

Том 93, Номер 5

ISSN 0044-460X

Май 2023



ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 5, 2023

Реакционная способность олефиновых функций дициклопентадиена в реакции Дильса–Альдера с тиониланилином <i>Е. К. Илюшкина, Я. В. Веремейчик, О. А. Лодочникова, В. В. Племенков</i>	659
Синтез и биологическая активность 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамоилфенил)бут-2-енамидов <i>В. Л. Гейн, О. В. Назарец, А. В. Романова, О. В. Бобровская, В. В. Новикова, Р. Р. Махмудов, Л. А. Балюкина</i>	664
Енаминокетоны – функциональные производные на основе 7-гидрокси-3',3'-диметил-3'H-спиро[хромен-2,1'-изобензофуран]-8-карбальдегида и замещенных ароматических аминов. Физико-химическое исследование и биологическая активность <i>С. Т. Нгуен, А. А. Зантман, А. О. Буланов, Ч. Т. Т. Нгуен, Л. Д. Чан, Х. Д. Ву, Б. Н. Зыонг, В. А. Лазаренко, И. Н. Щербаков</i>	670
Разработка воспроизводимого и масштабируемого метода синтеза биологически активных производных пиразоло[1,5-а]пиримидина <i>Д. С. Новикова, Ф. Дарвиш, Т. А. Григорьева, В. Г. Трибулович</i>	684
Синтез и исследование свойств новых тетразолсодержащих производных морфолин-4-ил-1,3,5-триазина и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазина <i>О. В. Миколайчук, А. В. Протас, Е. А. Попова, М. Д. Лутцев, Е. Ю. Смирнов, В. А. Голотин, В. А. Островский, И. В. Корняков, К. Н. Семенов, В. В. Шаройко, О. Е. Молчанов, Д. Н. Майстренко</i>	695
Взаимодействие триэтилфосфонацетата, диэтилацетата бромуксусного альдегида и диэтоксифосфорилуксусного альдегида с тиомочевинной и (тио)семикарбазидом <i>Г. Э. Аллахвердиева, В. М. Исмаилова, И. А. Мамедов, Н. Н. Юсубов</i>	711
Строение и кислотно-основные свойства 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты <i>М. А. Брусуна, С. С. Лысова, А. А. Оскорбин, С. М. Рамиш</i>	717
N-(Хлордиметилсилил)метилированные производные N,N'-пропиленмочевины. ИК спектры и квантово-химический расчет <i>Н. Н. Чипанина, Л. П. Ознобихина, Н. Ф. Лазарева</i>	730
Водородно-связанные самоассоциаты N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)- и N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимидамида <i>Л. П. Ознобихина, Н. Н. Чипанина, И. В. Стерхова, В. В. Астахова, М. Ю. Москалик, Б. А. Шаинян</i>	741
Многоразовые Pd-полиметаллические катализаторы на основе магнитных ферритов для реакции Сузуки в ионной жидкости <i>Н. А. Бумагин</i>	753
Экстракционные свойства 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола при извлечении палладия(II) из азотнокислых растворов <i>Г. Р. Антилогова, Л. А. Баева, Р. М. Нугуманов</i>	768
Структурные корреляции комплексообразования яблочного пектина с имидазолом и метиловым эфиром L-гистидина <i>Р. Х. Мударисова, О. С. Куковинец, С. В. Колесов</i>	776
Особенности комплексообразования нативного и полимерного β-циклодекстринов с сульфасалазином <i>М. А. Агафонов, И. В. Терехова</i>	785

Кинетическая стабильность и стеклообразующая способность фенацетина по данным сверхбыстрой сканирующей калориметрии <i>С. Е. Лапук, А. В. Герасимов</i>	794
Супрамолекулярные системы на основе альгината натрия и виологенового каликс[4]резорцина для инкапсуляции гидрофобных соединений <i>Р. Р. Кашапов, Ю. С. Разуваева, А. Ю. Зиганишина, А. С. Сапунова, А. Д. Волошина, В. В. Сальников, Л. Я. Захарова</i>	801
Растворимость серы в электролитных системах на основе сульфолана для литий-серных аккумуляторов <i>Е. В. Карасева, Л. А. Храмцова, Н. В. Шакирова, Е. В. Кузьмина, В. С. Колосницын</i>	813

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОЛЕФИНОВЫХ ФУНКЦИЙ ДИЦИКЛОПЕНТАДИЕНА В РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА С ТИОНИЛАНИЛИНОМ

© 2023 г. Е. К. Илюшкина¹, Я. В. Веремейчик^{1,*}, О. А. Лодочникова^{2,3}, В. В. Племенков³

¹ Высшая школа живых систем, Образовательно-научный кластер
«Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта,
ул. Университетская 2, Калининград, 236040 Россия

² Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

³ Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский федеральный (Приволжский) университет,
Казань, 420008 Россия

*e-mail: verem_yana@mail.ru

Поступило в редакцию 13 февраля 2023 г.

После доработки 11 апреля 2023 г.

Принято к печати 20 апреля 2023 г.

Реакцией тиониланилина с дициклопентадиеном получен аддукт Дильса–Альдера, который был окислен до соответствующего сульфонида с бензотиазинным фрагментом. Молекулярная и кристаллическая структура сульфонида, полученного на основе аддукта тиониланилина с дициклопентадиеном, исследована методом РСА. Установлена более высокая реакционная способность олефиновой функции норборненового фрагмента и показано образование двух структурных изомеров.

