целью предотвращения образования гидросокомплексов никеля(II), первую порцию титранта вводили в количестве  $\approx 1$  мл, последующие порции титранта составляли  $\approx 0.3$  мл при объеме ячейки 20 мл.

Эксперимент проводили в отсутствии фонового электролита при малых концентрациях веществ. Ионная сила ( $\mu$ ) раствора в потенциометрической ячейке в конце титрования не превышала 0.035, поэтому полученные значения констант устойчивости комплексов принимали за стандартные значения этих величин ( $\mu \rightarrow 0$ ).

Электронные спектры поглощения регистрировали с помощью двухлучевого спектрофотометра Shimadzu UV1800 в диапазоне длин волн 350–1100 нм. Водный раствор перхлората никеля(II) ( $7.5 \times 10^{-3}$  моль/л) титровали водным раствором, содержащим криптан[2.2.2] ( $7.5 \times 10^{-2}$  моль/л) и хлорную кислоту ( $3.8 \times 10^{-2}$  моль/л), в стандартной кварцевой кювете с длиной оптического пути 1 см. Начальный объем раствора составлял 2.5–2.7 мл, прибавляли 20–22 порции титранта объемом 30 мкл каждая. Константы равновесия по спектро-

фотометрическим данным рассчитывали при помощи программного обеспечения KEV [39].

Геометрические параметры мономерного, протонированного и биядерного комплексов никеля(II) с криптаном [2.2.2] оптимизированы при помощи программного обеспечения Firefly QC (версия 8.2.0) [42], частично основанного на коде GAMESS (US) [43] в рамках теории функционала плотности. Использован трехпараметрический функционал Беке–Ли–Янга–Парра B3LYP [44] и базисный набор 6-31G\* [45]. С целью проверки достижения минимума потенциальной энергии проводили вычисление матриц вторых производных. Во всех случаях отмечалось отсутствие мнимых частот в расчетном колебательном спектре. Визуализацию молекулярных моделей осуществляли при помощи программного обеспечения ChemCraft [46]. Все расчеты проводили *in vacuo*. В качестве начального приближения для всех структур использовали результаты предыдущих вычислений для комплексов меди(II) с криптаном [2.2.2] [35].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гамов Георгий Александрович, ORCID: <https://0000-0002-5240-212X>

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (проект FZZW-2023-0008) при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (проект № МК-923.2022.1.3) с использованием ресурсов Центра коллективного пользования Ивановского государственного химико-технологического университета при поддержке Министерства образования и науки России (соглашение № 075-15-2021-671).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хираока М. Краун-соединения. М.: Мир, 1986. 363 с.
- Lehn J.M. // *Struct. Bond.* 1973. Vol. 16. P. 1. doi 10.1007/BFb0004364
- Lehn J.M. // *Pure Appl. Chem.* 1980. Vol. 52. N 10. P. 2303. doi 10.1351/pac198052102303
- Цивадзе А.Ю., Чернядьев А.Ю. // *ЖНХ.* 2020. Т. 65. № 11. С. 1469. doi 10.31857/S0044457X20110197; Tsivadze A.Y., Chernyad'ev A.Y. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 65. N 11. P. 1662. doi 10.1134/S0036023620110194
- Kirschner S., Peters M., Yuan K., Uzelac M., Ingleston M.J. // *Chem. Sci.* 2022. Vol. 13. P. 2661. doi 10.1039/d2sc00303a
- D-Amato A., Sala G. D. // *Catalysts.* 2021. Vol. 11. N 12. P. 1545. doi 10.3390/catal11121545
- Scott P.J., Kilbourn M.R. // *Appl. Radiat. Isot.* 2007. Vol. 65. N 12. P. 1359. doi 10.1016/j.apradiso.2007.04.020
- Kuntzsch M., Lamparter D., Bruggener N., Muller M., Kienle G.J., Reischl G. // *Pharmaceutic.* 2014. Vol. 7. P. 621. doi 10.3390/ph7050621
- Blevins D.W., Rigney G.H., Fang M.Y., Akula M.R., Osborne G.R. // *Nucl. Med. Biolog.* 2019. Vol. 74–75. P. 41. doi 10.1016/j.nucmedbio.2019.07.008
- Garcia J., Neelavalli J., Haacke E. M., Allen M.J. // *Chem. Commun.* 2011. Vol. 47. N 48. P. 12858. doi 10.1039/C1CC15219J
- Garcia J., Allen M.J. // *Inorg. Chim. Acta.* 2012. Vol. 393. P. 324. doi 10.1016/j.ica.2012.07.006
- Ekanger L.A., Polin L.A., Shen Y., Haacke E.M., Martin P.D., Allen M.J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54. N 48. P. 14398. doi 10.1002/anie.201507227
- Bailey M.D., Jin G.-X., Carniato F., Botta M., Allen M.J. // *Chem. Eur. J.* 2021. Vol. 27. N 9. P. 3114. doi 10.1002/chem.202004450
- Leone L., Guarneri L., Martinelli J., Sisti M., Penoni A., Botta M., Tei L. // *Chem. Eur. J.* 2021. Vol. 27. N 46. P. 11811. doi 10.1002/chem.202101701
- Huh D.N., Ziller J.W., Evans W.J. // *Inorg. Chem.* 2019. Vol. 58. N 15. P. 9613. doi 10.1021/acs.inorgchem.9b01049
- Chung A.B., Huh D.N., Ziller J.W., Evans W.J. // *Inorg. Chem. Front.* 2020. Vol. 7. N 22. P. 4445. doi 10.1039/D0QI00746C
- Goodwin C.A.P., Giansiracusa M.J., Greer S.M., Nicholas H.M., Evans P., Vonci M., Hill S., Chilton N.F., Mills D.P. // *Nat. Chem.* 2021. Vol. 13. N 3. P. 243. doi 10.1038/s41557-020-00595-w
- Bento M.A., Realista S., Viana A.S., Ferraria A.M., Martinho P.N. // *Sustainability.* 2021. Vol. 13. P. 4158. doi 10.3390/su13084158
- Zejli H., Hidalgo-Hidalgo de Cisneros J.L., Naranjo-Rodriguez I., Elbouhouti H., Choukairi M., Bouchta D., Temsamani K.R. // *Anal. Lett.* 2007. Vol. 40. N 14. P. 2788. doi 10.1080/00032710701577906

20. Woodruff A., Pohl C.A., Bordunov A., Avdalovic N. // J. Chromatogr. (A). 2003. Vol. 997. N 1–2. P. 33. doi 10.1016/s0021-9673(03)00550-8
21. Vanatta L.E., Woodruff A., Coleman D.E. // J. Chromatogr. (A). 2005. Vol. 1085. N 1. P. 33. doi 10.1016/j.chroma.2005.01.048
22. McDonagh A.W., McNeil B.L., Patrick B.O., Ramogida C.F. // Inorg. Chem. 2021. Vol. 60. N 13. P. 10030. doi 10.1021/acs.inorgchem.1c01274
23. Izatt R.M., Bradshaw J.S., Nielsen S.A., Lamb J.D., Christensen J.J., Sen D. // Chem. Rev. 1985. Vol. 85. N 4. P. 271. doi 10.1021/cr00068a003
24. Amaud-Neu F., Spiess B., Schwing-Weill M.J. // Helv. Chim. Acta. 1977. Vol. 60. N 8. P. 2633. doi 10.1002/hlca.19770600815
25. Buschman H.-J., Cleve E., Schollmeyer E. // J. Coord. Chem. 1997. Vol. 42. P. 127. doi 10.1080/00958979708045285
26. Исаева В.А., Кипятков К.А., Гамов Г.А., Шарнин В.А. // ЖФХ. 2021. Т. 95. № 5. С. 758. doi 10.31857/S0044453721050162; Isaeva V.A., Kipyatkov K.A., Gamov G.A., Sharnin V.A. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2021. Vol. 95. N 5. P. 968. doi 10.1134/S0036024421050162
27. Anderegg G. // Helv. Chim. Acta. 1975. Vol. 58. N 4. P. 1218. doi 10.1002/hlca.19750580427
28. Spiess B., Arnaud-Neu F., Schwing-Weill M. J. // Helv. Chim. Acta. 1979. Vol. 62. N 5. P. 1531. doi 10.1002/hlca.19790620518
29. Волков А.И., Жарский И.М. Большой химический справочник. Минск: Современная школа, 2005. 608 с.
30. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. С. 411.
31. MacDonald D.J. // Inorg. Chem. 1967. Vol. 6. N 12. P. 2269. doi 10.1021/ic50058a034
32. Royer D.J., Schievelbein V.H., Kalyanaraman A.Ft., Bertrand J.A. // Inorg. Chim. Acta. 1972. Vol. 6. N 2. P. 307. doi 10.1016/S0020-1693(00)91804-8
33. Erkizia E., Conry R.R. // Inorg. Chem. 2000. Vol. 39. N 8. P. 1674. doi 10.1021/ic990931f
34. Blanchard S., Neese F., Bothe E., Bill E., Weyhermuller T., Wieghardt K. // Inorg. Chem. 2005. Vol. 44. N 10. P. 3636. doi 10.1021/ic040117e
35. Исаева В.А., Гамов Г.А., Шарнин В.А. // ЖНХ. 2021. Т. 66. №N 11. С. 1577. doi 10.31857/S0044457X2111009X; Isaeva V.A., Gamov G.A., Sharnin V.A. // Russ. J. Inorg. Chem. 2021. Vol. 66. N 11. P. 1696. doi 10.1134/S0036023621110097
36. Gamov G., Dushina S., Sharnin V., Zavalishin M. // Cent. Eur. J. Chem. 2013. Vol. 11. N 12. P. 1959. doi 10.2478/s11532-013-0325-1
37. Бородин В. А., Козловский Е. В., Васильев В. П. // ЖНХ. 1986. Т. 31. № 1. С. 10.
38. Исаева В. А., Шарнин В. А. // ЖФХ. 2018. Т. 92. № 4. С. 600. doi 10.7868/S0044453718040131; Isaeva V.A., Sharnin V.A. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2018. Vol. 92. N 4. P. 710. doi 10.1134/S0036024418040088
39. Meshkov A.N., Gamov G.A. // Talanta. 2019. Vol. 198. P. 200. doi 10.1016/j.talanta.2019.01.107
40. Невский А.В., Шорманов В.А., Крестов Г.А. // Коорд. хим. 1989. Т. 15. № 11. С. 1576.
41. Невский А.В., Шорманов В.А., Крестов Г.А. // Коорд. хим. 1985. Т. 11. № 5. С. 666.
42. Granovsky A.A. Firefly version 8, [www http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)
43. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. // J. Comput. Chem. 1993. Vol. 14. N 11. P. 1347. doi 10.1002/jcc.540141112
44. Becke A. D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
45. Rassolov V.A., Ratner M.A., Pople J.A., Redfern P.C., Curtiss L.A. // J. Comp. Chem. 2001. Vol. 22. P. 976. doi 10.1002/jcc.1058
46. Zhurko G.A., Zhurko D.A. ChemCraft. <http://www.chemcraftprog.com/index.html>

## Structure and Stability of Nickel(II) Complexes with Cryptand[2.2.2]

V. A. Isaeva<sup>a,\*</sup>, G. A. Gamov<sup>a</sup>, A. S. Katolikova<sup>a</sup>, and E. I. Pogodina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia*

*\*e-mail: kvol1969@gmail.com*

Received September 21, 2022; revised October 14, 2022; accepted October 17, 2022

The values of the stability constants of the mononuclear, protonated and binuclear complexes of nickel(II) with cryptand [2.2.2] were determined using potentiometric titration at ionic strength value  $\mu \rightarrow 0$  and temperature of 298 K. The structure and the most important geometric characteristics of  $\text{Ni}^{2+}$  cryptates were optimized via quantum chemical calculations performed *in vacuo*.

**Keywords:** cryptand[2.2.2], nickel(II), complex formation, stability constant

## МАГНИТНАЯ ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$

© 2023 г. А. В. Федорова<sup>1\*</sup>, Н. В. Чежина<sup>1</sup>, Е. А. Пономарева<sup>1</sup>, Ю. Д. Чувило<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия  
\*e-mail: avfedorova@gmail.com

Поступило в редакцию 31 августа 2022 г.

После доработки 27 октября 2022 г.

Принято к печати 1 ноября 2022 г.

Методом магнитного разбавления исследованы твердые растворы манганитов лантана со структурой перовскита, содержащие атомы кальция и гадолиния. Полученные значения магнитных свойств и характер их изменения с температурой указывает на агрегацию магнитных атомов в кристаллической решетке перовскита. Сравнение исследованных твердых растворов с  $\text{La}_{1-y}\text{Gd}_y\text{AlO}_3$  свидетельствует об участии атомов гадолиния в обменных взаимодействиях в твердых растворах  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ .

**Ключевые слова:** структура перовскита, лантаноиды, магнитная восприимчивость, золь-гель синтез

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010158, **EDN:** OZTGXT

Сложные оксиды со структурой перовскита  $\text{ABO}_3$ , допированные атомами *d*- и *f*-элементов, в последнее время являются объектом повышенного внимания исследователей [1–3], что связано с обнаружением у них связи магнитных, электронных, структурных свойств с химическим составом. Структура перовскита является весьма толерантной к различного рода замещениям [4–6]. Среди сложных оксидов со структурой перовскита наиболее хорошо исследованы магниторезистивные манганиты лантана, содержащие атомы щелочноземельных элементов – кальция, стронция, бария  $\text{La}_{1-x}\text{A}_x\text{MnO}_3$  ( $\text{A} = \text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}$ ) [7, 8]. В последние годы все больший интерес исследователей привлекают сложные оксидные системы, содержащие одновременно атомы щелочноземельных и редкоземельных элементов  $(\text{La}_{1-y}\text{R}_y)_{0.67}\text{A}_{0.33}\text{MnO}_3$  ( $\text{R}$  – атомы редкоземельных элементов,  $\text{A}$  – атомы щелочноземельных элементов) [9–11].

Сложные оксиды, содержащие атомы парамагнитных элементов, являются магнитноконцентрированными системами, исследование которых осложнено наличием сложных электронных взаимодействий. Для установления состояния атомов

парамагнитного элемента и характера обменных взаимодействий в оксидных системах с успехом используется метод магнитного разбавления, суть которого заключается в исследовании магнитных свойств твердых растворов изоморфного замещения [12].

В работе методом магнитного разбавления исследованы твердые растворы составов  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  ( $x = 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.08, 0.1$ ).

Твердые растворы  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  были получены золь-гель методом синтеза (цитратный вариант), охарактеризованы с помощью рентгенофазового анализа, установлено содержание атомов гадолиния и марганца, измерены величины магнитной восприимчивости в температурном интервале 82–293 К.

По результатам рентгенофазового анализа с помощью метода Ритвельда рассчитаны параметры ромбической элементарной ячейки исследуемых составов. Зависимости параметров элементарной ячейки от содержания атомов марганца в образцах носят прямолинейный характер и показывают, что

параметры элементарной ячейки ( $a$ ,  $c$ ) увеличиваются по мере увеличения содержания марганца в образцах. Это связано с замещением атомов алюминия на атомы марганца, имеющие большее значение ионного радиуса  $\{r(\text{Mn}^{3+})\ 0.645\ \text{\AA}$ ,  $r(\text{Al}^{3+})$

$0.535\ \text{\AA}$  [13]]. Линейность зависимости параметров элементарной ячейки от содержания атомов марганца свидетельствует об отсутствии фазовых переходов при увеличении его концентрации в твердых растворах заданной области концентраций.

|                    |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| $x$                | 0.0072 | 0.0162 | 0.0219 | 0.0355 | 0.0435 | 0.0589 | 0.0759 | 0.0982 | 0.102  |
| $a$ , $\text{\AA}$ | 5.3662 | 5.3678 | 5.3686 | 5.3711 | 5.3732 | 5.3740 | 5.378  | 5.3811 | 5.3817 |
| $c$ , $\text{\AA}$ | 13.114 | 13.116 | 13.118 | 13.121 | 13.123 | 13.126 | 13.129 | 13.134 | 13.135 |

По данным, полученным из измерений магнитной восприимчивости, построены температурные и концентрационные зависимости парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, рассчитанной на 1 моль атомов марганца, с учетом парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости гадолиния в  $\text{La}_{1-y}\text{Gd}_y\text{AlO}_3$  [14].

Для твердых растворов  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  с  $x = 0.098$  и  $0.1020$  выполняется закон Кюри–Вейсса с отрицательными значениями констант Вейсса, указывающих на преобладание антиферромагнитных

обменных взаимодействий дальнего порядка. Для более магнитноразбавленных твердых растворов наблюдается отклонение от закона Кюри–Вейсса.

Экстраполяцией величин парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости и эффективного магнитного момента на бесконечное разбавление получены значения  $\chi_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$  и  $\mu_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$  (табл. 1). Значения  $\mu_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$  монотонно возрастают по мере увеличения температуры и принимают значения от 3.01 до 4.74 М. Б. Значения эффективного магнитного момента для одиночных атомов марганца  $\text{Mn}^{4+}$  [ $^4\text{A}_{2g}$ ] и  $\text{Mn}^{3+}$  [ $^5\text{E}_g$ ] равны 3.87 и 4.92 М. Б. соответственно и не зависят от температуры. Полученные значения  $\mu_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$  для исследованных твердых растворов могут быть объяснены образованием димеров из четырехвалентных атомов марганца  $\text{Mn(IV)}\text{--Mn(IV)}$ , для которых рассчитанное значение магнитного момента составляет 4.90 М. Б. Так как значения магнитного момента при бесконечном разбавлении для атомов марганца сильно занижены, можно предположить, что в парамагнитных кластерах преобладает антиферромагнитный характер обмена, при этом антиферромагнитные взаимодействия реализуются между атомами с одинаковой валентностью [ $\text{Mn(III)}\text{--Mn(III)}$  и  $\text{Mn(IV)}\text{--Mn(IV)}$ ], а ферромагнитные обменные взаимодействия – между атомами  $\text{Mn(III)}\text{--Mn(IV)}$ . Учитывая сказанное, можно сделать предположение, что в манганитах лантана, допированных кальцием и гадолинием, при бесконечном разбавлении образуются агрегаты сложного состава: ферромагнитные  $\text{Mn(III)}\text{--Mn(IV)}$ , антиферромагнитные  $\text{Mn(III)}\text{--Mn(III)}$  и/или  $\text{Mn(IV)}\text{--Mn(IV)}$  одновременно. При этом при увеличении концентрации атомов марганца происхо-

**Таблица 1.** Значения парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, рассчитанной на 1 моль атомов марганца ( $\chi_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$ ), и эффективного магнитного момента на бесконечном разбавлении ( $\mu_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$ ) для твердых растворов  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$

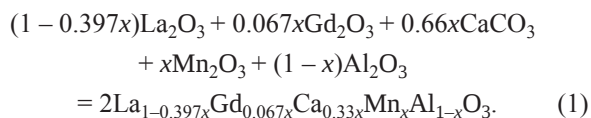
| $T$ , К | $\chi_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0} \times 10^{-6}$ , см <sup>3</sup> /моль | $\mu_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$ , М. Б. |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 82      | 13700                                                                       | 3.01                                        |
| 86      | 13500                                                                       | 3.04                                        |
| 95      | 12600                                                                       | 3.10                                        |
| 100     | 12000                                                                       | 3.14                                        |
| 120     | 10400                                                                       | 3.28                                        |
| 140     | 10500                                                                       | 3.43                                        |
| 160     | 10500                                                                       | 3.57                                        |
| 170     | 10100                                                                       | 3.71                                        |
| 180     | 10200                                                                       | 3.78                                        |
| 190     | 10000                                                                       | 3.86                                        |
| 200     | 9800                                                                        | 4.00                                        |
| 220     | 9400                                                                        | 4.22                                        |
| 250     | 9400                                                                        | 4.29                                        |
| 260     | 9300                                                                        | 4.38                                        |
| 273     | 9100                                                                        | 4.53                                        |
| 293     | 9500                                                                        | 4.72                                        |

дит образование кластеров с преимущественным ферромагнитным характером обмена, что в случае твердых растворов при  $x = 0.0980$  и  $0.102$  хорошо коррелирует со значениями констант Вейсса, полученных из прямолинейных зависимостей  $1/\chi_{\text{Mn}}^{\text{пара}} - T$ . Вполне возможно, что такие сложные зависимости эффективного магнитного момента от концентрации и температуры связаны с тем, что между атомами марганца и гадолиния есть обменные взаимодействия, поскольку, как было установлено для твердых растворов, содержащих только гадолиний  $\text{La}_{1-y}\text{Gd}_y\text{AlO}_3$  [14], наблюдается зависимость магнитной восприимчивости от концентрации атомов парамагнетика. Таким образом, атомы редкоземельного элемента участвуют в обменных взаимодействиях, несмотря на их невысокую концентрацию в исследованных твердых растворах и удаленность в кристаллической решетке. Тем более вероятно, что они будут взаимодействовать с атомами марганца через атомы кислорода, при этом угол обмена порядка  $90^\circ$  должен приводить к ферромагнитному вкладу в обменные взаимодействия.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез твердых растворов состава  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  ( $x = 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.08, 0.1$ ) осуществляли золь-гель методом. В качестве исходных веществ использовали оксиды лантана, гадолиния марки ОСЧ, оксид марганца(III), карбонат кальция квалификации ЧДА и  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ , полученный путем термического разложения нитрата алюминия марки ЧДА.

Стехиометрические количества веществ, необходимые для проведения реакции, рассчитывали по уравнению твердофазной реакции (1).



Вещества растворяли в растворе азотной кислоты (1:1) при нагревании. После полного растворения исходных веществ и понижения кислотности раствора до значений  $\text{pH} \sim 6\text{--}7$  в раствор добавляли лимонная кислота и этиленгликоль в количествах, рассчитанных по формуле (2).

$$n[(\text{CH}_2\text{OH})_2] = n(\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7) = \sum z_i n_i, \quad (2)$$

где  $z_i$  – заряд катиона  $i$ -го металла;  $n_i$  – число моль  $i$ -го металла.

После высушивания геля полученный порошок таблетировали и прокаливали при  $1450^\circ\text{C}$  в течение 40 ч до получения однофазных образцов, близким к равновесным твердым растворам.

Рентгенофазовый анализ проводили в ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета «Рентгенодифракционные методы исследования» на рентгеновском порошковом дифрактометре Rigaku MINIFLEX с использованием  $\text{CuK}_\alpha$ -излучения. Идентификацию порошкограмм осуществляли с использованием базы PDF2. По данным РФА, все полученные твердые растворы однофазны и имеют структуру перовскита. Уточнение параметров элементарной ячейки с помощью полнопрофильного анализа методом Ритвельда проведено с использованием программного пакета Bruker TOPAS® 4.2.

Определение содержания атомов гадолиния в твердых растворах  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  осуществляли с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на приборе ICP-AES Optima 7000 DV (PerkinElmer). Градуировочный график для определения содержания гадолиния строили по данным для растворов, полученных путем перевода рассчитанного количества оксидов гадолиния и марганца в азотнокислый раствор. Погрешность измерения содержания атомов гадолиния не превышала 5% от величины  $u$  в формуле твердого раствора. Измерение магнитной восприимчивости проводили по методу Фарадея в ресурсном центре «Геомодель» Санкт-Петербургского государственного университета на приборе MFK1-FA. Измерения проводили в температурном диапазоне  $80\text{--}293\text{ K}$  при рабочих частотах 1, 4 и 15 кГц.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федорова Анна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8242-5608>

Чежина Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3490-6647>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Чежина Н.В. является членом редколлегии Журнала общей химии. Федорова А.В. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang J.-q., Li N., Feng M., Pan B.-c., Li H.-b. // J. Alloys Compd. 2009. P. 88. doi 10.1016/j.jallcom.2007.12.045
2. Moure C., Tartaj J., Moure A. // J. Eur. Ceram. Soc. 2012. Vol. 32. P. 3361. doi 10.1016/j.jeurceramsoc.2012.04.039
3. Li H.-b., Feng M., Li N., Zhang X.-f., Zheng W.-t. // Mater. Chem. Phys. 2008. Vol. 107. P. 377. doi 10.1016/j.matchemphys.2007.08.002
4. Makni-Chakroun J., Cheikhrouhou-Koubaa W., Koubaa M., Cheikhrouhou A. // J. Alloys Compd. 2015. Vol. 650. P. 421. doi 10.1016/j.jallcom.2015.07.052
5. Colomer M.T., Chinarro E., Ortiz A.L. // Ceram. Int. 2018. Vol. 44. N 11. P. 13389. doi 10.1016/j.ceramint.2018.04.175
6. Oumezzine M., Kallel S., Pena O., Kallel N., Guizouarn T., Gouttefangeas F., Oumezzine M. // J. Alloys Compd. 2014. Vol. 582. P. 640. doi 10.1016/j.jallcom.2013.08.011
7. Пирогов А.Н., Теплых А.Е., Воронин В.И., Карькин А.Е., Балагуров А.М., Помякушин В.Ю., Сиколенко В.В., Петров А.Н., Черепанов В.А., Филонова Е.А. // Физика твердого тела. 1999. Т. 41. Вып. 1. С. 103.
8. Никулин Е.И., Егоров В.М., Байков Ю.М., Байков Ю.М., Мелех Б.Т., Степанов Ю.П., Зимкин И.Н. // Физика твердого тела. 2002. Т. 44. Вып. 5. С. 881; Nikulin E.I., Egorov V.M., Baikov Yu.M., Melekh B.T., Stepanov Yu.P., Zimkin I.N. // Phys. Solid State. 2022. Vol. 44. N 5. P. 920. doi 10.1134/1.1477494
9. Liu W.B., Zhang Y.T., Chen Z.Y., Liu L.Z., Li S.T., Ai T.T. // Rare Met. 2017. Vol. 36. N 7. P. 596. doi 10.1007/s12598-015-0476-7
10. Mahmoud W.E., Al-Ghamdi A.A., Al-Agel F.A., Al-Arfaj E., Shokr F.S., Al-Gahtany S.A., Alshahrie A., Hafez M., Bronstein L.M., Beall G.W. // J. Alloys Compd. 2015. Vol. 640. P. 122. doi 10.1016/j.jallcom.2015.04.052
11. Yanagida T., Kanki T., Vilquin B., Tanaka H., Kawai T. // J. Appl. Phys. 2005. Vol. 97. N 3. P. 33. doi 10.1063/1.1844621
12. Федорова А.В., Чежина Н.В. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 6. С. 917; Fedorova A.V., Chezhina N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 6. P. 1136. doi 10.1134/S1070363219060070
13. Shannon R.D., Prewitt C.T. // Acta Crystallogr. (B). 1969. Vol. 25. P. 925. doi 10.1107/S0567740869003220
14. Пономарева Е.А., Федорова А.В., Чежина Н.В. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 1. С. 1908; Fedorova A.V., Ponomareva E.A., Chezhina N.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 12. P. 2472. doi 10.1134/S0044460X1812003X

## Magnetic Susceptibility $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ Solid Solutions

A. V. Fedorova<sup>a,\*</sup>, N. V. Chezhina<sup>a</sup>, E. A. Ponomareva<sup>a</sup>, and Yu. D. Chuvilo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: avfedorova@gmail.com

Received August 31, 2022; revised October 27, 2022; accepted November 1, 2022

Solid solutions of lanthanum manganites with perovskite structure containing calcium and gadolinium atoms were studied by the method of magnetic dilution. The obtained magnetic characteristics and the character of their temperature changes point to a clustering of magnetic atoms in the perovskite structure. A comparison of the solid solutions under study with  $\text{La}_{1-y}\text{Gd}_y\text{AlO}_3$  testifies for gadolinium atoms taking part in the exchange interactions in the  $\text{La}_{1-0.397x}\text{Gd}_{0.067x}\text{Ca}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  solid solutions.

**Keywords:** perovskite structure, lanthanides, magnetic susceptibility, sol-gel synthesis

# СОСТОЯНИЕ АТОМОВ МАРГАНЦА В ТВЕРДЫХ РАСТВОРАХ $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$

© 2023 г. А. В. Федорова<sup>1\*</sup>, Н. В. Чежина<sup>1</sup>, В. В. Шиловских<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034 Россия  
\*e-mail: avfiodorova@gmail.com

Поступило в редакцию 8 сентября 2022 г.

После доработки 23 октября 2022 г.

Принято к печати 27 октября 2022 г.

Методом магнитного разбавления исследованы твердые растворы манганитов лантана в  $\text{LaAlO}_3$ , допированные атомами европия и стронция и обладающие структурой перовскита. Установлено наличие магнитных агрегатов из атомов марганца и европия с ферромагнитным характером обменных взаимодействий.

**Ключевые слова:** магниторезистивность, манганиты лантана, структура перовскита, магнитная восприимчивость, керамический метод синтеза, золь-гель синтез

**DOI:** 10.31857/S0044460X2301016X, **EDN:** PABQGI

Физические свойства замещенных манганитов редкоземельных элементов состава  $\text{A}_{1-x}\text{A}'_x\text{MnO}_3$  (А – атомы трехвалентного редкоземельного элемента; А' – атомы щелочноземельного металла) являются объектом повышенного внимания исследователей, связанного с такими практически важными эффектами, как колоссальное магнитосопротивление, магнитокалорический эффект, зарядовое, орбитальное, спиновое упорядочение и пр. [1–4].

Сложные оксиды манганитов лантана, содержащие атомы щелочноземельных элементов, такие как  $\text{La}_{1-x}\text{Ca}(\text{Sr})_x\text{MnO}_3$  проявляют свойства типичных магниторезисторов с высокими значениями температуры Кюри, которые интерпретируются в рамках модели двойного обмена Зинера [5]. Частичное замещение трехвалентных атомов лантана на двухвалентные атомы щелочноземельного элемента приводит к возникновению смешанно-валентного состояния атомов марганца  $\text{Mn}^{+3}/\text{Mn}^{+4}$ , которое определяет магнитные и электрические свойства материала [6, 7].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных магниторезистивным мангани-

там со структурой перовскита, объяснение влияния состава магниторезистивной керамики на ее свойства до сих пор остается неполным и основывается на сопоставлении экспериментальных и теоретических данных.

В последние годы растет количество исследований перовскитоподобных манганитов, в которых часть атомов лантана замещена на атомы европия [8–12]. Одним из факторов, влияющих на свойства магниторезистивной керамики, является стерический фактор. Известно, что замещение атомов лантана на элементы с меньшим ионным радиусом приводит к возникновению локальных искажений кристаллической решетки, а также к образованию устойчивой антиферромагнитной фазы. Введение в структуру перовскита атомов европия сопровождается появлением зарядового упорядочения, которое становится все более ощутимым по мере увеличения концентрации атомов европия.

Манганиты являются прототипом коррелированных электронных систем, в которых одновременно реализуются спиновые, зарядовые и орбитальные эффекты, существенно осложняющие описание этих систем. Метод магнитного

**Таблица 1.** Значения параметров элементарной ячейки для системы  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ 

| Молярное содержание Mn, моль | $a$ , Å | $\alpha$ , град | $V$ , Å <sup>3</sup> |
|------------------------------|---------|-----------------|----------------------|
| 0.009                        | 5.3595  | 60.101          | 109.141              |
| 0.013                        | 5.3618  | 60.090          | 109.222              |
| 0.018                        | 5.3620  | 60.097          | 109.218              |
| 0.027                        | 5.3635  | 60.113          | 109.382              |
| 0.03                         | 5.3614  | 60.098          | 109.212              |
| 0.039                        | 5.3641  | 60.119          | 109.403              |
| 0.041                        | 5.3667  | 60.106          | 109.434              |
| 0.049                        | 5.3658  | 60.069          | 109.413              |
| 0.0576                       | 5.3669  | 60.113          | 109.589              |
| 0.0634                       | 5.3687  | 60.115          | 109.644              |
| 0.07                         | 5.3675  | 60.100          | 109.592              |
| 0.073                        | 5.3680  | 60.140          | 109.722              |
| 0.077                        | 5.3717  | 60.130          | 109.933              |

разбавления, основанный на изучении магнитных свойств твердых растворов изоморфного замещения, позволяет успешно решать эту проблему [13].

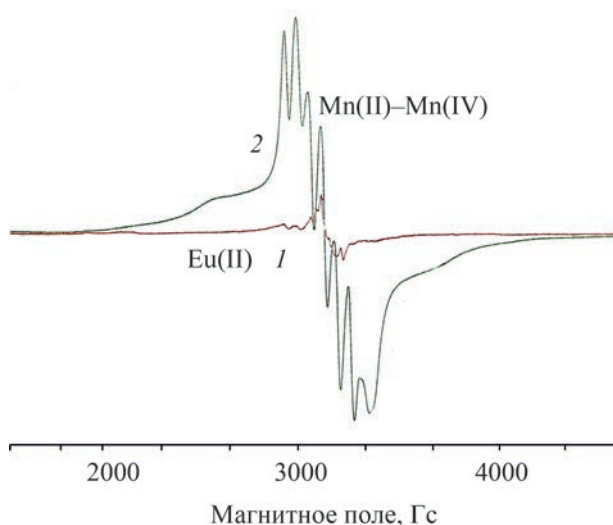
В данной работе с помощью метода магнитного разбавления исследуется состояние атомов марганца и наличие обменных взаимодействий в твердых растворах состава  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ . Исследуемая система представляет собой твердый раствор манганита лантана  $(\text{La}_{0.8}\text{Eu}_{0.2})_{0.65}\text{Sr}_{0.35}\text{MnO}_3$  в диамагнитной матрице алюмината лантана  $\text{LaAlO}_3$ . Для этой цели золь-гель методом получена серия твердых растворов с концентрацией атомов марганца по шихте  $x = 0.01-0.08$ .