Ключевые слова: сульфонида, реакция Дильса–Альдера, сокристаллизация

DOI: 10.31857/S0044460X23050013, **EDN:** DAMLHS

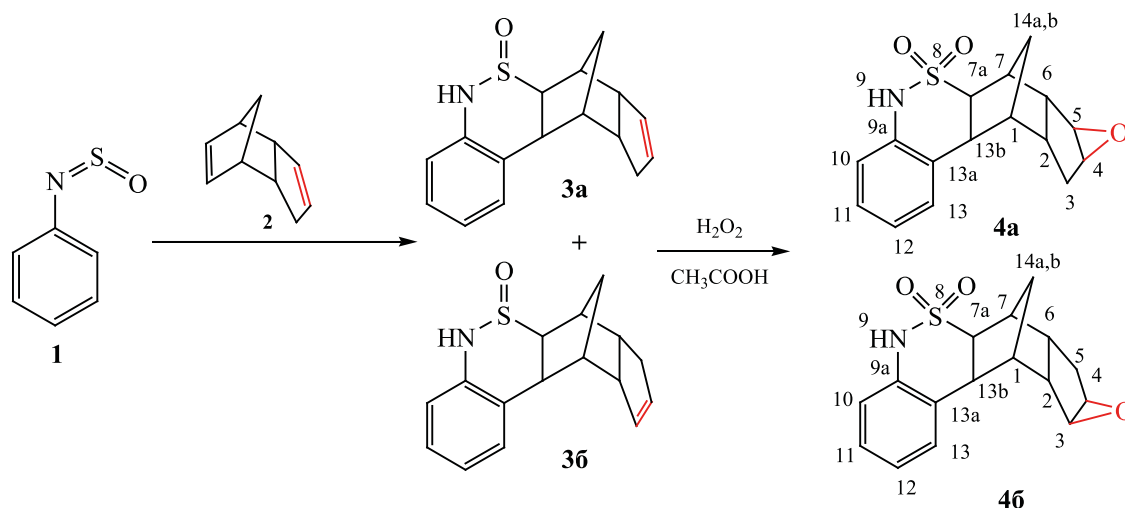
Соединения циклической структуры, такие как циклопентадиен и продукт его димеризации – дициклопентадиен – представляют большой научный интерес как реагенты, обладающие значительной реакционной вариативностью [1–4]. Известно, что данные соединения легко вступают в реакции Дильса–Альдера. Более того, для дициклопентадиена возможно образование различных структурных изомеров. С другой стороны, сульфонида функция является одной из ведущих фармакофорных групп. Соединения, комбинирующие в себе вышеуказанные циклические фрагменты и сульфонида группу могут выступать в качестве потенциальных субстратов для создания новых лекарственных веществ. Синтез соединений подобной структуры рассматривался нами

ранее с использованием в качестве диена тиониланилина и его различных производных, а в качестве диенофила – норборнена и норборнадиена [5, 6].

В данной работе нами предложен синтез соединения, содержащего сульфонида фрагмент, ключевой стадией которого является реакция Дильса–Альдера с использованием дициклопентадиена в качестве диенофила и тиониланилина в качестве диеновой компоненты по отработанной ранее методике с последующим окислением формирующейся в ходе реакции сульфонида функции [7].

Реакцию Дильса–Альдера проводили с использованием тиониланилина **1** и дициклопентадиена **2**

Схема 1.



в соотношении диен:диенофил = 1:1.2 без растворителя в запаянной ампуле при комнатной температуре (схема 1).

Строение полученного аддукта **3** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектрах полученного аддукта наблюдаются характеристические полосы поглощения связей S=O (1036 см⁻¹) и N–H (3165 см⁻¹). Спектр ЯМР ¹H полученного аддукта аналогичен спектрам подобных аддуктов, полученных с использованием норборнадиена и норборнена в качестве диенофилов в реакциях с тиониланилином и его производными, и имеет отличие только в области, соответствующей сигналам трициклического фрагмента [7]. Также следует отметить, что все сигналы представлены двойным набором, что соответствует образованию структурных изомеров **3a** и **3b**, различающихся расположением кратной связи в циклопентеновом фрагменте. Соотношение изомеров (1:1) определено по отношению интегральной интенсивности сигналов протонов олефинового фрагмента в области 5.6–5.9 м. д. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглетный сигнал протона группы NH (8.89 м. д.), система сигналов ароматических протонов в области 6.70–7.11 м. д., представленная двумя дублетами и двумя триплетами, и система сигналов в области 1.18–5.85 м. д., соответствующая трициклическому фрагменту.

Дальнейшее окисление полученного аддукта **3** в

виде смеси структурных изомеров проводили с использованием избытка перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре (схема 1). Структура полученного сульфонида подтверждается данными ИК, ЯМР спектроскопии и PCA. В ИК спектре полученного соединения присутствуют характеристические полосы поглощения колебаний групп SO₂ (1136, 1308 см⁻¹), NH (3191 см⁻¹). Сигнал NH-группы сдвинут в область более высоких частот по сравнению с соответствующим сигналом исходного аддукта.

Спектр ЯМР ¹H полученного сульфонида **4** также содержит удвоенный набор сигналов, что аналогичным образом свидетельствует о наличии двух структурных изомеров **4a** и **4b** (соотношение изомеров 2:1, определено по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического фрагмента в области 6.7–7.4 м. д.) и аналогичен спектрам подобных соединений, полученных с использованием норборнадиена в качестве диенофила, и имеет отличие только в области, соответствующей сигналам трициклического фрагмента [Веремейчик Я.В. и др., ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 8, с. 1343; Veremeichik Ya.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2012, vol. 82, no. 8, p. 1416. doi 10.1134/S1070363212080130].

Надежное подтверждение структуры полученного сульфонида производного **4** получено методом PCA (рис. 1). Данные PCA аддукта **4**

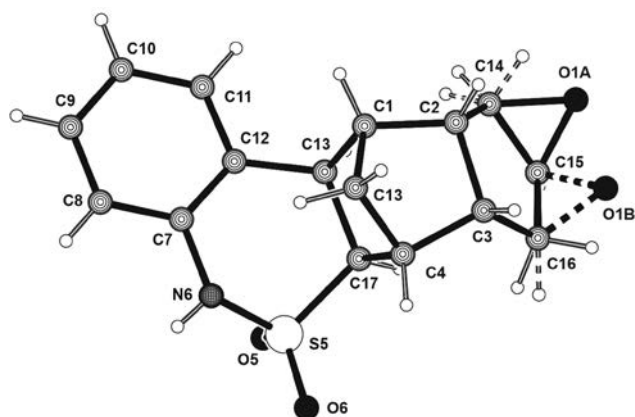


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **4** в кристалле. Оксирановый цикл минорного структурного изомера показан пунктиром.

подтверждают, что в реакции Дильса–Альдера дициклопентадиен, как диенофил, предоставляет двойную связь в норборненовом фрагменте, а при последующем окислении в качестве дополнительного структурного фрагмента образуется оксирановый цикл на месте двойной связи циклопентенового фрагмента. Поскольку в результате реакции диенового синтеза образуется смесь двух структурных изомеров, отличающихся положением двойной связи в циклопентеновом фрагменте, при их окислении образуются два изомера с различным расположением эпоксидного цикла.

По данным РСА, в исследованном кристалле обнаружены оба структурных изомера с относительной заселенностью 3:1 (преобладает изомер с атомом O^{1A} в эпоксидном фрагменте). Факт сокристаллизации структурных изомеров не нов, примеры такого рода встречаются в литературе [8]. В случае изомеров соединения **4** сопутствующим

фактором такого явления явилась возможность реализации основного водородно-связанного мотива с участием как основного, так и минорного изомеров (рис. 2).

Таким образом, методом РСА подтверждена более высокая реакционная способность олефиновой функции норборненового фрагмента дициклопентадиена в реакции Дильса–Альдера с тиониланилином. Установлено образование двух структурных изомеров, отличающихся положением двойной связи в циклопентеновом фрагменте. Дальнейшее окисление полученного аддукта приводит к образованию обоих структурных изомеров с относительной заселенностью 3:1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали дициклопентадиен **2** торговой марки «Sigma-Aldrich» (чистота 96.0%, CAS 77-73-6). N-Сульфиниланилин **1** получали реакцией анилина с хлористым тионилем согласно ранее разработанной методике [7]. Сульфонамид **4** получали взаимодействием N-сульфиниланилина с дициклопентадиеном (соотношение 1:1.2) в запаянной ампуле при комнатной температуре согласно ранее разработанной методике [Веремейчик Я.В. и др., ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 8, с. 1343; Veremeichik Ya.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2012, vol. 82, no. 8, p. 1416. doi 10.1134/S1070363212080130].

Элементный анализ выполнен на элементном CHNS анализаторе EuroEA 3000. ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР 1H измерены на спектрометре Bruker Avance 400 на рабочей частоте 400 МГц. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Температуры плав-

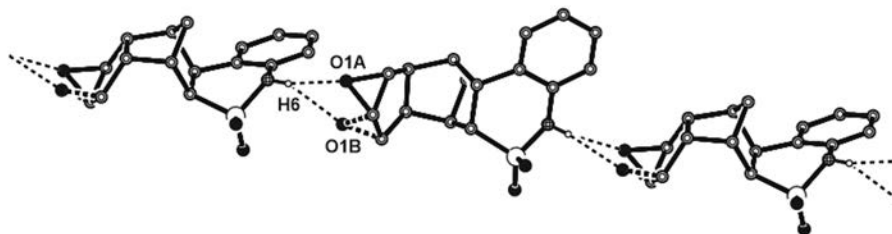


Рис. 2. Система водородных связей в кристалле соединения **4** по данным РСА.

ления измерены с помощью цифрового анализатора Digital Mel-Temp 3.0.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединения **4** проведен на автоматическом дифрактометре Bruker Карра APEX II CCD [графитовый монокроматор, $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$ 0.71073 Å, ω -сканирование, 293 K]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS и уточнены вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-2017 [9]. Проведен полуэмпирический учет поглощения с использованием программы SADABS. Н(С) атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели *наездника*, положение Н(Н) атома водорода установлено из разностных рядов Фурье и уточнялось изотропно. Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [10] и APEX2 [11]. Рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнен с помощью программы PLATON [12].

Кристаллы соединения **4**, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$, моноклинные. Параметры элементарной ячейки при 293 К: a 7.9952(10), b 11.5041(15), c 15.529(2) Å, β 102.323(9)°, V 1395.4(3) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.444 г/см³, пространственная группа $P2_1/n$, μ_{Mo} 2.42 см⁻¹. Измерены интенсивности 13557 отражений, 2500 из которых с $I > 2\sigma$. Окончательные значения факторов расхожимости: R 0.0482, R_w 0.1239. Данные РСА структуры **4** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2152219).

9H-Бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]децен-3(4)-[с, h]-8,9-тиазин-8-оксид (3). В ампулу для запаивания помещали дициклопентадиен (26.4 г, 0.24 моль) и тиониланилин (27.8 г, 0.20 моль). Ампулу запаивали и нагревали на водяной бане при температуре около 80–90°C в течение 24 ч до образования первых кристаллов. Полноту прохождения реакции определяли по прекращению увеличения кристаллической фракции и исчезновению жидкой фракции. Полученный продукт несколько раз промывали петролейным эфиром, фильтровали и сушили. Полученный осадок имел мелкокристаллическую структуру светло-коричневого цвета. Кристаллы перекристаллизовывали из этанола. Выход 38.5 г (71%), т. пл. 208–209°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1036 (S=O), 3165 (N–H). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: **изомер 3a**, 1.26 д (1H, ³J_{HH} 10.0 Гц), 1.88 д

(1H, ³J_{HH} 9.8 Гц), 2.04 с (1H), 2.25–2.33 м (3H), 2.31 с (1H), 2.51 с (1H), 2.91 д (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 3.21 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 5.64 д (1H, ³J_{HH} 7.7 Гц), 5.85 д (1H, ³J_{HH} 7.4 Гц), 6.77 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.07 т (1H, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.11 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.89 с (1H); **изомер 3b**, 1.18 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 1.67 д (1H, ³J_{HH} 10.1 Гц), 2.04 с (1H), 2.57–2.67 м (5H), 2.73 д (1H, ³J_{HH} 8.3 Гц), 3.08 д (1H, ³J_{HH} 10.5 Гц), 5.77 д (1H, ³J_{HH} 6.0 Гц), 5.82 д (1H, ³J_{HH} 5.7 Гц), 6.77 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.07 т (1H, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.11 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.89 с (1H). Найдено, %: С 70.21; Н 6.32; N 5.56; S 11.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NSO}$. Вычислено, %: С 70.85; Н 6.27; N 5.17; S 11.81.