В сложных оксидах и твердых растворах замещенных манганитов лантана кубическая структура перовскита чаще всего претерпевает различного рода искажения, в простейшем случае определяющиеся размерами допирующих элементов. По результатам рентгенофазового анализа двух серий твердых растворов  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  установлена ромбоэдрическая структура перовскита и рассчитаны параметры элементарной ячейки (табл. 1). В исследованной системе параметр  $a$  элементарной кубической ячейки показывает тенденцию к увеличению по мере концентрирования твердых растворов, однако это изменение носит немонокотонный характер, что может быть объяснено возникновением структурных фрустра-

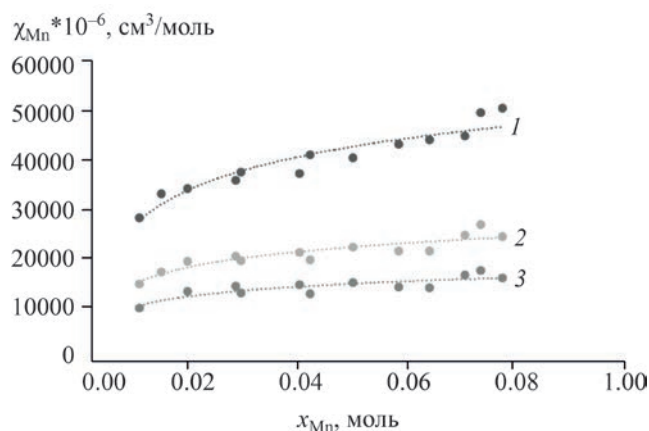
ций в узлах кристаллической решетки. С другой стороны, введение в позиции лантана атомов европия, имеющих меньший радиус, будет приводить к искажениям кислородных октаэдров, их смещению и сближению по мере увеличения содержания атомов европия.

Для уточнения состояния атомов парамагнетиков твердые растворы  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  ( $x = 0.013$ ) и  $\text{La}_{1-y}\text{Eu}_y\text{AlO}_3$  были исследованы с помощью спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). В спектре ЭПР (рис. 1) твердого раствора  $\text{La}_{0.98}\text{Eu}_{0.02}\text{AlO}_3$  присутствует сигнал, характерный для двухвалентных атомов европия. Обнаружение в спектрах ЭПР  $\text{Eu(II)}$  говорит о том, что даже в отсутствие стехиометрической возможности для восстановления  $\text{Eu(III)} \rightarrow \text{Eu(II)}$  существует небольшая примесь этого состояния, возможно, из-за незначительной нестехиометрии по кислороду, которая не сказывается на величинах магнитной восприимчивости, но свидетельствует о том, что европий относительно легко восстанавливается.

В спектре ЭПР твердого раствора  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  ( $x = 0.013$ ) наблюдается два сигнала. Первый, состоящий из 6 компонент сверхтонкого расщепления с константой тонкой структуры  $A$  80 и  $g$  2.04, относится к состоянию  $\text{Mn(II)}$ . Второй сигнал, значительно уширенный, с несколько меньшим значением  $g$ -фактора ( $g$  1.998)



**Рис. 1.** Спектры ЭПР с наложением сигналов  $\text{La}_{0.02}\text{Eu}_{0.98}\text{AlO}_3$  (1) для образца  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  ( $x = 0.013$ ) (2).



**Рис. 2.** Зависимость парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости ( $\chi_{\text{Mn}}$ ) от содержания атомов марганца в твердых растворах  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  при 100 (1), 180 (2) и 260 К (3).

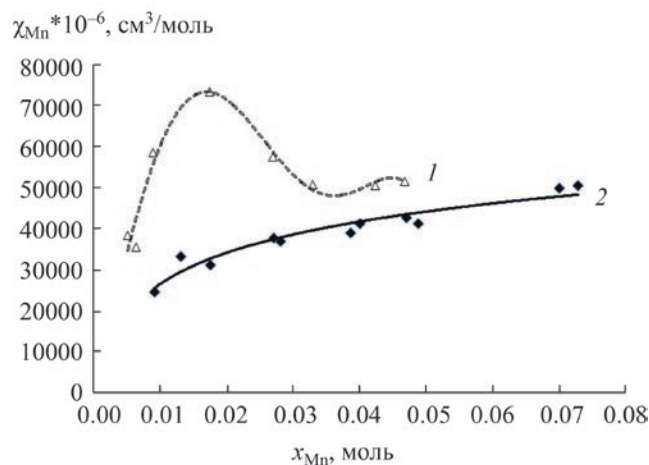
и состоящий из трех компонент тонкого расщепления принадлежит состоянию Mn(IV) [14].

На основании экспериментальных величин удельной магнитной восприимчивости рассчитаны значения парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, отнесенной к 1 молю атомов марганца ( $\chi_{\text{Mn}}$ ), а также значения эффективного магнитного момента ( $\mu_{\text{эф}}$ ). Так как исследованная система представляет собой твердые растворы  $(\text{La}_{0.8}\text{Eu}_{0.2})_{0.65}\text{Sr}_{0.35}\text{MnO}_3$  в  $\text{LaAlO}_3$ , при вычислении  $\chi_{\text{Mn}}$  учитывался вклад парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, рассчитанной на 1 моль атомов европия, исследованной ранее системы  $\text{La}_y\text{Eu}_{1-y}\text{AlO}_3$  [15].

Температурные зависимости обратной величины парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, рассчитанной на 1 моль атомов марганца, для исследованных твердых растворов  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  подчиняются закону Кюри–Вейсса с небольшими положительными значениями константы Вейсса, свидетельствующими о преобладании ферромагнитных обменных взаимодействий дальнего порядка.

На изотермах парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, отнесенной к 1 молю атомов марганца (рис. 2), наблюдается мо-

нотонное увеличение значений  $\chi_{\text{Mn}}$  по мере увеличения концентрации атомов марганца в твердых растворах, что также свидетельствует о ферромагнитном характере обменных взаимодействий в пределах парамагнитных центров.



**Рис. 3.** Зависимость парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости от содержания атомов марганца в твердых растворах  $\text{La}_{1-0.67x}\text{Sr}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  (1) и  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  (2) при 100 К.

**Таблица 2.** Значения эффективного магнитного момента  $\mu^{x \rightarrow 0}$  и парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости  $\chi_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0}$  при бесконечном разбавлении для  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$

| $T, \text{K}$ | $\chi_{\text{Mn}}^{x \rightarrow 0} \times 10^{-6},$<br>$\text{см}^3/\text{моль}$ | $\mu^{x \rightarrow 0}, \text{М. Б.}$ |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 77            | 37900                                                                             | 4.85                                  |
| 90            | 32400                                                                             | 4.85                                  |
| 100           | 29200                                                                             | 4.85                                  |
| 120           | 24300                                                                             | 4.85                                  |
| 140           | 20800                                                                             | 4.85                                  |
| 160           | 18200                                                                             | 4.85                                  |
| 180           | 16200                                                                             | 4.85                                  |
| 200           | 14500                                                                             | 4.83                                  |
| 220           | 13000                                                                             | 4.80                                  |
| 240           | 11600                                                                             | 4.73                                  |
| 260           | 10400                                                                             | 4.68                                  |
| 273           | 9900                                                                              | 4.67                                  |
| 293           | 9100                                                                              | 4.64                                  |
| 320           | 8200                                                                              | 4.60                                  |
| 350           | 7430                                                                              | 4.58                                  |
| 400           | 6470                                                                              | 4.57                                  |

Изотермы парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости для твердых растворов, не содержащих атомы европия  $\text{La}_{1-0.67x}\text{Sr}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  [16], и исследованных твердых растворов  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  имеют различный вид и отличаются по абсолютной величине  $\chi_{\text{Mn}}$  (рис. 3).

Введение атомов европия в  $\text{La}_{1-0.67x}\text{Sr}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$  приводит к снижению величин парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, рассчитанной на 1 моль атомов марганца в твердых растворах  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ . Это говорит о том, что европий оказывает существенное влияние на обменные взаимодействия в манганитах лантана, и, как следствие, на магнитные свойства.

Экстраполяцией изотерм парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости  $\chi_{\text{Mn}}$  и эффективного магнитного момента на бесконечное разбавление ( $x \rightarrow 0$ ) получены значения эффективного магнитного момента при бесконечном разбавлении ( $\mu^{x \rightarrow 0}$ ) и значения парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости при  $x \rightarrow 0$  (табл. 2). В интервале температур 77–200 К

значение эффективного магнитного момента не зависит от температуры и принимает значения 4.85 М. Б. Такое изменение магнитного момента с температурой является типичным в случае слабых ферромагнитных взаимодействий в твердом растворе [17]. Это означает, что в исследованной системе даже при бесконечном разбавлении отсутствует полная дезагрегация атомов марганца.

Чисто спиновые значения эффективного магнитного момента для атомов марганца  $\text{Mn(III)}$  и  $\text{Mn(IV)}$  составляют 4.92 и 3.88 М. Б. соответственно и не зависят от температуры. Оценка доли четырехвалентных атомов марганца ( $a$ ) с помощью экспериментальных значений эффективного магнитного момента ( $\mu_{\text{эксп}}$ ) для исследованной системы и чисто спиновых значений магнитного момента для разновалентных атомов марганца ( $\mu_{\text{Mn(IV)}}$  и  $\mu_{\text{Mn(III)}}$ ) по формуле (1) дает величину  $a$  порядка 5 мол%, в то время как для твердых растворов, не содержащих атомы европия состава  $\text{La}_{1-0.67x}\text{Sr}_{0.33x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ , доля атомов  $\text{Mn(IV)}$  составила 30 мол%, что находится в соответствии со стехиометрией формульного состава [16].

$$\mu_{\text{эксп}}^2 = a \cdot \mu_{\text{Mn(IV)}}^2 + (1 - a) \mu_{\text{Mn(III)}}^2 \quad (1)$$

В рамках теории двойного обмена Зинера [1] такое низкое количество атомов  $\text{Mn(IV)}$  в твердых растворах, содержащих атомы европия  $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ , может быть объяснено установлением в твердых растворах равновесия между разновалентными атомами парамагнитных элементов  $\text{Mn(IV)} + \text{Eu(II)} \leftrightarrow \text{Mn(III)} + \text{Eu(III)}$ . Тем более это возможно, поскольку во время синтеза образцов реализуется задача получить твердые растворы с распределением допирующих элементов по кристаллической решетке близкому к равновесному. С этой целью во время высокотемпературного прокаливания осуществляется не только фазовый контроль, но и подбираются такие условия, чтобы значения магнитной восприимчивости оставались постоянными при увеличении времени прокаливания. В такой равновесной системе возможны косвенные обменные взаимодействия между атомами  $\text{Mn(IV)}$  и  $\text{Eu(II)}$ , осуществляемые в кристаллической решетке перовскита через атомы кислорода под углом  $90^\circ$ . В таком магнитном агрегате  $\text{Mn(IV)}\text{--O--Eu(II)}$  будет реализовываться

ферромагнитный характер обменных взаимодействий [17]. Для невырожденных состояний  $^4A_{2g}$  и  $^8S_{7/2}$  [Mn(IV) и Eu(II) соответственно] применима модель Гейзенберга–Дирака–ван-Флека, однако невозможность установить долю агрегатов Mn(IV)–O–Eu(II) в бесконечно разбавленном твердом растворе не позволяет провести точный расчет обменного параметра. При достаточно сильных ферромагнитных обменных взаимодействиях с обменным параметром  $J \gg 0$  значения эффективного магнитного момента Mn(IV)–O–Eu(II) будут составлять 7.75 М. Б. При уменьшении обменного параметра величины магнитного момента такого агрегата будут уменьшаться до 6.24 М. Б. Таким образом, при любых положительных значениях  $J$  должно происходить уменьшение значений эффективного магнитного момента по мере роста температуры [18], что и наблюдается в исследованных твердых растворах (табл. 2).

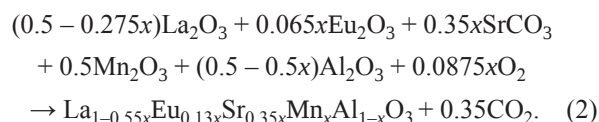
Отсутствие резкого возрастания значений магнитной восприимчивости твердых растворов  $La_{1-0.55x}Eu_{0.13x}Sr_{0.35x}Mn_xAl_{1-x}O_3$  по сравнению с твердыми растворами  $La_{1-0.55x}Eu_{0.13x}Sr_{0.35x}Mn_xAl_{1-x}O_3$  (рис. 3) объясняется тем, что значительная часть атомов Mn(IV) не участвует во взаимодействиях с Mn(III), будучи ферромагнитно связана с атомами европия. Это приводит к уменьшению величин парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, а также к более монотонному ее изменению при введении в структуру перовскита атомов европия.

Иными словами, введение атомов европия дополнительно к атомам стронция в структуру манганита лантана приводит к значительному изменению характера обменных взаимодействий между атомами марганца.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Твердые растворы состава  $La_{1-0.55x}Eu_{0.13x}Sr_{0.35x}Mn_xAl_{1-x}O_3$  ( $x = 0.01, 0.015, 0.03, 0.04, 0.05, 0.07, 0.08$ ) получены золь-гель методом с промежуточным образованием цитратного геля. Для синтеза использовались следующие реактивы: оксид лантана (ОСЧ), оксид европия (ОСЧ), карбонат стронция (ЧДА), оксид марганца(III) (ОСЧ),  $\gamma$ -оксид алюминия, полученный в лабораторных условиях. Стехиометрические ко-

личества исходных веществ, рассчитывали по уравнению твердофазной реакции (2).



Исходные вещества растворяли в разбавленной азотной кислоте (1:1) при постоянном нагревании с добавлением 3%-ного раствора пероксида водорода. После упаривания и понижения кислотности раствора до pH, близкого к нейтральному, в раствор добавляли лимонную кислоту и этиленгликоль в количествах, рассчитанных по формуле (3).

$$n[(CH_2OH)_2] = n(C_6H_8O_7) = \sum z_i n_i. \quad (3)$$

где  $z_i$  – заряд катиона  $i$ -го металла;  $n_i$  – число моль  $i$ -го металла.

Полученный гель прокаливали при 800°C с медленным подъемом температуры до полного удаления органических компонентов. Полученный порошок таблетировали при помощи пресс-формы из органического стекла. Таблетки прокаливали при 1450°C в течение 13 ч до получения однофазных образцов с магнитной восприимчивостью, не зависящей от времени дополнительного прокаливания.

Определение содержания атомов европия и марганца в твердых растворах осуществляли с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на приборе ICP-AESOptima 7000 DV (PerkinElmer). Точность определения концентрации атомов европия и марганца не превышала 1.5 мол%. Для определения однофазности полученных образцов использовали метод рентгенофазового анализа. Съемку порошковых дифрактограмм проводили на рентгеновском порошковом дифрактометре Rigaku MINIFLEX с использованием  $CuK_\alpha$ -излучения. Идентификацию порошковых дифрактограмм осуществляли с использованием базы PDF2. Уточнение параметров элементарной ячейки с помощью полнопрофильного анализа методом Ритвельда проведено с использованием программного пакета Bruker TOPAS® 4.2. Рентгенодифракционные исследования проводили в ресурсном центре «Рентгенодифракционные методы исследования» Санкт-Петербургского государственного университета.

Съемку спектров электронного парамагнитного резонанса осуществляли на спектрометре Bruker Eleksys E580 в ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования». Измерения проводились при комнатной температуре (100–5100 Гс).

Для полученных твердых растворов была измерена магнитная восприимчивость по методу Фарадея в интервале температур 77–400 К. По экспериментальным значениям магнитной восприимчивости рассчитаны значения парамагнитной составляющей магнитной восприимчивости, отнесенной к 1 молю атомов европия, и эффективного магнитного момента. Поправки на диамагнетизм вносились с учетом восприимчивости диамагнитной матрицы  $\text{LaAlO}_3$ , измеренной в том же температурном интервале. Учет магнитных свойств атомов европия в исследованной матрице алюмината лантана осуществлялся с учетом магнитной восприимчивости твердых растворов состава  $\text{La}_{1-y}\text{Eu}_y\text{AlO}_3$ , исследованных ранее [15].