4,5-Эпокси-9H-бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан[с, h]-8,9-тиазин-8,8-диоксид (4a) и 3,4-эпокси-9H-бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан[с, h]-8,9-тиазин-8,8-диоксид (4b). 5.42 г (0.02 моль) аддукта **3** растворяли при нагревании в минимальном количестве ледяной уксусной кислоты, затем добавляли 2-кратный избыток 30%-ой H_2O_2 и после охлаждения наблюдали образование кристаллов, которые отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.64 г (60%), т. пл. 268–269°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3191 (N–H), 1136, 1308 (SO_2). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: **изомер 4a (основной)**, 1.34 д (1H, ³J_{HH} 10.4 Гц), 1.75–1.85 м (2H), 1.95 д (1H, ³J_{HH} 10.5 Гц), 2.39–2.42 м (3H), 2.43 с (1H), 2.58 с (1H), 3.50 д (1H, ³J_{HH} 9.3 Гц), 3.6 с (1H), 3.65 д (1H, ³J_{HH} 9.7 Гц), 6.79 д (1H, ³J_{HH} 7.9 Гц), 7.03 т (1H, ³J_{HH} 8.9 Гц), 7.13 т (1H, ³J_{HH} 7.5 Гц), 7.33 д (1H, ³J_{HH} 6.9 Гц), 9.93 с (1H); **изомер 4b (минорный)**, 1.90 с (1H), 2.00–2.02 м (2H), 2.18 с (1H), 2.31–2.39 м (5H), 2.85 д (1H, ³J_{HH} 4.3 Гц), 3.38 д (1H, ³J_{HH} 9.3 Гц), 3.78 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 7.00 д (1H, ³J_{HH} 7.5 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.12 т (1H, ³J_{HH} 6.8 Гц), 7.20 д (1H, ³J_{HH} 7.7 Гц), 9.93 с (1H). Найдено, %: С 63.58; Н 5.62; N 4.75; S 10.45. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.37; Н 5.61; N 4.62; S 10.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лодочникова Ольга Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9614-5092>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Рентгеноструктурный анализ выполнен О.А. Лодочниковой при финансовой поддержке

Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Спектро-аналитического центра Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» в рамках государственного задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kotha S., Rao N.N., Ravikumar O., Sreevani G. // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. N 13. P. 1283 doi 10.1016/j.tetlet.2017.02.039
2. Chernysheva G.N., Katerinich M.D., Ushakov I.A., Rozentsveig I.B. // *Mendeleev Commun.* 2020. Vol. 30. N 5. P. 618. doi 10.1016/j.mencom.2020.09.022
3. Meng F.Q., Feng X.J., Wang W.H., Bao M. // *Chin. Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. N 4. P. 900. doi 10.1016/j.cclet.2016.12.018
4. Borsato G., De Lucchi O., Fabris F., Lucchini V., Frascella P., Zambon A. // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. N 17. P. 3517. doi 10.1016/S0040-4039(03)00664-6
5. Веремейчик Я.В., Шурпик Д.Н., Лодочникова О.А., Пlemenков В.В. // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 1. С. 99; Veremeichik Y.V., Plemenkov V.V., Shurpik D.N., Lodochnikova O.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 1. P. 92. doi 10.1134/S1070428016010176
6. Тевс О.А., Веремейчик Я.В., Лодочникова О.А., Пlemenков В.В. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1915; Tevs O.A., Veremeychik Y.V., Lodochnikova O.A., Litvinov I.A., Plemenkov V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 11. P. 2438. doi 10.1134/S0044460X18110239
7. Kresze G., Maschke A., Albrecht R., Bederke K., Patschke H.P., Smalla H., Trede A. // *Angew. Chem.* 1962. Vol. 74. N 4. P. 135. doi: 10.1002/ange.19620740403
8. Deolka S., Tarannam N., Fayzullin R.R., Kozuch S., Khaskin E. // *Chem. Commun.* 2019. Vol. 55. P. 11350. doi 10.1039/C9CC06024C
9. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
10. Farrugia L.J. // *J. Appl. Crystallogr.* 1999. Vol. 32. P. 837. doi 10.1107/S0021889899006020
11. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program, Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
12. Spek A.L. // *Acta Crystallogr. (D).* 2009. Vol. 65. P. 148. doi 10.1107/S090744490804362X

Reactivity of Olefin Functions of Dicyclopentadiene in the Diels–Alder Reaction with Thionylaniline

E. K. Ilyushkina^a, Ya. V. Veremeychik^{a,*}, O. A. Lodochnikova^b, and V. V. Plemenkov^c

^a I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236040 Russia

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

^c A. M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal (Volga Region) University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: verem_yana@mail.ru

Received February 13, 2023; revised April 11, 2023; accepted April 20, 2023

The sulfonamide with a benzothiazine moiety was synthesized by a Diels–Alder reaction of thionylaniline with dicyclopentadiene. The prepared adduct was oxidized to the appropriate sulfonamide with a benzothiazine moiety. The molecular and crystal structure of the sulfonamide obtained was determined by the single crystal X-ray diffraction analysis. A higher reactivity of the olefin function of the norbornene fragment was found; and the formation of two structural isomers was revealed.