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федорова Анна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8242-5608>

Чежина Наталья Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3490-6647>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Чежина Н.В. является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eremina R.M., Fazlizhanov I.I., Yatsyk I.V., Shapiro K.R. // *Phys. Rev. (B)*. 2011. Vol. 84. P. 644. doi 10.1103/PhysRevB.84.064410
2. Adashkevich S.V., Markevich S.A., Trukhanov S.V., Fedaruk R. // *J. Appl. Spectr.* 2017. Vol. 84. P. 683. doi 10.1007/s10812-017-0530-3
3. Amaral J.S., Reis M.S., Amaral V.S., Mendonca T.M. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2005. Vol. 290. P. 686. doi 10.1016/j.jmmm.2004.11.337
4. Raju N., Roja Sree D., Shravan Kumar Reddy S., Gopal Reddy Ch., Yadagiri Reddy P., Rama Reddy K., Raghavendra Reddy V. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2014. Vol. 368. P. 308. doi 10.1016/j.jmmm.2014.05.029
5. Zener K. // *Phys. Rev.* 1951. Vol. 82. N3. P. 403. doi 10.1103/PhysRev.82.403
6. Lee H.-H., Lee J.-C., Park M.-K., Park S. // *J. Mat. Proc. Tech.* 2006. Vol. 171. N 2. P. 240. doi 10.1016/j.jmatprotec.2005.06.069
7. Li H., Liu M., Li N., Zheng W. // *Ceram. Int.* 2009. Vol. 35. N 1. P. 345. doi 10.1016/j.ceramint.2007.11.004
8. Rahmouni H., Cherif B., Jemai R., Dhahri A., Khirouni K. // *J. Alloys Compd.* 2017. Vol. 690. P. 890. doi 10.1016/j.jallcom.2016.08.200
9. Choudhary Y.R.S., Mangavati S., Patil S., Rao A., Nagaraja B.S., Thomas R., Okram G.S., Kini S.G. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2018. Vol. 451. P. 110. doi 10.1016/j.jmmm.2017.11.007
10. Elghoul A., Krichene A., Chniba Boudjada N., Boujelben W. // *Cer. Int.* 2018. Vol. 44. N 12. P. 14510. doi 10.1016/j.ceramint.2018.05.066
11. Misra S., Andronenko S.I., Padia P., Vadnala S., Asthana S. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2021. Vol. 519. P. 1645. doi 10.1016/j.jmmm.2020.167450
12. Hu Q., Yue B., Yang F., Shao H., Bao M., Wang Y., Liu J. // *J. Alloys Compd.* 2021. Vol. 872. doi 10.1016/j.jallcom.2021.159727
13. Федорова А.В., Чежина Н.В. // *ЖОХ*. 2019. Т. 89. № 6. С. 917; Fedorova A.V., Chezhina N.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N6. P. 1136. doi 10.1134/S1070363219060070
14. Альтицлер С.А., Козырев Б.М. Электронный парамагнитный резонанс соединений элементов промежуточных групп. М: Наука. 1972. 672 с.
15. Федорова А.В., Чежина Н.В., Шиловских В.В. // *ЖОХ*. 2015. Т. 85. № 10. С. 1589; Fedorova A.V., Chezhina N.V., Shilovskikh V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 10. P. 2223. doi 10.1134/S1070363215100011
16. Чежина Н.В., Кузьмич М.В. // *ЖОХ*. 2002. Т. 72. № 5. С. 871; Chezhina N.V., Kuz'mich M.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2002. Vol. 72. N 5. P. 814. doi 10.1023/A:1019537125044
17. Ракитин Ю., Калинин В. Современная магнетохимия. СПб: Наука, 1994. 276 с.
18. Калинин В., Ракитин Ю. Введение в магнетохимию. Метод статической магнитной восприимчивости в химии. М.: Наука, 1980. 302 с.

# State of Manganese Atoms in $\text{La}_{1-0.55x}\text{Eu}_{0.13x}\text{Sr}_{0.35x}\text{Mn}_x\text{Al}_{1-x}\text{O}_3$ Solid Solutions

A. V. Fedorova<sup>a,\*</sup>, N. V. Chezhina<sup>a</sup>, and V. V. Shilovskikh<sup>a</sup>

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

\*e-mail: avfedorova@gmail.com

Received September 8, 2022; revised October 23, 2022; accepted October 27, 2022

Solid solutions of lanthanum manganites in  $\text{LaAlO}_3$  doped with europium and strontium atoms are studied by the method of magnetic dilution. The magnetic clusters were found including manganese and europium atoms with ferromagnetic type of exchange interactions.

**Keywords:** magnetoresistivity, lanthanum manganites, perovskite structure, magnetic susceptibility, ceramic synthesis method, sol-gel synthesis

# ВЫСОКОТЕМПЕРАТУРНЫЙ СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ КОБАЛЬТА В СРЕДЕ СВЕРХРАЗВЕТВЛЕННОГО ПОЛИЭФИРОПОЛИОЛА

© 2023 г. М. П. Кутырева<sup>1\*</sup>, А. Е. Бурматова<sup>1</sup>, А. А. Ханнанов<sup>1</sup>, В. Г. Евтюгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

\*e-mail: mkutyreva@mail.ru

Поступило в редакцию 30 августа 2022 г.

После доработки 30 августа 2022 г.

Принято к печати 4 октября 2022 г.

Предложена методика полиольного синтеза наночастиц кобальта CoNPs, представляющая собой высокотемпературный синтез полимер-стабилизированных металлических наночастиц в матрице сверхразветвленного полиэфирополиола четвертого поколения, который выполняет роль и восстановителя, и стабилизатора одновременно. Установлено, что восстановление соединения-предшественника  $\text{CoCl}_2$  сверхразветвленным полиэфирополиолом происходит при 210°C. Введение в реакционную смесь щелочи NaOH позволяет понизить температуру синтеза на 50°C и приводит к смене механизма созревания CoNPs *in situ* с дигестивного механизма на механизм прямого оставальдовского созревания.

**Ключевые слова:** сверхразветвленный полиэфирополиол, наночастицы кобальта, полиольный метод

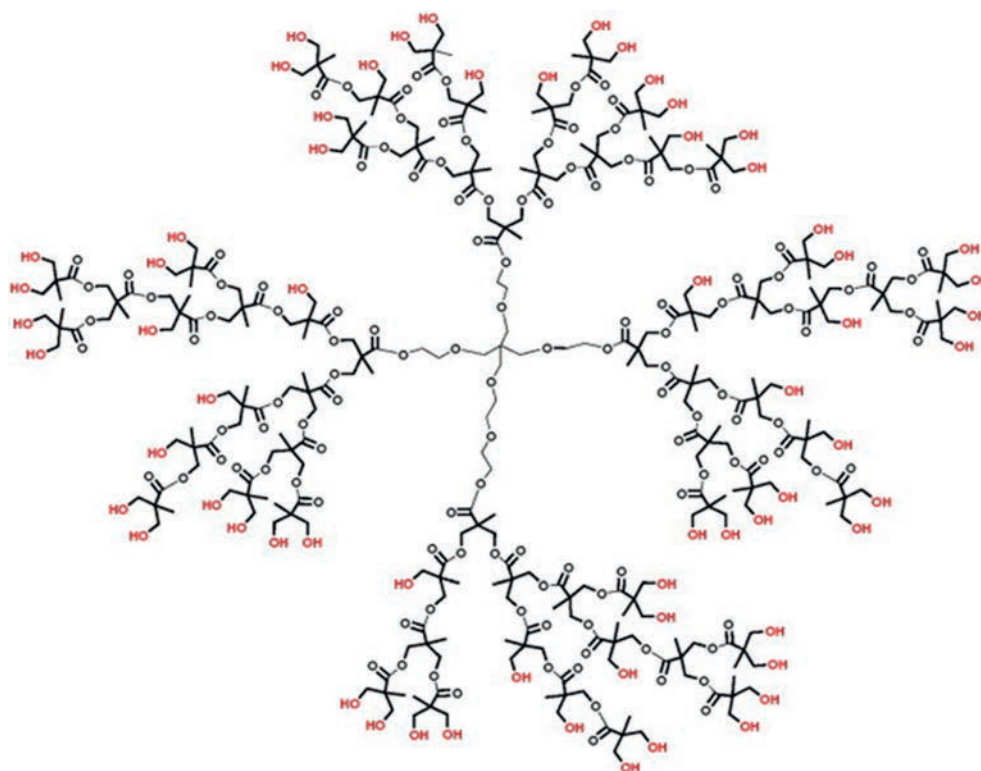
**DOI:** 10.31857/S0044460X23010171, **EDN:** PACHUK

Полиольный метод синтеза наночастиц представляет собой высокотемпературный синтез, в котором жидкое органическое соединение, полиол, выступает как в роли растворителя твердого предшественника – источника металлической фазы, так и восстанавливающего агента [1]. Традиционно в качестве восстановителей в данном методе синтеза используются линейные низко- и высокомолекулярные многоатомные спирты (этиленгликоль, пропиленгликоль, триметилэтиленгликоль, глицерин, углеводы и т. д.) [2–4]. Полиольный метод синтеза в своей традиционной интерпретации успешно работает для синтеза наночастиц благородных металлов – серебра и золота [5, 6]. Для синтеза наночастиц переходных 3d-металлов, в том числе магнитоактивных наночастиц, таких как железо, кобальт и их оксиды, требуется присутствие совосстановителей [7–10]. Кроме того, в большинстве случаев для успешного формирова-

ния частиц нанофазы требуются дополнительные вещества-стабилизаторы, в качестве которых выступают длинноцепочечные алкиламины, полимеры или простые анионы [11, 12]. Как правило, введение дополнительных компонентов усложняет синтетические процедуры, приводит к протеканию побочных процессов, требует дополнительной очистки продуктов реакции и может изменять магнитные характеристики наноматериалов. Поэтому поиск новых способов проведения полиольного синтеза наночастиц металлов, в том числе с использованием полиолов сложной архитектуры, как основного компонента данного процесса является актуальной фундаментальной и практически значимой задачей.

Одним из решений данной задачи является использование сверхразветвленных дендритоподобных полиэфирополиолов, которые могут стать перспективными восстановителями в полиольном

Схема 1.



методе синтеза наночастиц металлов. Сочетание высокой плотности периферических гидроксильных групп в оболочке с наличием «дендритных окон» в ядре [13] и значимая агрегационная активность полиэфиropолиолов позволяет предположить многофункциональность данного типа полимеров в ходе формирования наноразмерных металлических наночастиц [14]. Кроме того, известно, что сверхразветвленные полиэфиropолиолы различных генераций являются успешными стабилизаторами суперпарамагнитных наночастиц кобальта [15, 16].

Таким образом, целью настоящей работы является разработка методики полиольного синтеза наночастиц кобальта CoNPs с участием сверхразветвленного полиэфиropолиола и как восстановителя, и как стабилизатора одновременно.

Синтез наночастиц CoNPs проводили восстановлением соединения – предшественника, хлорида кобальта  $\text{CoCl}_2$ , в среде сверхразветвленного полиэфиropолиола Boltorn H40 (схема 1) при нагревании. Синтез вели в отсутствие для CoNPs-1

и в присутствии NaOH для CoNPs-2. Добавление щелочи может способствовать ускорению реакции за счет увеличения скорости депротонирования полиола [17]. Для снижения вязкости расплава и увеличения скорости диффузионных процессов в качестве дополнительного растворителя добавлялся ДМСО. Процесс восстановления Co(II) сверхразветвленным полиэфиropолиолом H40 проводился при нагревании реакционной системы с шагом  $5^\circ\text{C}$ . При увеличении температуры для системы CoNPs-1 зафиксированы следующие цветовые переходы: синий ( $25^\circ\text{C}$ ), сине-зеленый ( $170^\circ\text{C}$ ), темно-зеленый ( $210^\circ\text{C}$ ). Стадия нагревания составила 9 ч, общее время синтеза до стабилизации цвета реакционной смеси – 14 ч. В случае синтеза CoNPs-2 с участием NaOH, введенного непосредственно перед нагреванием, аналогичные цветовые переходы наблюдались при более низких температурах: голубой при  $25^\circ\text{C}$ , сине-зеленый при  $130^\circ\text{C}$ , темно-зеленый цвет при  $140^\circ\text{C}$ . Для образца CoNPs-2 стадия нагревания составила 7 ч, общее время синтеза до стабилизации цвета

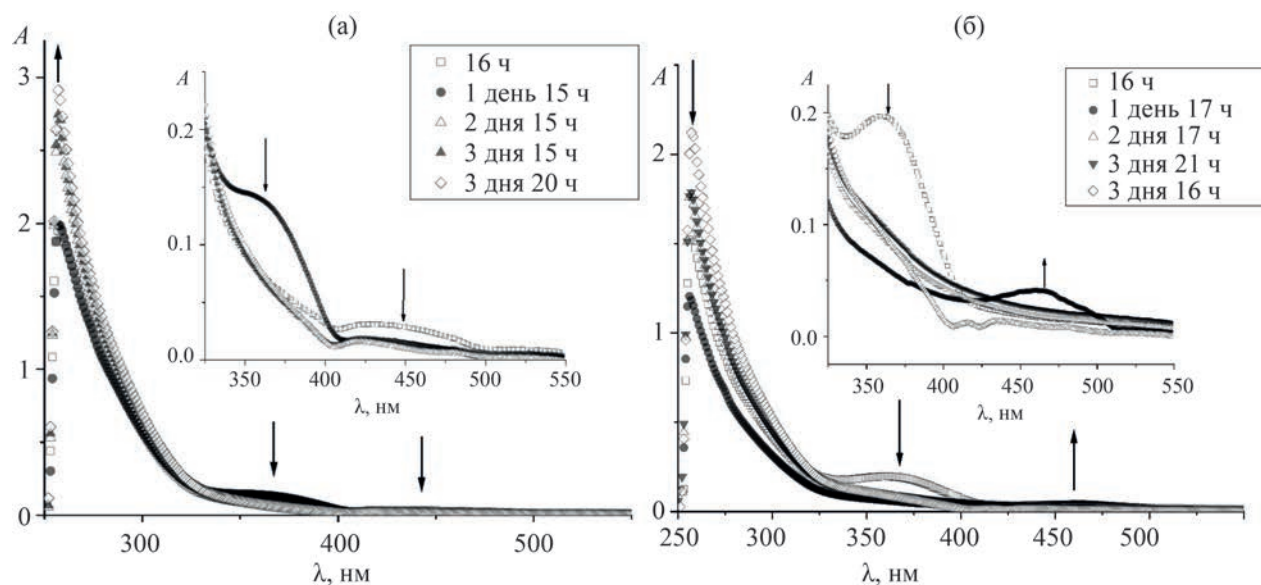


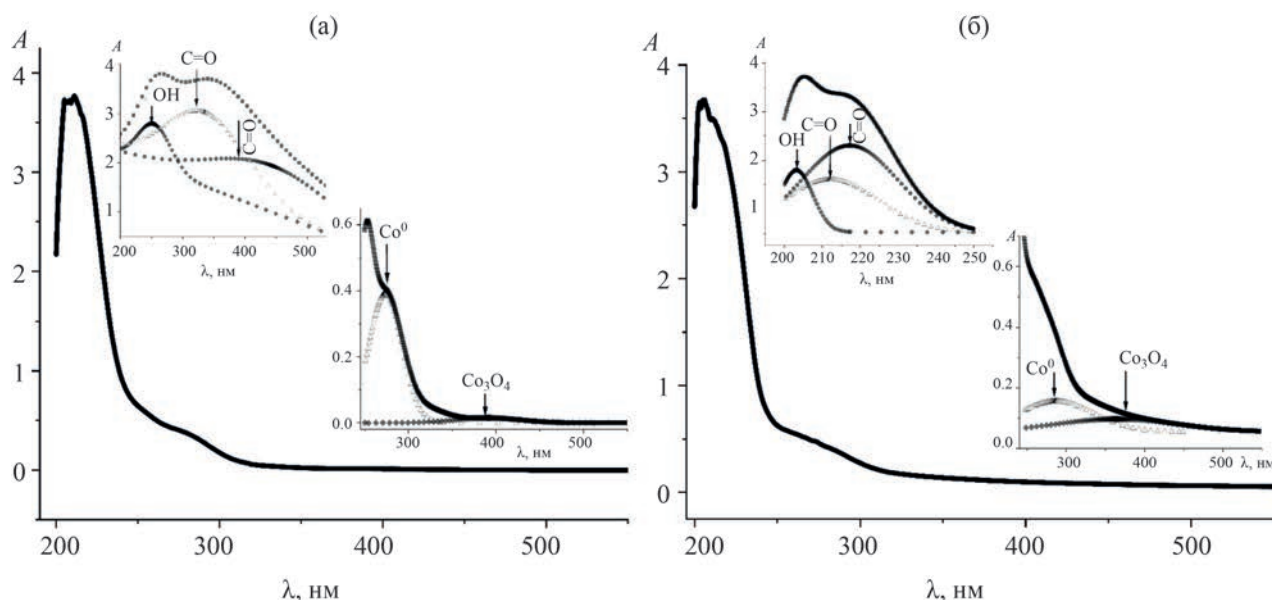
Рис. 1. Эволюция спектров поглощения золей CoNPs-1 (а), CoNPs-2 (б) *in situ*.

реакционной смеси – 14 ч. В общем случае можно предположить, что на первой стадии реакции происходит предорганизация ионов кобальта(II) в матрице полиола с формированием локализованных координационных узлов тетраэдрической геометрии. Связывание ионов Co(II) может осуществляться атомами кислорода периферических сложноэфирных и депротонированных гидроксильных групп полимера. При дальнейшем повышении температуры идет стадия восстановления с образованием полиол-стабилизированных наночастиц кобальта. Оба образца CoNPs являются коллоидно-устойчивыми золями светло- и темно-коричневого цвета для образцов CoNPs-1 и CoNPs-2 соответственно.