Keywords: sulfonamides, Diels–Alder reaction, co-crystallization

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО- N-(2-СУЛЬФАМОИЛФЕНИЛ)БУТ-2-ЕНАМИДОВ

© 2023 г. В. Л. Гейн^{1,*}, О. В. Назарец¹, А. В. Романова¹, О. В. Бобровская¹, В. В. Новикова¹,
Р. Р. Махмудов^{2,3}, Л. А. Балюкина²

¹ Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

² Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614005 Россия

³ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,
Пермь, 614045 Россия

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 11 марта 2023 г.

После доработки 11 марта 2023 г.

Принято к печати 30 марта 2023 г.

Реакцией метиловых эфиров 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных) кислот с 2-аминобензолсульфонамидом в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного натрия ацетата синтезированы 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамиды. Изучена анальгетическая и противомикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамиды, анальгетическая и противомикробная активность

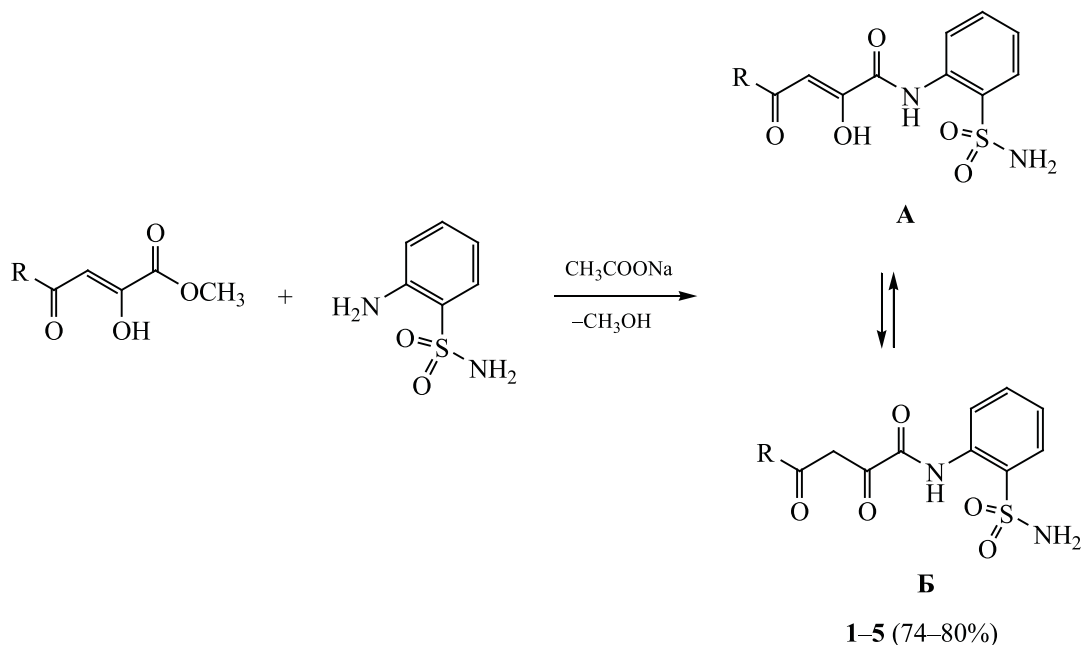
DOI: 10.31857/S0044460X23050025, **EDN:** DBFJNI

Пировиноградная кислота и ее производные (пируваты), являющиеся естественными метаболитами и важными химическими соединениями живых организмов, представляют значительный интерес для целенаправленной модификации структуры биологически активных соединений, как известных лекарственных средств с уже установленными и проверенными видами активности, так и промежуточных продуктов их синтеза. Особое место в этом отношении занимает 2-аминобензолсульфонамид. Известно, что производное 2-аминобензолсульфонамида является промежуточным продуктом в синтезе гидрохлоротиазида (дихлотиазид), который широко применяется в медицинской практике в качестве диуретического и гипотензивного лекарственного средства [1]. Помимо этого, в литературе описаны препараты на основе сульфонамидов с противомикробным, противоаритмическим, антидиабетическим, про-

тивовирусным действием и другими видами [2]. В то же время, производные ароилпировиноградных кислот, в частности N-замещенные амиды, как поликарбонильные соединения, отличаются высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений, позволяющих синтезировать большой спектр веществ, в том числе спироциклических и гетероциклических соединений. Ранее были получены N-замещенные амиды ароилпировиноградных кислот, содержащие в своем составе различные сульфаниламиды (сульфадимидин, сульфатуанидин, сульфацинамид, сульфатиазол, сульфаниламид) и обладающие различными видами биологической активности [3, 4].

В связи с этим представляло интерес получить N-замещенные амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие фрагмент 2-аминобензолсульфонамида, и изучить их биологическое действие.

Схема 1.



R = 4-ClC₆H₄ (1), 4-CH₃C₆H₄ (2), C₆H₅ (3), 4-FC₆H₄ (4), 4-CH₃OC₆H₄ (5).

В ходе исследований установлено, что 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамиды **1–5** легко образуются при кипячении 2-аминобензолсульфонамида с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в ледяной уксусной кислоте в течение 20–30 мин в присутствии эквивалентного количества безводного натрия ацетата (схема 1).

Соединения **1–5** представляют собой желтые или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в ледяной уксусной кислоте, диоксане, этаноле, ацетонитриле и нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **1–5** наблюдаются полосы валентных колебаний групп NH₂ и NH (3459–3225 см⁻¹), енольной гидроксильной группы (3119–3111 см⁻¹), амидной и кетонной карбонильных групп (1697–1627 и 1640–1600 см⁻¹), а также полосы поглощения сульфонильной группы в двух интервалах (1335–1328 см⁻¹ и 1160–1154 см⁻¹).

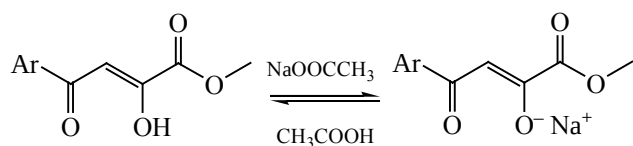
В спектрах ЯМР ¹H соединений **1–5**, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют синглеты протонов енольной группировки HC=C–O

(7.22–7.46 м. д.), SO₂NH₂ группы (7.70–7.87 м. д.) и группы CONH (10.91–10.96 м. д.). Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях.