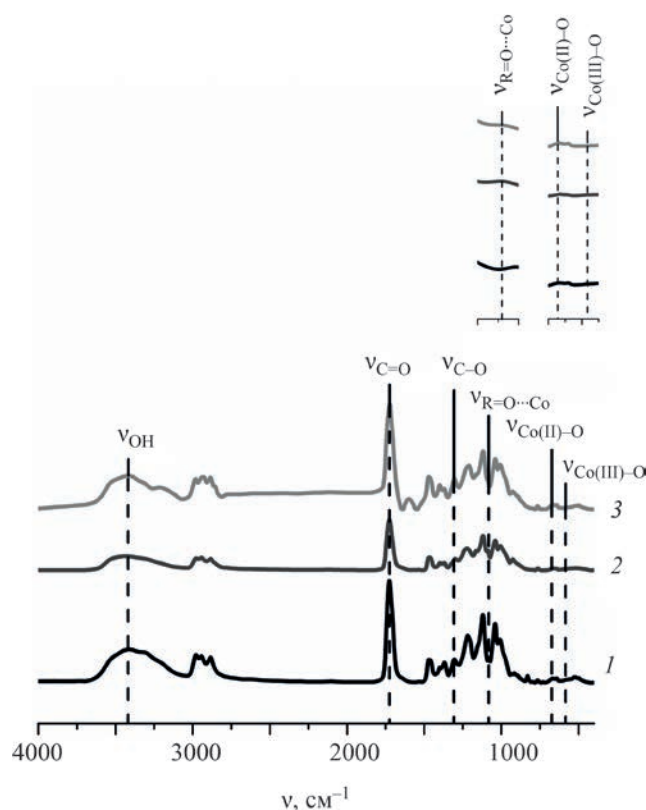
Дальнейший процесс созревания наночастиц *in situ* изучен методом УФ спектроскопии (рис. 1). Оптический спектр золей наночастиц кобальта обусловлен межзонными электронными переходами и резонансным поглощением плазмонных. Следует отметить, что полоса плазмонного резонанса в спектрах золей наночастиц кобальта как правило выражена слабо. В спектрах поглощения золей наночастиц CoNPs через 14 ч отсутствуют характеристические полосы поглощения  $\text{CoCl}_2$  в ДМСО при 530 нм с плечом при 450 нм.

Наблюдаются два новых максимума при 250 и 403 нм, которые соответствуют полосам плазмонного резонанса (ППР) малоразмерных кластерных интермедиатов металлического кобальта  $\text{Co}^0$  [18] и наночастиц оксида  $\text{Co}_3\text{O}_4$  большего диаметра [19]. Эволюция ППР в золе CoNPs-1 в ДМСО *in situ* характеризуется уменьшением полосы ППР высокоразмерных оксидных nanoагрегатов при 403 нм с одновременным увеличением интенсивности ППР малоразмерных кластерных частиц металлического кобальта  $\text{Co}^0$ , что может указывать на дигестивный механизм созревания наночастиц кобальта. Эволюция полос плазмонного резонанса в золе CoNPs-2 в ДМСО *in situ* носит обратный характер, что позволяет предположить механизм прямого оствальдовского созревания для данного образца. Общее время стабилизации CoNPs составило 4 сут.

После окончания процесса созревания для дальнейшего исследования наночастицы CoNPs-1 и CoNPs-2 были выделены из реакционной смеси в виде смол светло-коричневого цвета. Анализ электронных спектров поглощения дисперсий в содержащих CoNPs в смеси метанол–вода (1:1) с использованием интерполяции положения полос поглощения по функции распре-



**Рис. 2.** Электронные спектры поглощения дисперсий индивидуальных полимер-стабилизированных наночастиц CoNPs-1 (а), CoNPs-2 (б) в смеси метанол–вода (1:1) при  $c_{\text{CoNPs}}$  0.02 г/мл, пунктирные линии – интерполяция положения полос поглощения по функции распределения Гаусса ( $R^2$  99.9,  $\chi^2$   $3.97 \times 10^{-5}$ ).



**Рис. 3.** ИК Фурье-спектры H40 и образцов наночастиц CoNPs-1, CoNPs-2.

деления Гаусса (рис. 2) показал, что частицы CoNPs-1 представлены низкоразмерными кластерными интермедиатами ( $\lambda_{\text{ППР}}$  250 нм) и наночастицами металлического кобальта ( $\lambda_{\text{ППР}}$  273 нм) [20], а также оксидной фазой  $\text{Co}_3\text{O}_4$  ( $\lambda_{\text{ППР}}$  396 нм); частицы CoNPs-2 представлены наночастицами металлического  $\text{Co}^0$  ( $\lambda_{\text{ППР}}$  276 нм) и оксидов кобальта ( $\lambda_{\text{ППР}}$  390 нм). Полосы поглощения при 200–230 нм относятся к  $n$ – $\pi^*$ -переходам в характеристических группах полимера-стабилизатора H40 [21].

Центры стабилизации наночастиц кобальта в полимерной матрице H40 установлены методом ИК Фурье-спектроскопии (рис. 3). Для обоих образцов CoNPs ИК спектры характеризуются наличием полосы поглощения  $668 \text{ см}^{-1}$ , обусловленной валентными колебаниями связи  $\text{Co(II)}\text{--O}$  оксида кобальта(II) [22]. Также в данных спектрах присутствует полоса на  $579 \text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям связи  $\text{Co(III)}\text{--O}$  и свидетельствующая о наличии оксида  $\text{Co}_2\text{O}_3$  в составе образцов. Полоса при  $1090 \text{ см}^{-1}$  отвечает валентным колебаниям связи  $\text{Co}\cdots\text{O}\text{--H}$ , и указывает на стабилизацию наночастиц за счет периферических гидроксильных групп. Данный эффект

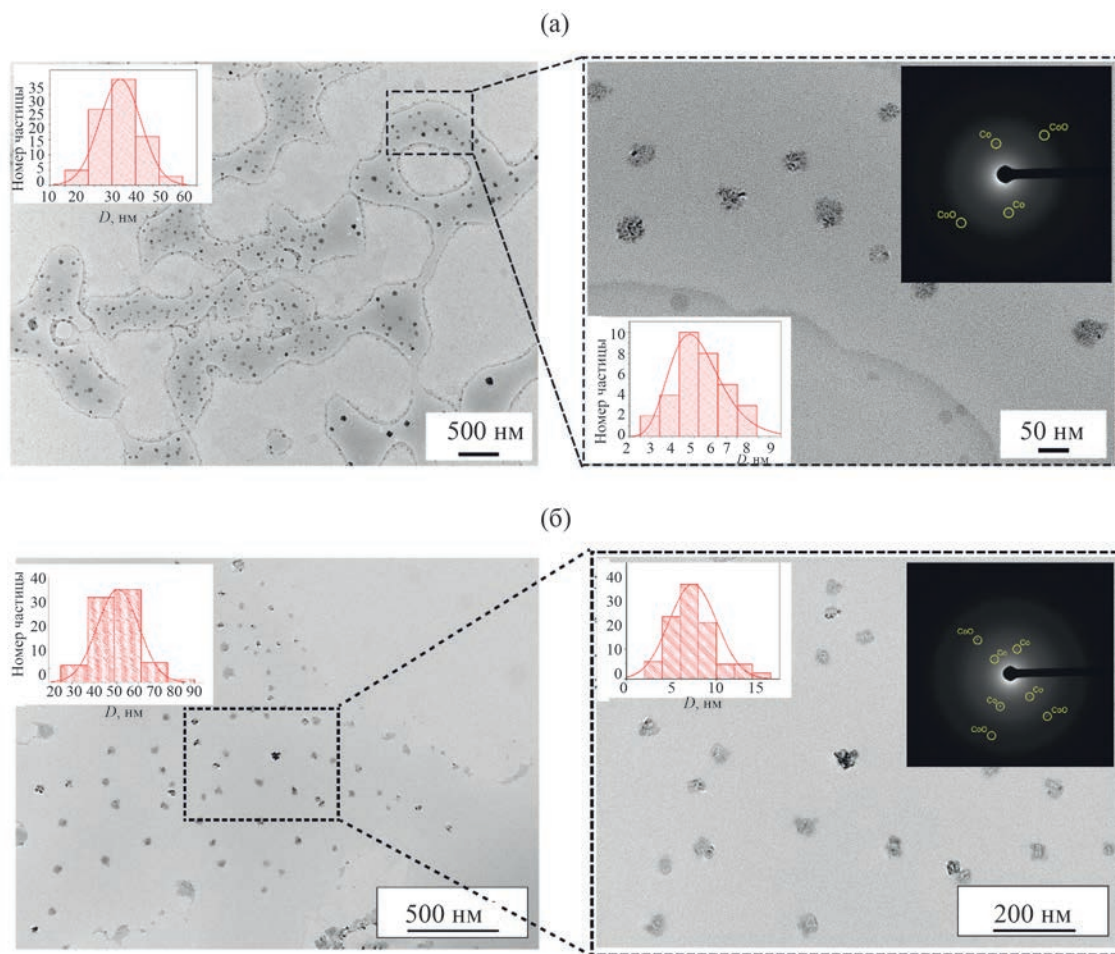


Рис. 4. ПЭМ-Изображения, распределение наночастиц по размеру и электронная дифракция CoNPs-1 (а) и CoNPs-2 (б).

подтверждается уменьшением интенсивности соответствующих полос колебаний ОН-группы полиола Н40 при 1298, 1048, 1008  $\text{cm}^{-1}$ . Полоса при 1730  $\text{cm}^{-1}$  уменьшается в процессе синтеза, что указывает на дополнительную стабилизацию металлической фазы за счет карбонильных групп сложноэфирного фрагмента Н40.

Морфология синтезированных наночастиц CoNPs оценена методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и электронной дифракции (рис. 4). Образец CoNPs-1 представляет собой сфероидные полимер-композитные частицы с диаметром  $35 \pm 10$  нм, содержащие металлические нанокластеры кобальта с диаметром  $5 \pm 2$  нм в матрице полимера. Образец CoNPs-2 имеет идентичную морфологию, диаметр частиц составил

$50 \pm 10$  нм, частицы металлической нанопазы –  $7 \pm 3$  нм. Рассчитанные по данным электронной дифракции параметры межплоскостного расстояния указывают на наличие в обоих образцах металлической фазы  $\text{Co}^0$  в ядре и  $\text{CoO}$  в оболочке ( $Fm3m$  – гранецентрированная кубическая кристаллическая решетка).

Таким образом, впервые представлена методика полиольного синтеза наночастиц кобальта CoNPs, заключающаяся в восстановлении хлорида кобальта(II) в среде сверхразветвленного полиэфирополиола Boltorn Н40 при нагревании. Впервые показано, что полиэфирополиол Boltorn Н40 дендрито-подобной архитектуры может выступать и в роли восстановителя, и в роли стабилизатора наночастиц кобальта. Присутствие NaOH в реак-

ционной смеси значительно увеличивает скорость конверсии соединения – предшественника ( $\text{CoCl}_2$ ). Синтезированный композитный наноматериал представляет собой сфероидные частицы, состоящие из металлической фазы со структурой ядро ( $\text{Co}^0$ )–оболочка (оксидная фаза  $\text{Co}_3\text{O}_4$ ) в матрице сверхразветвленного полиэфиополиола. Разработанная методика открывает перспективы использования полиолов сверхразветвленной архитектуры для синтеза наночастиц металлов, в том числе с потенциальной магнитной активностью.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовался дендритоподобный сверхразветвленный полиэфиополиол Н40 [ядро – пентаэритрит, мономер – 2,2-дигидроксиметилпропановая кислота, 64 гидроксильных групп,  $M_{\text{теор}} = 7323$  г/моль, гидроксильное число 486 мг(КОН)/г, Sigma-Aldrich]. В качестве соединения-предшественника для синтеза наночастиц кобальта использовали  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (99%, Alfa Aesar). Применяли органические растворители: ацетон, ДМСО, метанол, петролейный эфир, предварительно обезвоженные и очищенные согласно стандартным методикам [23]. В эксперименте использовалась деионизированная вода (1 класс очистки, ГОСТ 52501-2005, со следующим набором характеристик:  $\Omega$  18.2 МΩ×см при 25°C,  $\chi$  0.055 мкС/см, количество частиц размером 0.22 мкм/мл <1).

**Методика синтеза CoNPs.** Навеску полиэфиополиола Н40 массой 5.0349 г растворяли в 8 мл ДМСО для получения вязкого раствора. В полученный раствор добавляли 0.0207 г  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ( $v_{\text{Co(II)}}/v_{\text{OH polyester polyol}} = 1:500$ ) и нагревали при 40°C до полного растворения соли. Готовый раствор оставляли на 2 сут для самоорганизации системы. При синтезе CoNPs-2 дополнительно при постоянном перемешивании в реакционную смесь вводили твердый NaOH ( $v_{\text{NaOH}}/v_{\text{Co(II)}} = 1:10$ ). Затем при постоянном перемешивании реакционную смесь нагревали до 240°C с шагом 10°C до изменения цвета раствора. Для выделения CoNPs реакционную смесь последовательно обрабатывали водой и смесью ацетона и петролейного эфира.

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Lambda 750 (PerkinElmer) в области длин волн 200–550 нм при

25±0.01°C, толщина поглощающего слоя – 1 см. Использовали термостатирующую систему, включающую термостатируемый держатель кювет, проточный термостат Julabo MB-5A и термостат Пельтье РТР-1. Точность измерения оптической плотности составляла ±1%. ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (PerkinElmer) с приставкой НПВО, Алмаз KRS-5 в диапазоне 4000–400  $\text{см}^{-1}$  (разрешение – 1  $\text{см}^{-1}$ , накопление – 16 сканов, диапазон съемки 4000–400  $\text{см}^{-1}$ ). Морфологию поверхности синтезированных наночастиц оценивали методом просвечивающей электронной микроскопии в Междисциплинарном центре «Аналитическая микроскопия» Казанского федерального университета. Изображения ПЭМ регистрировали на аппаратном комплексе просвечивающей электронной микроскопии атомарного разрешения для исследования нано-объектов Hitachi HT7700 Exalens (Hitachi, Япония).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кутырева Марианна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6674-8685>

Ханнанов Артур Айдарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5119-8449>

Евтюгин Владимир Геннадьевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3859-6124>

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fievet F., Lagier J., Blin B., Beaudoin B., Figlarz M. // Solid State Ion. 1989. Vol. 32–33. P. 198. doi 10.1016/0167-2738(89)90222-1
2. Mourdikoudis S. Reducing agents in colloidal nanoparticle synthesis. The Royal Society of Chemistry, 2021. 482 p. doi 10.1039/9781839163623

3. Liu Q., Cao X., Wang T., Wang C., Zhang Q., Ma L. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. N 7. P. 4861. doi 10.1039/c4ra13395a
4. Takahashi K., Yokoyama S., Matsumoto T., Cuya Huaman J.L., Kaneko H., Piquemal J.Y., Miyamura H., Balachandran J. // New J. Chem. 2016. Vol. 40. N 10. P. 8632. doi 10.1039/c6nj01738j
5. Eluri R., Paul B. // Mater. Lett. 2012. Vol. 76. P. 36. doi 10.1016/j.matlet.2012.02.049
6. Silvert P.Y., Herrera-Urbina R., Duvauchelle N., Vijayakrishnan V., Elhissen K.T. // J. Mater. Chem. 1996. Vol. 6. N 4. P. 573. doi 10.1039/JM9960600573
7. Soumare Y., Garcia C., Maurer T., Chaboussant G., Ott F., Fiévet F., Piquemal J.Y., Viau G. // Adv. Funct. Mater. 2009. Vol. 19. N 12. P. 1971. doi 10.1002/adfm.200800822
8. Joseyphus R.J., Shinoda K., Kodama D., Jeyadevan B. // Mater. Chem. Phys. 2010. Vol. 123. N 2–3. P. 487. doi 10.1016/j.matchemphys.2010.05.001
9. Couto G.G., Klein J.J., Schreiner W.H., Mosca D.H., Zarbin A.J.G. // J. Colloid Interface Sci. 2007. Vol. 311. N 2. P. 461. doi 10.1016/j.jcis.2007.03.045
10. Wu S.H., Chen D.H. // J. Colloid Interface Sci. 2003. Vol. 259. N 2. P. 282. doi 10.1016/S0021-9797(02)00135-2
11. Yang H., Shen C., Song N., Wang Y., Yang T., Gao H., Cheng Z. // Nanotechnology. 2010. Vol. 21. N 37. P. 375602. doi 10.1088/0957-4484/21/37/375602
12. Izu N., Matsubara I., Uchida T., Itoh T., Shin W. // J. Ceram. Soc. Japan. 2017. Vol. 125. N 9. P. 701. doi 10.2109/jcersj2.17114
13. Žagar E., Žigon M. // Prog. Polym. Sci. 2011. Vol. 36. N 1. P. 53. doi 10.1016/j.progpolymsci.2010.08.004
14. Zheng Y., Li S., Weng Z., Gao C. // Chem. Soc. Rev. 2015. Vol. 44. N 12. P. 4091. doi 10.1039/c4cs00528g
15. Khannanov A.A., Rossova A.A., Ignatyeva K.A., Ulakhovich N.A., Gerasimov A.V., Boldyrev A.E., Evtugyn V.G., Rogov A.M., Cherosov M.A., Gilmudinov I.F., Kutyreva M.P. // J. Magn. Magn. Mater. 2021. P. 168808. doi 10.1016/j.jmmm.2021.168808
16. Medvedeva O.I., Kambulova S.S., Bondar O.V., Gataulina A.R., Ulakhovich N.A., Gerasimov A.V., Evtugyn V.G., Gilmudinov I.F., Kutyreva M.P. // J. Nanotechnol. 2017. Vol. 2017. P. 1. doi 10.1155/2017/7607658
17. Joseyphus R.J., Matsumoto T., Takahashi H., Kodama D., Tohji K., Jeyadevan B. // J. Solid State Chem. 2007. Vol. 180. N 11. P. 3008. doi 10.1016/j.jssc.2007.07.024
18. Aranishi K., Zhu Q.-L., Xu Q. // ChemCatChem. 2014. Vol. 6. N 5. P. 1375. doi 10.1002/cctc.201301006
19. Alrehaily L.M., Joseph J.M., Biesinger M.C., Guzonas D.A., Wren J.C. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2013. Vol. 15. N 3. P. 1014. doi 10.1039/c2cp43094k
20. Karahan S., Özkar S. // Int. J. Hydrog. Energy 2015. Vol. 40. N 5. P. 2255. doi 10.1016/j.ijhydene.2014.12.028
21. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ, Лаборатория знаний, 2006. 438 с. doi 10.1007/978-3-662-04201-4
22. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. John Wiley & Sons, Inc., 2009. doi 10.1002/9780470405840
23. Практикум по органической химии / Под ред. Г. Беккера. М.: Мир, 1979. Т. 1. 454 с.