По данным ЯМР ¹H, соединения **1–5** существуют в двух таутомерных формах **A** и **B**, так как в спектрах ЯМР ¹H присутствует сигнал низкой интенсивности при 4.38–4.68 м. д., обусловленный β-метиленовой группой дикетонной формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов β-метиленовой группы и протона в группе O–C=CH, в полученных соединениях преобладает енольная форма **A** (~90%), которая по данным спектров существует в Z-форме, а на кетонную форму **B** приходится (~10%). Отсутствие в спектрах ЯМР ¹H сигнала протона енольной гидроксильной группы, по-видимому, объясняется его значительным уширением в результате обменных процессов, что наблюдается и для других производных ароилпировиноградных кислот [5, 6].

В масс-спектрах соединений **1–5** присутствуют пики молекулярных ионов, подтверждающие указанную структуру. Все полученные соедине-

Схема 2.



ния дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором железа(III) хлорида.

Необходимость добавления ацетата натрия в реакционную смесь объясняется тем, что как показано ранее [3, 4, 6], он образует натрийпроизводное исходного эфира ароилпировиноградной кислоты, в котором происходит дезактивация карбонильной группы в α -положении и, следовательно, становится возможной атака сложноэфирного карбонильного фрагмента первичной аминогруппой 2-аминобензолсульфонамида (схема 2).

Синтезированные соединения **1–5** были испытаны на анальгетическую активность методом термического раздражения «горячая пластина». Результаты испытаний представлены в табл. 1. Из данных таблицы следует, что все анализируемые соединения проявляют выраженное анальгетическое действие, превосходящее по анальгетической активности эталон сравнения – метамизол натрия. Установлено, что наиболее высокий анальгетический эффект оказывает соединение **4**, содержащее в ароилпируватном фрагменте электроотрицательный атом фтора.

Синтезированные соединения **1–5** были исследованы также на наличие противогрибковой и антибактериальной активности. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653. Результаты испытаний представлены в табл. 2. Исследования показали, что изученные соединения проявляют антибактериальное действие с минимальной подавляющей концентрацией от 250.0 до 1000.0 мкг/мл, противогрибковое действие с минимальной подавляющей концентрацией в диапазоне от 31.2 до 62.5 мкг/мл, что входит в интервал действия эталона сравнения – флуконазола, то есть соединения обладают противогрибковым эффектом, сравнимым с активностью современного антимикотика флуконазола.

Таким образом, разработана препаративная методика синтеза, которая позволяет получать 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамиды, обладающие выраженной анальгетической и противогрибковой активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker Avance III HD (400 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры снимали на ИК Фурье-спектрометрах IRAffinity-1 Shimadzu и ИнфралЮМ ФТ-08 в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения получали на масс-спектрометре Shimadzu Nexera X2 LCMS-9030. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer

Таблица 1. Анальгетическая активность соединений **1–5** по методу «горячая пластина»

Соединение	R	Время оборонительного рефлекса через 2.0 ч, с
1	4-ClC ₆ H ₄	19.50±0.44 ^a
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	20.25±0.97 ^a
3	C ₆ H ₅	21.00±0.63 ^a
4	4-FC ₆ H ₄	22.83±0.66 ^a
5	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	20.67±0.75 ^a
Метамизол натрия		16.60±3.40
Контроль		10.50±0.18

^a $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Противомикробная активность соединений 1–5

Соединение	R	МПК, мкг/мл		
		<i>S. aureus</i> ATCC 6538-P	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> NCTC 885-653
1	4-ClC ₆ H ₄	250.0	1000.0	62.5
2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1000.0	1000.0	31.2
3	C ₆ H ₅	1000.0	1000.0	31.2
4	4-FC ₆ H ₄	500.0	1000.0	31.2
5	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	1000.0	1000.0	62.5
	Диоксидин	62.5	31.2	–
	Флуконазол	–	–	2.0–>64.0 ^a

^a Данные работы [7].

2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565.

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойл-фенил)-4-(4-хлорфенил)бут-2-енамид (1). К 0.01 моля 2-аминобензолсульфонамида, растворенного при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 0.01 моля метилового эфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты и 0.01 моля безводного ацетата натрия в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20–30 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.82 г (74%), т. пл. 264–266°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3459, 3301 (NH₂, NH), 3119 (OH), 1627 [(C=O)NH], 1600 (C=O), 1328, 1159 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.38 с (2H, COCH₂CO), 7.46 с (1H, O–C=CH), 7.87 с (2H, SONH₂), 7.12–8.38 м (8H, CH_{Ar}), 10.91 с (1H, NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 403.0129 [M + Na]⁺, 405.0101 [M + Na]⁺. Найдено, %: C 50.58; H 3.40; N 7.32; S 8.48. C₁₆H₁₃ClN₂O₅S. Вычислено, %: C 50.47; H 3.44; N 7.36; S 8.42.

Соединения 2–5 получали аналогично.

(2Z)-2-Гидрокси-4-(4-метилфенил)-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамид (2). Выход 2.88 г (80%), т. пл. 213–215°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3304, 3225 (NH₂, NH), 3112 (OH), 1685 [(C=O)NH], 1620 (C=O), 1329, 1159 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 4.64 с (2H, COCH₂CO), 7.24 с (1H, O–C=CH), 7.70 с (2H, SONH₂), 7.36–8.43 м (8H, CH_{Ar}), 10.95 с (1H, NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 359.0708 [M – H]⁺. Найдено,

%: C 56.81; H 4.50; N 7.84; S 8.86. C₁₇H₁₆N₂O₅S. Вычислено, %: C 56.66; H 4.48; N 7.77; S 8.90.