## High-Temperature Synthesis of Cobalt Nanoparticles in Hyperbranched Polyester Polyol Medium

M. P. Kutyreva<sup>a,\*</sup>, A. E. Burmatova<sup>a</sup>, A. A. Khannanov<sup>a</sup>, and V. G. Evtugin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Kazan Federal University, Butlerov Chemistry Institute, Kazan, 420008 Russia

\*e-mail: mkutyreva@mail.ru

Received August 30, 2022; revised August 30, 2022; accepted October 4, 2022

The synthesis of CoNPs cobalt nanoparticles by the method of polyol- process was proposed, which consists in a high-temperature synthesis of polymer-stabilized metal nanoparticles in a matrix of a fourth-generation hyperbranched polyester polyol. Branched polyester polyol acts as both a reducing agent and a stabilizer at the same time. It has been found that the reduction of the precursor  $\text{CoCl}_2$  with a hyperbranched polyester polyol occurs at 210°C. The introduction of NaOH into the reaction mixture makes it possible to lower the synthesis temperature by 50°C and leads to a change in the mechanism of *in situ* ripening CoNPs from the digestive mechanism to direct Ostwald ripening.

**Keywords:** hyperbranched polyester polyol, cobalt nanoparticles, polyol process

# ВЛИЯНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ АКТИВАЦИИ НА СТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ КАРБОНИЗИРОВАННОГО ХИТОЗАНА И БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ Fe–Co

© 2023 г. А. А. Васильев<sup>1\*</sup>, М. Н. Ефимов<sup>1</sup>, Д. Г. Муратов<sup>1</sup>, Г. П. Карпачева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева Российской академии наук,  
Ленинский просп., 29, стр. 2, Москва, 119991 Россия*

*\*e-mail: raver.vasiljev@mail.ru*

Поступило в редакцию 31 августа 2022 г.

После доработки 30 сентября 2022 г.

Принято к печати 2 октября 2022 г.

Металл-углеродные наноконпозиты, представляющие собой равномерно распределенные в углеродной матрице биметаллические наночастицы Fe–Co, синтезированы путем пиролиза прекурсора на основе хитозана и солей металлов в диапазоне температур 500–800°C. Исследовано изменение структурных характеристик образцов после активации, проведенной в присутствии гидроксида калия. Установлено, что в результате щелочной активации происходит увеличение удельной площади поверхности наноконпозитов до 700 м<sup>2</sup>/г и размера металлических наночастиц с сохранением фазового состава и морфологии углеродного носителя.

**Ключевые слова:** металл-углеродный наноконпозит, наночастицы Fe–Co, хитозан, ИК нагрев

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010183, **EDN:** PACJWY

В настоящее время наночастицам металлов уделяется все большее внимание исследователей благодаря проявлению ими новых физико-химических свойств, что обусловлено высокоразвитой поверхностью и проявлению квантово-размерных эффектов [1]. Одной из проблем, с которой сталкиваются при синтезе металлических наночастиц, является их высокая химическая активность, приводящая к быстрому окислению и агрегированию. Для повышения их стабильности разрабатываются специальные методы диспергирования наночастиц металлов на различные носители – оксидный или углеродный. Особое внимание уделяют методам получения и исследованию так называемых металл-углеродных наноконпозитов, свойства которых являются суперпозицией свойств металлической и углеродной составляющих и определяются

как размерами и химическим составом металлических наночастиц, так и структурой углеродной матрицы. Так, металлические наночастицы, состоящие из двух и более компонентов, демонстрируют улучшенные функциональные свойства по сравнению с монометаллическими аналогами [2–4]. Свойства углеродных материалов определяются как морфологией и пористостью, так и наличием функциональных групп на поверхности [5, 6]. Благодаря этому металл-углеродные наноконпозиты обладают широким спектром потенциального применения и перспективны в катализе, сенсорных приложениях, запасании и хранении энергии, в создании радиопоглощающих материалов, биомедицинских технологиях и других приложениях [4, 7–11].

Наиболее распространенные способы получения металлических наночастиц, диспергированных на носителе, заключаются в осаждении металлов на готовые оксидные или углеродные носители или их пропитки солями металлов с последующим химическим восстановлением или высокотемпературным отжигом в течение 2–4 ч [4, 11–16]. Данные способы синтеза обеспечивают возможность регулирования дисперсности и равномерность распределения металлических наночастиц, что особенно важно при использовании таких нанокompозитов в качестве катализаторов различных химических реакций [17]. Однако необходимо отметить, что сильное взаимодействие между наночастицами металлов и оксидными носителями приводит в некоторых условиях к изменению фазового состава активной фазы катализатора и снижению его активности [11, 18]. По сравнению с оксидными, углеродные носители обладают рядом преимуществ, благодаря химической стойкости к кислотным и щелочным средам, высокой термостабильности, низкой стоимости, регулируемой пористости и разнообразию исходных материалов – прекурсоров [19]. Существенным преимуществом углеродных носителей является присутствие поверхностных кислородосодержащих функциональных групп, которые улучшают адсорбцию и диспергирование металлических наночастиц. Кроме того, углеродные носители позволяют извлекать металл из отработанных катализаторов для его повторного использования путем их сжигания на воздухе, что особенно важно для благородных металлов ввиду их высокой стоимости.

Ранее нами предложен оригинальный подход к получению металл-углеродных нанокompозитов, заключающийся в одновременном формировании металлических наночастиц и углеродного носителя. Полученные таким методом металл-углеродные нанокompозиты на основе ИК-пиролизованного хитозана и наночастиц Fe–Co проявили высокую каталитическую активность в реакции Фишера–Тропша [20]. Метод заключался в термической обработке под действием инфракрасного (ИК) излучения прекурсора на основе совместного раствора природного полисахарида хитозана и солей железа и кобальта. Путем варьирования условий синтеза оказалось возможным регулировать дисперсность и состав биметаллических наночастиц,

а также структуру углеродного носителя. Удельная площадь поверхности нанокompозитов, полученных данным методом, как правило, не превышает 300 м<sup>2</sup>/г. Известно, что высокоразвитая поверхность и пористость углеродного носителя ускоряют диффузию химических реагентов через поры к активным центрам, улучшая теплоотвод, замедляя спекание активной фазы и повышая устойчивость к отравлению [21]. В данной работе предложен способ увеличения удельной площади поверхности готовых металл-углеродных нанокompозитов. Подход заключается в пропитке синтезированных при разных температурах нанокompозитов водным раствором щелочи с последующей термообработкой под действием ИК излучения. Целью настоящей работы являлось исследование влияния стадии щелочной активации на фазовый состав, морфологию, дисперсность и удельную площадь поверхности металл-углеродных нанокompозитов на основе ИК-пиролизованного хитозана и биметаллических наночастиц Fe–Co.

В процессе синтеза металл-углеродных нанокompозитов путем термической обработки прекурсора под действием ИК излучения в хитозане происходят термические превращения, сопровождающиеся выделением различных низкомолекулярных продуктов разложения, в том числе водорода и монооксида углерода, которые способствуют восстановлению металлов. Равномерное распределение солей металлов в совместном растворе обеспечивает гомогенное диспергирование металлических наночастиц в углеродной матрице. Пропитка синтезированного нанокompозита раствором гидроксида калия и последующая термическая обработка приводит к формированию пористого углеродного компонента этого композита. Увеличение пористости обеспечивается присутствием щелочи и ее взаимодействием с углеродом с образованием газообразных продуктов (CO и CO<sub>2</sub>) в процессе термообработки [22]. Применение неогерентного ИК излучения в качестве термической обработки обеспечивает значительное сокращение времени синтеза нанокompозитов по сравнению с конвективным методом нагрева. Это обусловлено тем, что энергия отдельных химических связей полимера соизмерима с энергией ИК излучения. В результате это вызывает резонансный эффект, приводящий к снижению энергии активации раз-

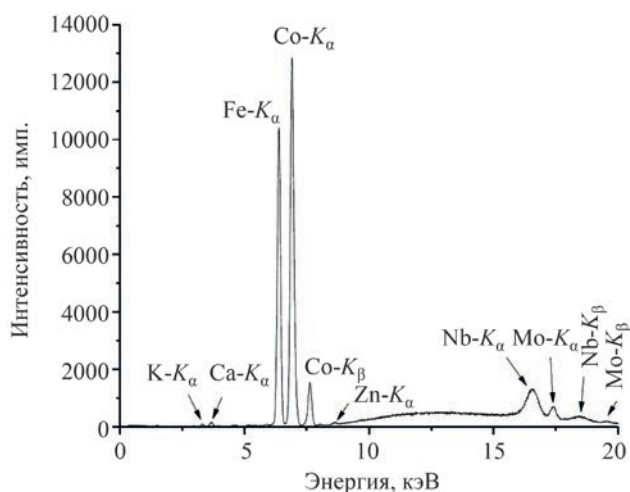


Рис. 1. Рентгенофлуоресцентный спектр образца ИК-ХТ/Fe-Co 500-а-500.

рыва химических связей [23]. Кроме того, малая инерционность процесса ИК обработки обеспечивает быстрый нагрев и охлаждение образца. Таким образом, время выдержки, необходимое для карбонизации полимера при ИК нагреве, сокращается с 2–3 ч, при конвективном нагреве, до 2 мин. Для демонстрации влияния щелочной обработки на структуру, дисперсность и удельную поверхность нанокмпозитов в работе также представлены результаты исследования образцов, полученных без стадии щелочной активации.

Перед началом исследования была произведена съемка фонового спектра с целью исключения элементов, фиксируемых детектором от системы фокусировки прибора. В результате, при расчете со-

става синтезированных образцов не учитывались энергии таких фоновых элементов как Mo, Nb, Ni, Cr, Mn, Cu, Zn, и Ag.

На рис. 1 представлен спектр образца ИК-ХТ/Fe-Co 500-а-500, в табл. 1 приведены результаты элементного анализа всех исследуемых материалов. Рентгенофлуоресцентный анализ показал, что содержание железа и кобальта во всех образцах близко к заданному в составе прекурсора соотношению металлов. Помимо железа и кобальта во всех образцах также обнаружено небольшое содержание кальция, что объясняется присутствием его в исходном полимере [24] и обусловлено условиями получения хитозана. В образцах, подвергнутых щелочной обработке, зафиксировано присутствие калия, что может быть связано с недостаточно полной отмывкой от продуктов реакции щелочи с композитом, либо формированием интеркалированных соединений графита с калием [25].

Для исследования влияния стадии щелочной обработки на фазовый состав и структурные характеристики синтезированных металл-углеродных нанокмпозитов был проведен рентгенофазовый анализ (РФА). На рис. 2 представлены дифрактограммы двух серий образцов ИК-ХТ/Fe-Co Т и ИК-ХТ/Fe-Co Т-а-Т. Для идентификации фаз использовалась база данных PDF-2 международного центра дифракционных данных (ICDD) [26].

По результатам РФА видно, что на всех дифрактограммах присутствуют максимумы в области углов  $2\theta = 69^\circ$  и  $106.5^\circ$ , соответствующие фазе твердого раствора Fe-Co на основе объем-

Таблица 1. Результаты элементного рентгенофлуоресцентного анализа

| Образец               | Содержание элементов, мас% |      |     |     |
|-----------------------|----------------------------|------|-----|-----|
|                       | Fe                         | Co   | K   | Ca  |
| ИК-ХТ/Fe-Co 500       | 45.7                       | 52.9 | 0.0 | 1.4 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 600       | 45.6                       | 52.8 | 0.0 | 1.6 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 700       | 45.7                       | 52.5 | 0.0 | 1.8 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 800       | 45.5                       | 52.8 | 0.0 | 1.7 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 500-а-500 | 45.6                       | 51.1 | 1.8 | 1.5 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 600-а-600 | 45.6                       | 51.4 | 1.5 | 1.5 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 700-а-700 | 45.0                       | 50.9 | 3.2 | 0.9 |
| ИК-ХТ/Fe-Co 800-а-800 | 43.8                       | 50.9 | 4.3 | 1.0 |

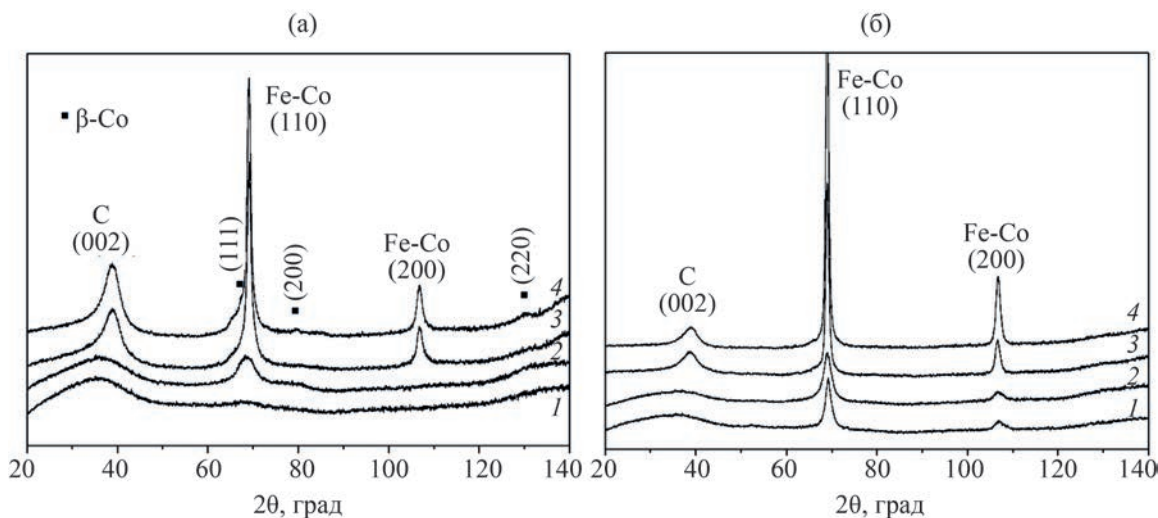


Рис. 2. Дифрактограммы металл-углеродных нанокмпозитов ИК–ХТ/Fe–Co Т (а) и ИК–ХТ/Fe–Co Т-а-Т (б) с температурой синтеза: 1 – 500°C, 2 – 600°C, 3 – 700°C, 4 – 800°C. Сг- $K_{\alpha}$  излучение ( $\lambda$  0.22909 нм).

ноцентрированной кубической решетки  $\alpha$ -Fe. Отсутствие четко выраженных пиков на дифрактограмме нанокмпозита ИК–ХТ/Fe–Co 500 говорит о формировании наночастиц с размерами менее 5 нм, т. е. об их рентгеноаморфности. Увеличение температуры синтеза и щелочная активация нанокмпозитов приводит к увеличению размеров кристаллитов, что выражается в росте интенсивности и сужении дифракционных максимумов.

На дифрактограммах нанокмпозитов также отмечена фаза углерода с максимумом  $2\theta \approx 39^\circ$ . При низких температурах синтеза нанокмпозитов фаза углерода характеризуется аморфным гало, а при температуре синтеза 700°C появляется четко выраженный максимум, что свидетельствует о формировании графитоподобной структуры углеродного носителя. Этот эффект обусловлен влиянием наночастиц Fe–Co на формирующуюся углеродную матрицу. Известно, что такие металлы как Fe, Co, Ni увеличивает степень графитизации, превращая аморфный углерод в графит [27].

На дифрактограммах образцов, полученных без щелочной активации при температурах синтеза 700 и 800°C, самая интенсивная линия фазы Fe–Co характеризуется наличием небольшой асимметрии, что может быть связано с образованием фазы металлического кобальта. В связи с этим был проведен анализ дифракционных линий пло-

скости отражений (110) фазы Fe–Co в программе для рентгеновского анализа поликристаллов [28]. Результаты разложения до и после щелочной активации представлены на рис. 3. Обнаружено, что небольшая асимметрия пиков отражения основной фазы Fe–Co обусловлена наложением линии от плоскости отражения (100) фазы графита и присутствием небольшого количества гранецентрированной кубической фазы  $\beta$ -Co в образце ИК–ХТ/Fe–Co 800. Межплоскостное расстояние  $d$  плоскости (111) фазы  $\beta$ -Co оказалось существенно больше по сравнению с чистым кобальтом (табл. 2), что говорит о том, что гранецентрированная кубическая фаза также представляет собой твердый раствор Fe–Co на основе гранецентрированной кубической решетки  $\beta$ -Co. Видно, что после щелочной активации фаза  $\beta$ -Co исчезает (рис. 3г). Это обусловлено формированием наночастиц твердого раствора Fe–Co более однородного состава, что подтверждено результатами измерения параметров кристаллической решетки (табл. 2).

Параметр решетки  $a$  твердого раствора Fe–Co был рассчитан по экспериментально определенным значениям межплоскостных расстояний с использованием экстраполяционной функции Тейлора–Синклера [29]. По построенной кривой изменения периода решетки твердого раствора Fe–Co (рис. S1, см. Дополнительные материалы)

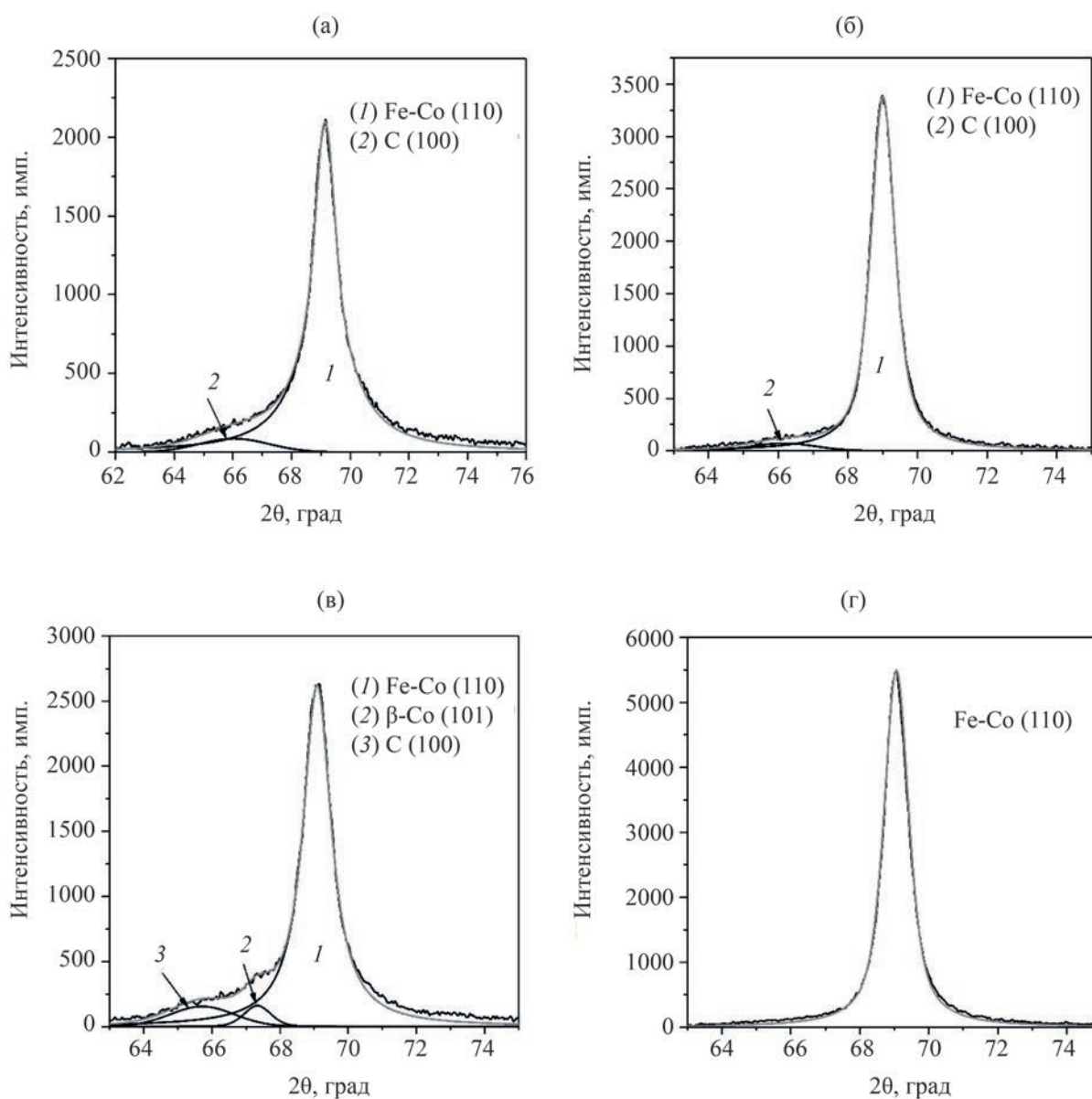


Рис. 3. Результаты разложения плоскости отражения (110) фазы Fe–Co металл-углеродных нанокompозитов до и после щелочной активации: ИК–ХТ/Fe–Co 700 (а), ИК–ХТ/Fe–Co 700-а-700 (б), ИК–ХТ/Fe–Co 800 (в), ИК–ХТ/Fe–Co 800-а-800 (г).

на основе объемноцентрированной кубической решетки  $\alpha$ -Fe [30] был оценен состав наночастиц Fe–Co, формирующихся в нанокompозитах. Результаты представлены в табл. 2. Состав твердого раствора оценивался только для фаз, интенсивность пиков которых была достаточна для расчета с высокой точностью межплоскостных расстояний более трех плоскостей отражений.

Из таблицы видно, что во всех исследуемых нанокompозитах наночастицы твердого раствора Fe–

Co формируются с близким к заданному составом. Установлено, что в активированных нанокompозитах состав сплава оказался ближе к эквиатомному. Одним из объяснений такого явления может служить формирование наночастиц большего размера в результате их коалесценции за счет интенсивного взаимодействия щелочи и углеродной матрицы нанокompозитов, приводящего к формированию пористой структуры носителя, облегчающей диффузию металлов. Как следствие, это приводит к

**Таблица 2.** Структурные и размерные характеристики металл-углеродных наноконпозитов

| Образец               | Фаза        | $d$ , нм <sup>а</sup> | $a$ , нм <sup>б</sup> | Состав твердого раствора Fe:Co, ат% | $D_{ПЭМ}$ , нм |
|-----------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------------|----------------|
| ИК-ХТ/Fe-Co 500       | —           | —                     | —                     | —                                   | 4              |
| ИК-ХТ/Fe-Co 600       | Fe-Co       | 0.2022                | —                     | —                                   | 5              |
| ИК-ХТ/Fe-Co 700       | Fe-Co       | 0.2022                | 0.2850                | 42:58                               | 11             |
| ИК-ХТ/Fe-Co 800       | Fe-Co       | 0.2023                | 0.2850                | 42:58                               | 12             |
|                       | $\beta$ -Co | 0.2071                | —                     | —                                   |                |
| ИК-ХТ/Fe-Co 500-а-500 | Fe-Co       | 0.2023                | 0.2852                | 45:55                               | 13             |
| ИК-ХТ/Fe-Co 600-а-600 | Fe-Co       | 0.2024                | 0.2852                | 45:55                               | 17             |
| ИК-ХТ/Fe-Co 700-а-700 | Fe-Co       | 0.2024                | 0.2853                | 47:53                               | 18             |
| ИК-ХТ/Fe-Co 800-а-800 | Fe-Co       | 0.2024                | 0.2853                | 47:53                               | 24             |

<sup>а</sup> Межплоскостные расстояния для фаз Fe-Co и  $\beta$ -Co представлены для плоскостей (110) и (111) соответственно. Для  $\alpha$ -Fe  $d(110)$  0.2027 нм [26]. Для  $\beta$ -Co  $d(111)$  0.2040 нм [26].

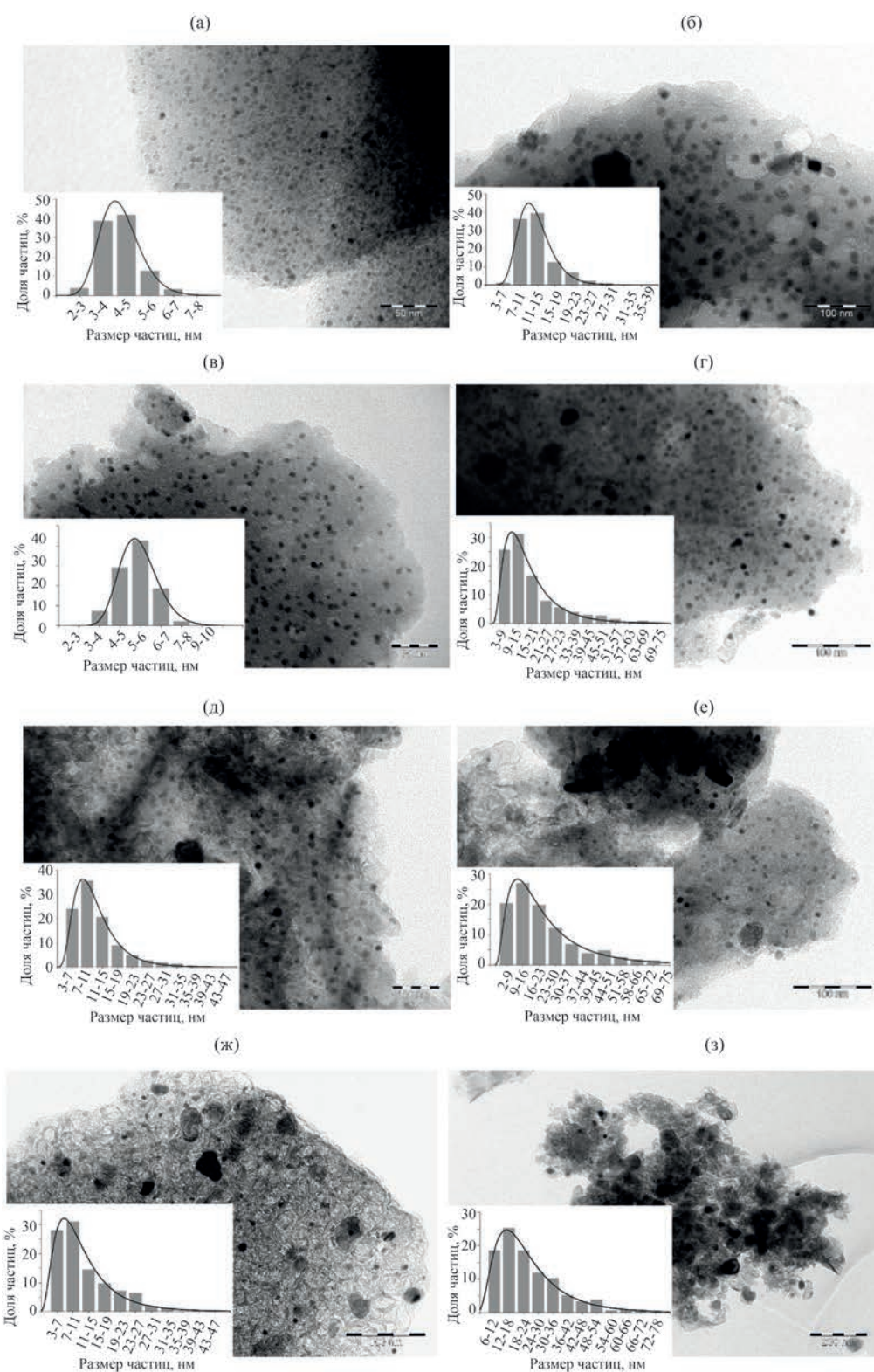
<sup>б</sup> Период кристаллической решетки.

уменьшению дискретности по составу от частицы к частице.

Морфологию металл-углеродных наноконпозитов и дисперсность металлических наночастиц исследовали с использованием метода просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). На основе анализа полученных микрофотографий были построены гистограммы распределения частиц по размерам, а также определены средние диаметры наночастиц  $D_{ПЭМ}$  (табл. 2). Примеры ПЭМ-микрофотографий наноконпозитов в зависимости от условий синтеза и гистограммы распределения частиц по размерам представлены на рис. 4. На всех микрофотографиях отчетливо видны темные включения сферической формы – металлические наночастицы, распределенные в полупрозрачной углеродной матрице. Для каждого образца было проанализировано не менее 1000 частиц, что является достаточным для получения статистически обоснованных результатов. Построенные гистограммы преимущественно описываются логарифмически-нормальным законом распределения, что говорит о росте размеров частиц за счет процесса коалесценции. К увеличению размеров частиц приводит рост температуры синтеза и процесс щелочной активации. Установлено, что после этапа щелочной активации средний размер частиц в наноконпозитах увеличивается в среднем в 2–3 раза. Это обусловлено тем, что щелочная обработка углеродной матрицы приводит к дополнительному ее окислению. Соответственно, при высо-

ких температурах происходит более интенсивное выделение CO и CO<sub>2</sub>. Как следствие, диффузия и взаимодействие частиц друг с другом с последующей коалесценцией происходят интенсивнее. Морфология углеродной матрицы металл-углеродных наноконпозитов в процессе щелочной активации сильных изменений не претерпевает и зависит только от температуры синтеза. Материалы, полученные при температурах 500 и 600°C, характеризуются аморфной углеродной матрицей, в которой достаточно равномерно распределены металлические наночастицы. Начиная с температуры 700°C, помимо аморфной составляющей, начинают появляться упорядоченные графитоподобные структуры. Причем повышение температуры синтеза приводит к увеличению доли таких углеродных структур, образованию которых при достаточно высоких температурах способствуют сами металлические наночастицы Fe-Co.

Методом спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) проведено детальное изучение структуры углеродной матрицы наноконпозитов. На рис. 5 показано сравнение КР-спектров исследуемых металл-углеродных наноконпозитов, на которых идентифицированы D, G и 2D полосы. Известно, что КР-спектр графита характеризуется наличием двух узких полос в области  $\sim 1580$  и  $\sim 2700$  см<sup>-1</sup> [31]. G полоса в области 1580 см<sup>-1</sup> обусловлена колебанием  $sp^2$ -гибридизованных атомов углерода в одной плоскости. Острая 2D полоса при  $\sim 2700$  см<sup>-1</sup> указывает на формирование



**Рис. 4.** ПЭМ-Микрофотографии нанокмпозитов до и после щелочной активации: ИК-ХТ/Fe-Co 500 (а), ИК-ХТ/Fe-Co 500-а-500 (б), ИК-ХТ/Fe-Co 600 (в), ИК-ХТ/Fe-Co 600-а-600 (г), ИК-ХТ/Fe-Co 700 (д), ИК-ХТ/Fe-Co 700-а-700 (е), ИК-ХТ/Fe-Co 800 (ж), ИК-ХТ/Fe-Co 800-а-800 (з).

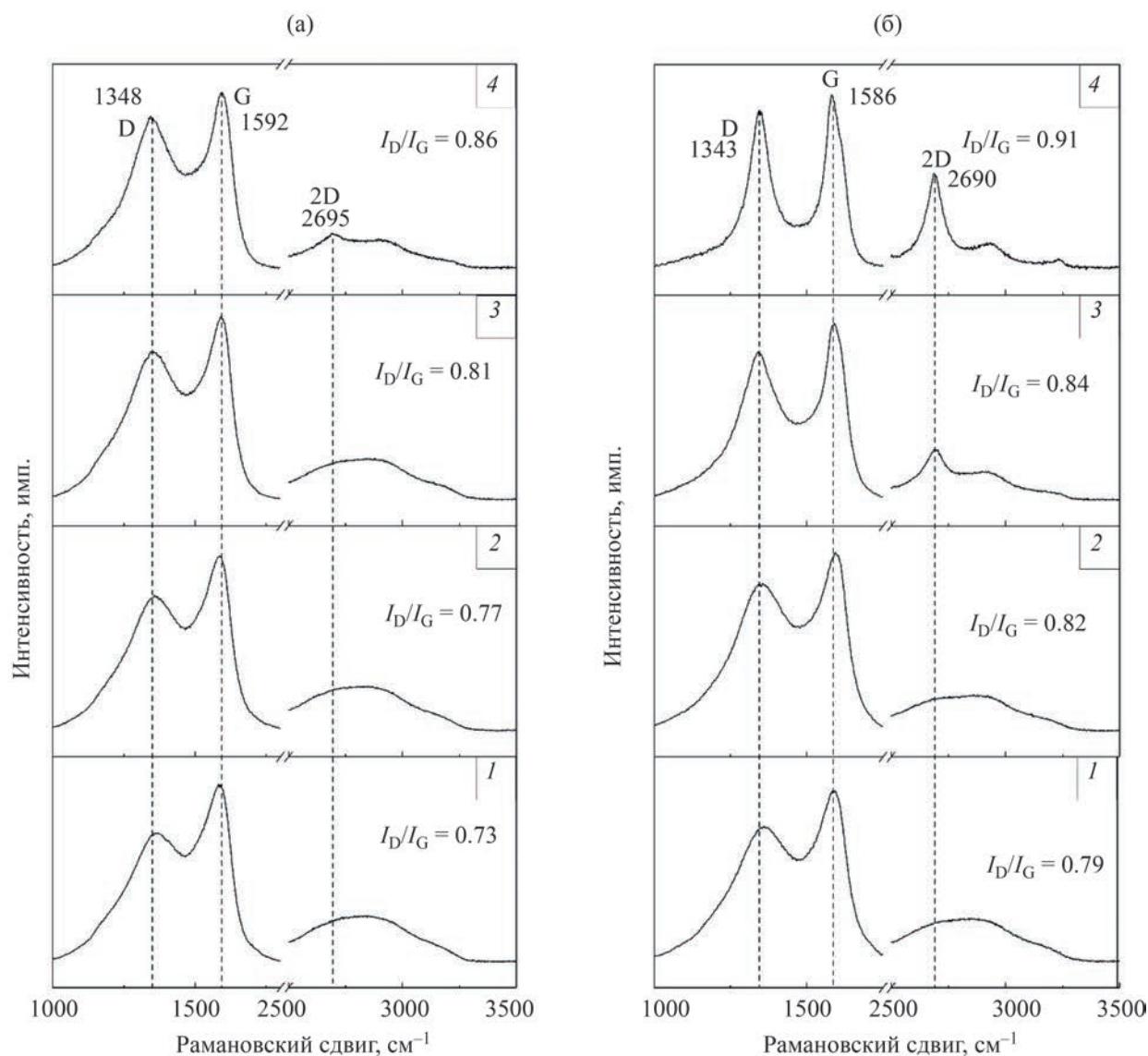


Рис. 5. Спектры КР металл-углеродных нанокмпозитов ИК-ХТ/Fe-Co Т (а) и ИК-ХТ/Fe-Co Т-а-Т (б) с температурой синтеза: 1 – 500°C, 2 – 600°C, 3 – 700°C, 4 – 800°C.