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойл-фенил)-4-фенилбут-2-енамид (3). Выход 2.70 г (78%), т. пл. 213–215°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3391, 3285 (NH₂, NH), 3116 (OH), 1697 [(C=O)NH], 1640 (C=O), 1335, 1154 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.68 с (2H, COCH₂CO), 7.26 с (1H, O–C=CH), 7.70 с (2H, SONH₂), 7.36–8.44 м (9H, CH_{Ar}), 10.96 с (1H, NH). Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 345.0549 [M – H]⁺. Найдено, %: C 55.36; H 4.04; N 8.03; S 9.19. C₁₆H₁₄N₂O₅S. Вычислено, %: C 55.48; H 4.07; N 8.09; S 9.26.

(2Z)-2-Гидрокси-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)-4-(4-фторфенил)бут-2-енамид (4). Выход 2.80 г (77%), т. пл. 226–228°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3308, 3230 (NH₂, NH), 3112 (OH), 1681 [(C=O)NH], 1601 (C=O), 1331, 1159 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.67 с (2H, COCH₂CO), 7.27 с (1H, O–C=CH), 7.70 с (2H, SONH₂), 7.39–8.43 м (8H, CH_{Ar}), 10.94 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.89; H 3.56; N 7.73; S 8.84. C₁₆H₁₃FN₂O₅S. Вычислено, %: C 52.75; H 3.60; N 7.69; S 8.80.

(2Z)-2-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксо-N-(2-сульфамойлфенил)бут-2-енамид (5). Выход 2.82 г (75%), т. пл. 217–219°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3300, 3232 (NH₂, NH), 3111 (OH), 1688 [(C=O)NH], 1602 (C=O), 1329, 1160 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.89 с (3H, CH₃O), 4.61 с (2H, COCH₂CO), 7.22 с (1H, O–C=CH), 7.70 с (2H, SONH₂), 7.12–8.45 м (8H, CH_{Ar}), 10.94 с (1H, NH). Найдено, %: C 54.12; H 4.33; N 7.39; S 8.45.

$C_{17}H_{16}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 54.25; Н 4.28; N 7.44; S 8.52.

Анальгетическую активность соединений **1–5** определяли на беспородных мышах (самках) массой 18–22 г методом термического раздражения «горячая пластина» [8]. Для оценки болевой чувствительности использовали прибор (анальгезиметр) модель ЕН-01 компании Orchid Scientific (Индия). Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластину. Показателем оценки болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластине с момента помещения на горячую поверхность до появления характерных поведенческих реакций на ноцицептивную стимуляцию (облизывание задних лап, подергивание, прыжки), измеряемая в секундах. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2%-ный крахмальный раствор в эквивалентных количествах. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект», Россия) в дозе 93 мг/кг, соответствующей ЕД₅₀ [9] по тесту «горячая пластина», который вводили аналогично исследуемым соединениям. Результаты статистически обработаны с вычислением *t*-критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [10].

Противогрибковую и антибактериальную активность полученных соединений **1–5** определяли микрометодом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [8]. Исследуемые соединения массой 0.05 г растворяли в 5 мл ДМСО, получая основной раствор вещества в концентрации 10⁴ мкг/мл. Данный раствор служил основой для рабочего раствора, имеющего концентрацию 2×10³ мкг/мл, который последовательно разводили двукратно в жидкой питательной среде. Концентрация исследуемых соединений в первой лунке ряда разведений в питательной среде составляла 500.0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали бульон Хоттингера, для определения противогрибковой активности – бульон Сабуро. Для приготовления

взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Для определения антибактериальной активности использовали типовые суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила 2–5×10⁵ КОЕ/мл (для бактерий), 2–5×10⁴ КОЕ/мл (для грибов). В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 35±2° С в течение 20–24 ч. Оценку роста микроорганизмов проводили визуально. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали наименьшую концентрацию соединения, при которой отсутствует видимый рост тест-организма. Исследования осуществляли в двух повторах, результаты приводили в виде среднего арифметического полученных МПК. В качестве эталона сравнения антибактериальной активности использовали диоксидин. Фунгистатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием флуконазола.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Бобровская Ольга Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3394-9031>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам учреждения, в котором проводились исследования, и утвержденным правовым актам РФ и международных организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. М.: Новая волна, 2012. С. 496.
2. Москалик М.Ю. Автореф. дис. ... докт. хим. наук. Иркутск, 2021. 42 с.
3. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В., Махмудов Р.Р., Белоногова В.Д. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 914; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V., Makhmudov R.R., Belonogova V.D. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1095. doi 10.1134/S1070363218060087
4. Гейн В.Л., Бобровская О.В., Гейн Л.Ф. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 11. С. 1703; Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Gein L.F. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. P. 1692. doi 10.1134/S1070428014110268
5. Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н. // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
6. Бобровская О.В. Дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2021. 476 с.
7. Cordeiro R.A., Teixeira C.E.C., Brilhante R.S.N., Castelo-Branco D.S.C.M., Paiva M.A.N., Leite J.J.G., Lima D.T., Monteiro A.J., Sidrim J.J.C., Rocha M.F.G. // Med. Mycol. 2013. Vol. 51. N 1. P. 53. doi 10.3109/13693786.2012.692489
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева, О.Л. Верстаковой, М.В. Журавлевой, В.К. Лепахина, Н.В. Коробова, В.А. Меркулова, С.Н. Орехова, И.В. Сакаевой, Д.Б. Утешева, А.Н. Яворского. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
9. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов. М.: Медицина, 1988. 240 с.
10. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963. С. 81.

Synthesis and Biological Activity of 4-Aryl-2-hydroxy-4-oxo-N-(2-Sulfamoylphenyl)but-2-enamides

V. L. Gein^{a,*}, O. V. Nazarets^a, A. V. Romanova^a, O. V. Bobrovskaya^a, V. V. Novikova^a,
R. R. Makhmudov^{b,c}, and L. A. Balyukina^b

^a Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

^b Perm State National Research University, Perm, 614005 Russia

^c Federal Research Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045 Russia

*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received March 11, 2023; revised March 11, 2023; accepted March 30, 2023

The reaction of methyl esters of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic (aroylpyruvic) acids with 2-aminobenzenesulfonamide in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate, 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-N-(2-sulfamoylphenyl)but-2-enamides were obtained. The analgesic and antimicrobial activity of the obtained compounds was studied.