упорядоченных друг относительно друга плоских графитовых слоев, что характерно для упорядоченной структуры кристаллического графита. Для квазиграфитовых форм углерода (активные угли, сажи, стеклоуглерод), характерно появление ещё двух пиков при  $\sim 1355$  и  $\sim 2950$   $\text{см}^{-1}$ . Возникновение D полосы на КР-спектре в области  $\sim 1345$   $\text{см}^{-1}$  обусловлено наличием дефектных структур – беспорядка в структуре графита, образование окисленных или замещенных атомов углерода с  $sp^3$ -гибридизацией на краях гексагональных углеродных

слоев. Таким образом, наличие на КР-спектрах D и G линий показывает характерные признаки наличия дефектных и графитовых структур. Исследование показало, что соотношение интенсивностей  $I_D/I_G$  увеличивается с ростом температуры синтеза. Большее значение соотношения  $I_D/I_G$  указывает на большее содержание неупорядоченных или окисленных структур. При этом последнее более вероятно в связи с особенностями термического разложения хитозана [32]. Наряду с этим, появление острой 2D полосы и уменьшение высоты

**Таблица 3.** Характеристики пористости металл-углеродных нанокompозитов

| Образец               | Удельная площадь поверхности, м <sup>2</sup> /г | Удельный объем пор, см <sup>3</sup> /г | Средний диаметр пор, нм |
|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|
| ИК–ХТ/Fe–Co 500       | 74                                              | 0.05                                   | 2.8                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 600       | 283                                             | 0.17                                   | 2.3                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 700       | 296                                             | 0.25                                   | 3.3                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 800       | 280                                             | 0.26                                   | 3.7                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 500-а-500 | 465                                             | 0.25                                   | 0.6                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 600-а-600 | 714                                             | 0.38                                   | 0.6                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 700-а-700 | 595                                             | 0.41                                   | 1.1                     |
| ИК–ХТ/Fe–Co 800-а-800 | 352                                             | 0.27                                   | 1.5                     |

«седла» в области 1500 см<sup>-1</sup>, говорит об увеличении доли упорядоченных углеродных структур. Сравнение КР-спектров образцов до и после щелочной активации показывает, что последняя приводит к еще большему окислению углеродного носителя и его структуризации.

В табл. 3 представлены характеристики пористости исследуемых нанокompозитов. Методом Брунауэра–Эммета–Теллера установлено, что удельная поверхность неактивированных образцов достигает ~ 300 м<sup>2</sup>/г. Такая величина удельной поверхности достигается за счет действия солей металлов на пиролизуемый полимер, а именно за счет выделения газообразных продуктов термического разложения нитратов металлов, таких как NO<sub>2</sub> и O<sub>2</sub>. В случае щелочной активации удельная площадь поверхности увеличивается относительно исходных нанокompозитов в 1.2–6 раз в зависимости от температуры синтеза. Установлено, что относительное увеличение удельной поверхности уменьшается с ростом температуры синтеза. Наибольшее увеличение удельной поверхности относительно исходного нанокompозита наблюдается для образца, полученного при температуре 500°C. Однако, наибольшей удельной поверхностью характеризуется нанокompозит, полученный при температуре 600°C, которая составляет 714 м<sup>2</sup>/г. Щелочная активация образца, синтезированного при 800°C, оказалась наименее эффективной. Удельная площадь поверхности увеличилась всего в 1.25 раза. Такая тенденция объясняется тем, что при относительно низких температурах синтеза доля аморфного углерода выше, и взаимодействие с калием и его соединениями протекает более интенсивно.

Таким образом, установлено, что стадия щелочной активации синтезированных при различных температурах нанокompозитов позволяет увеличить удельную площадь поверхности. Это должно способствовать облегчению доступа химических реагентов к каталитически активным центрам и приводить к повышению удельной скорости реакции. Стадия щелочной активации не приводит к существенным изменениям фазового состава и морфологии углеродного носителя, однако влияет на размеры наночастиц Fe–Co. Средние размеры наночастиц Fe–Co после щелочной активации увеличиваются в 2–3 раза с сохранением равномерности их распределения в углеродной матрице. Показано, что щелочная обработка приводит как к структуризации углеродного носителя, так и его окислению.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В качестве исходных материалов для синтеза металл-углеродных нанокompозитов использовались: хитозан (500 кДа) производства ООО «Био-прогресс» (Россия), полученный путем щелочного дезацетилирования природного сырья – крабового хитина (степень дезацетилирования ~ 83%); гидратированные нитраты железа и кобальта Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O и Co(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O), гидроксид калия в качестве активирующего агента, бидистиллированная вода и ледяная уксусная кислота.

**Металл-углеродные нанокompозиты** готовили двумя способами. *а. Термическая обработка прекурсора на основе хитозана и солей металлов под действием ИК излучения.* Совместный раствор полимера и солей металлов получали в водном

2%-ном растворе уксусной кислоты с последующим удалением растворителя при 70°C. Суммарная концентрация металлов составляла 5% относительно массы полимера. Мольное соотношение металлов Fe/Co составляло 1:1. После удаления растворителя в термошкафу полученную пленку измельчали и подвергали предварительной температурной обработке под действием ИК излучения на воздухе при 150°C в течение 15 мин. После этого порошок подвергали основному отжигу под действием ИК излучения в атмосфере азота в диапазоне температур 500–800°C. Полученные данным методом образцы маркируются как ИК-ХТ/Fe–Co Т, где Т – температура основного отжига.

*б. Термическая обработка пропитанного водным раствором щелочи готового металл-углеродного нанокompозита ИК-ХТ/Fe–Co Т.* Порошок нанокompозита ИК-ХТ/Fe–Co Т, полученного путем пиролиза прекурсора на основе хитозана и солей металлов под действием ИК излучения в диапазоне температур 500–800°C, пропитывали в течение суток в 50 мл водного раствора КОН. Массовое соотношение нанокompозит–КОН составляло 1.5:1. После этого удаляли воду путем сушки в термо- и вакуумном шкафу при 90 и 120°C соответственно до постоянной массы. Далее высушенный порошок подвергали основному отжигу под действием ИК излучения в атмосфере азота в диапазоне температур 500–800°C. С целью исключения влияния температурного фактора на характеристики нанокompозитов и изучения влияния только щелочной обработки температура активации была приведена в соответствие с температурой синтеза нанокompозита ИК-ХТ/Fe–Co Т. Полученные образцы промывали от щелочи дистиллированной водой до нейтрального значения pH и сушили при 120°C до постоянной массы. Полученные данным методом нанокompозиты маркируются как ИК-ХТ/Fe–Co Т-а-Т, где Т – температура синтеза.

Температурную обработку осуществляли в лабораторной установке ИК нагрева в непрерывном режиме со скоростью нагрева 50 град/мин и временем выдержки при фиксированной температуре 2 мин.

Рентгеноспектральный флуоресцентный анализ проводили на рентгеновском аналитическом микроскопе РАМ-30μ (Научные приборы, Россия) при молибденовом излучении. Изучение фазового

состава и структуры нанокompозитов проводили на рентгеновском дифрактометре Дифрей-401 при комнатной температуре при Cr- $K_{\alpha}$  ( $\lambda$  0.22909 нм) и Co- $K_{\alpha}$  ( $\lambda$  0.17889 нм) излучении. Co- $K_{\alpha}$  излучение использовали для регистрации на дифрактограмме большего количества пиков твердого раствора Fe–Co с целью определения параметра решетки с высокой точностью. Обработку дифракционных данных проводили с использованием пакета программ (OUTSET, PROFILE) [28]. Микроскопические исследования нанокompозитов проводили на просвечивающем электронном микроскопе JEM-2100 (JEOL, Япония). По результатам измерения размеров металлических наночастиц по микрофотографиям построены гистограммы распределения частиц по размерам. Удельную площадь поверхности определяли с использованием метода Брунауэра–Эммета–Теллера по адсорбции азота при –196°C на приборе ASAP 2020N (Micromeritics, США). Спектры комбинационного рассеяния регистрировались на спектрометре Senterra II (Bruker, Германия) с длиной волны 532 нм и мощностью 0.25 мВт.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Андрей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-9584>

Ефимов Михаил Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7996-474X>

Муратов Дмитрий Геннадьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4865-288X>

Карпачева Галина Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-8226>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН с использованием оборудования Центров коллективного пользования «Аналитический центр проблем глубокой переработки нефти и нефтехимии» Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН и «Новые нефтехимические процессы, полимерные композиты и адгезивы», а также Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – ИРЕА.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010183 для авторизованных пользователей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mourdikoudis S., Pallares R.M., Thanh N.T.K. // *Nanoscale*. 2018. Vol. 10. P. 12871. doi 10.1039/c8nr02278j
2. Nikolaev S.A., Tsodikov M.V., Chistyakov A.V., Chistyakova P.A., Ezzhelenko D.I., Shilina M.I. // *Catal. Today*. 2021. Vol. 379. P. 50. doi 10.1016/j.cattod.2020.06.061
3. Валецкий П.М., Сульман М.Г., Бронштейн Л.М., Сульман Э.М., Сидоров А.И., Матвеева В.Г. // *Рос. нанотехнол.* 2009. Т. 4. № 9–10. С. 94; Valetsky P.M., Sulman M.G., Bronstein L.M., Sulman E.M., Sidorov A.I., Matveeva V.G. // *Nanotechnologies in Russia*. 2009. Vol. 4. P. 9. doi 10.1134/S1995078009090092
4. Zaleska-Medynska A., Marchelek M., Diak M., Grabowska E. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2016. Vol. 229. P. 80. doi 10.1016/j.cis.2015.12.008
5. Wang Y.-J., Fang B., Li H., Bi X.T., Wang H. // *Prog. Mater. Sci.* 2016. Vol. 82. P. 445. doi 10.1016/j.pmatsci.2016.06.002
6. Peng G., Gramm F., Ludwig C., Vogel F. // *Catal. Sci. Technol.* 2015. Vol. 5. P. 3658. doi 10.1039/C5CY00352K
7. Medina-Cruz D., Saleh B., Vernet-Crua A., Nieto-Argüello A., Lomeli-Marroquín D., Vélez-Escamilla L.Y., Chohula-Díaz J.L., García-Martín J.M., Webster T. In: *Racing for the Surface: Antimicrobial and Interface Tissue Engineering*. Switzerland: Springer Nature, 2020. P. 397. doi 10.1007/978-3-030-34471-9\_16
8. Ragothaman M., Mekonnen B.T., Palanisamy T. // *Mater. Chem. Phys.* 2020. Vol. 253. P. 123405. doi 10.1016/j.matchemphys.2020.123405
9. Afghahi S.S.S., Shokuhfar A. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2014. Vol. 370. P. 37. doi 10.1016/j.jmmm.2014.06.040
10. He Y., Sun W. // *J. Alloys Compd.* 2018. Vol. 753. P. 371. doi 10.1016/j.jallcom.2018.04.183
11. Chen Y., Wei J., Duyar M.S., Ordonsky V.V., Khodakov A.Y., Liu J. // *Chem. Soc. Rev.* 2021. Vol. 50. P. 2337. doi 10.1039/d0cs00905a
12. Sharma G., Kumar A., Sharma S., Naushad M., Dwivedi R.P., AlOthman Z.A., Mola G.T. // *J. King Saud Univ.-Sci.* 2019. Vol. 31. P. 257. doi 10.1016/j.jksus.2017.06.012
13. Koutsopoulos S., Barfod R., Eriksen K.M., Fehrmann R. // *J. Alloys Compd.* 2017. Vol. 725. P. 1210. doi 10.1016/j.jallcom.2017.07.105
14. Yang Z.F., Li L.Y., Te Hsieh C., Juang R.-S. // *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2018. Vol. 82. P. 56. doi 10.1016/j.jtice.2017.11.009
15. Bader N., Ouederni A. // *J. Energy Storage*. 2017. Vol. 13. P. 268. doi 10.1016/j.est.2017.07.013
16. Akbayrak S., Özçifçi Z., Tabak A. // *J. Colloid Interface Sci.* 2019. Vol. 546. P. 324. doi 10.1016/j.jcis.2019.03.070
17. Ashik U.P.M., Viswan A., Kudo S., Hayashi J. // *Appl. Nanomater.* 2018. P. 45. doi 10.1016/B978-0-08-101971-9.00003-X
18. Horlyck J., Sara M., Lovell E.C., Amal R., Scott J. // *ChemCatChem*. 2019. P. 1. doi 10.1002/cctc.201900638
19. Lam E., Luong J.H.T. // *ACS Catal.* 2014. Vol. 4. P. 3393. doi 10.1021/cs5008393
20. Vasilev A.A., Ivantsov M.I., Dzidziguri E.L., Efimov M.N., Muratov D.G., Kulikova M.V., Zhilyaeva N.A., Karpacheva G.P. // *Fuel*. 2022. Vol. 310. P. 122455. doi 10.1016/j.fuel.2021.122455
21. Yang Y., Chiang K., Burke N. // *Catal. Today*. 2011. Vol. 178. P. 197. doi 10.1016/j.cattod.2011.08.028
22. Sevilla M., Díez N., Fuertes A.B. // *ChemSusChem*. 2021. Vol. 14. P. 94. doi 10.1002/cssc.202001838
23. Efimov M.N., Vasilev A.A., Muratov D.G., Baranchikov A.E., Karpacheva G.P. // *J. Environ. Chem. Eng.* 2019. Vol. 7. P. 103514. doi 10.1016/j.jece.2019.103514
24. Majekodunmi S.O., Olorunsola E.O., Ofiwe U.C., Udobre A.S., Akpan E. // *J. Coast. Life Med.* 2017. Vol. 5. P. 321. doi 10.12980/jclm.5.2017j7-2
25. Xue R., Shen Z. // *Carbon*. 2003. Vol. 41. N 9. P. 1862. doi 10.1016/S0008-6223(03)00161-1
26. PDF-2. The international center for diffraction data. <http://www.icdd.com/translation/pdf2.html>
27. Esconjauregui S., Whelan C.M., Maex K. // *Carbon*. 2009. Vol. 47. P. 659. doi 10.1016/j.carbon.2008.10
28. Шелехов Е.В., Свиридова Т.А. // *Металловедение и термическая обработка металлов*. 2000. Т. 8. С. 16; Shelekhov E.V., Sviridova T.A. // *Metal Science and Heat Treatment*. 2000. Vol. 42. P. 309. doi 10.1007/BF02471306
29. Taylor A., Sinclair H. // *Proc. Phys. Soc.* 1945. Vol. 57. P. 126
30. Ohnuma I., Enoki H., Ikeda O., Kainuma R., Ohtani H., Sundman B., Ishida K. // *Acta Materialia*. 2002. Vol. 50. P. 379
31. Ferreira M.E.H., Moutinho M.V.O., Stavale F., Lucchese M.M., Capaz R.B., Achete C.A., Jorio A. // *Phys. Rev. (B)*. 2010. Vol. 82. doi 10.1103/PhysRevB.82.125429
32. Vasilev A.A., Efimov M.N., Bondarenko G.N., Kozlov V.V., Dzidziguri E.L., Karpacheva G.P. // *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.* 2019. Vol. 693. N 1. P. 012002. doi 10.1088/1757-899X/693/1/012002

# Effect of Alkaline Activation on the Structural Characteristics of Nanocomposites Based on Carbonized Chitosan and Fe–Co Bimetallic Nanoparticles

A. A. Vasilev<sup>a,\*</sup>, M. N. Efimov<sup>a</sup>, D. G. Muratov<sup>a</sup>, and G. P. Karpacheva<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: raver.vasiljev@mail.ru

Received August 31, 2022; revised September 30, 2022; accepted October 2, 2022

Metal-carbon nanocomposites consisting of Fe-Co bimetallic nanoparticles uniformly dispersed in the carbon matrix were synthesized by pyrolysis of a precursor based on chitosan and metal salts in the temperature range 500–800°C. The change in the structural characteristics of the samples after activation in the presence of potassium hydroxide was studied. It was found that alkaline activation leads to an increase in the specific surface area of the nanocomposites up to 700 m<sup>2</sup>/g and in the size of metal nanoparticles, whereas the phase composition and morphology of the carbon support remain unchanged.

**Keywords:** metal-carbon nanocomposite, Fe-Co nanoparticles, chitosan, IR heating