Keywords: 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-N-(2-sulfamoylphenyl)but-2-enamides, analgesic and antimicrobial activity

ЕНАМИНОКЕТОНЫ – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ 7-ГИДРОКСИ-3',3'-ДИМЕТИЛ-3'*H*-СПИРО[ХРОМЕН-2,1'-ИЗОБЕНЗОФУРАН]-8-КАРБАЛЬДЕГИДА И ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. С. Т. Нгуен^{1,2}, А. А. Зантман¹, А. О. Буланов^{1,*}, Ч. Т. Т. Нгуен³, Л. Д. Чан³,
Х. Д. Ву⁴, Б. Н. Зыонг^{3,5}, В. А. Лазаренко⁶, И. Н. Щербаков¹

¹ Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344019 Россия

² Химический институт Вьетнамской академии наук и технологий, Ханой, 100000, Вьетнам

³ Институт тропических технологий Вьетнамской академии наук и технологий, Ханой, 100000, Вьетнам

⁴ Ханойский университет науки и технологий, Ханой, 100000, Вьетнам

⁵ Управление Государственного совета по профессорско-преподавательскому составу,
Министерство образования и профессиональной подготовки, Ханой, 100000, Вьетнам

⁶ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

*e-mail: aobulanov@sfsedu.ru

Поступило в редакцию 10 марта 2023 г.

После доработки 10 марта 2023 г.

Принято к печати 17 апреля 2023 г.

Синтезированы производные спиропирана 2-оксаинданового ряда (7-гидрокси-3',3'-диметил-3'*H*-спиро[хром-2,1'-изобензофуран]-8-карбальдегида) путем его конденсации с ароматическими аминами. Полученные соединения как в растворе, так и в твердом виде представляют собой енаминокетоны. В растворе ДМСО для полученных производных наблюдается динамическое равновесие *E,Z*-изомерных форм. Строение енаминокетона на основе 3,4-диметиланилина доказано на основании рентгеноструктурного анализа. Изучена цитотоксическая активность синтезированных соединений *in vitro*. Обнаружена умеренная активность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2), карциномы молочной железы (MCF-7), рака легких (A549), и карциномы (KB). Используя метод молекулярного докинга, дана оценка противораковой активности полученных енаминокетонов.

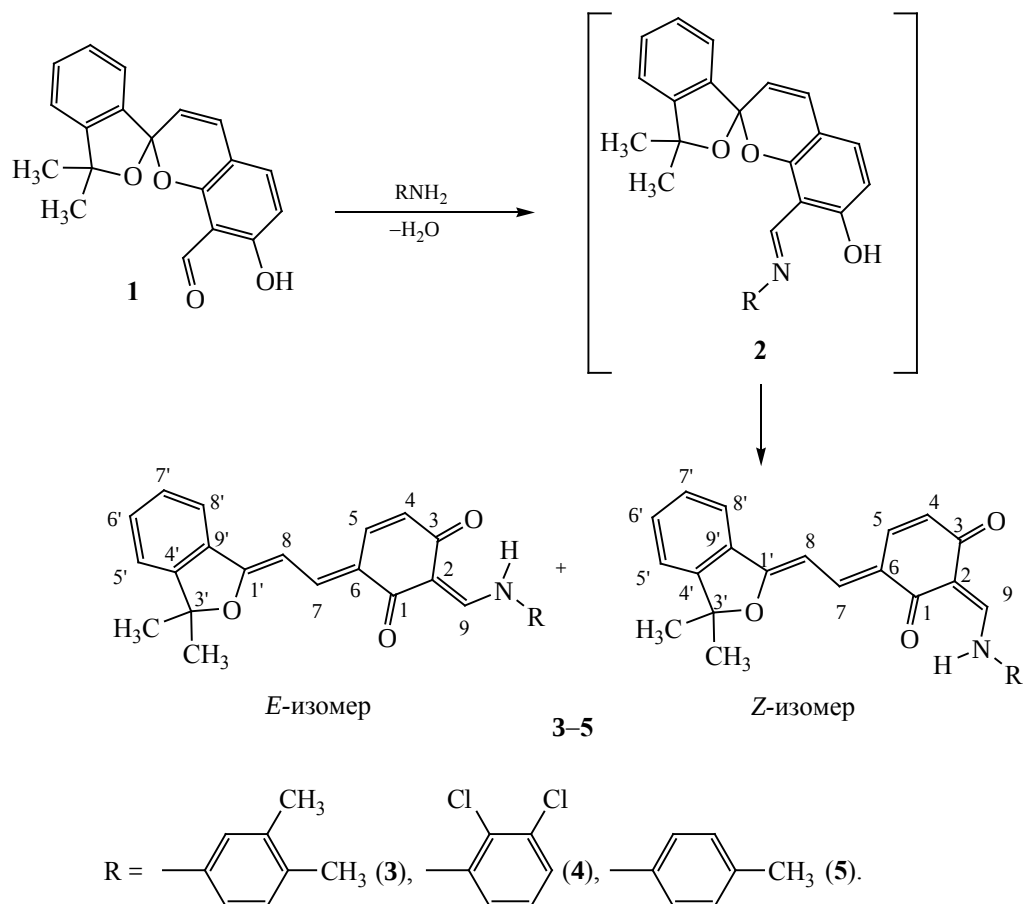
Ключевые слова: енаминокетоны, спиропираны, квантово-химические расчеты, противораковая активность

DOI: 10.31857/S00444460X23050037, **EDN:** DBMYIR

Поиск возможностей практического использования явления фотохромизма развивается сегодня в самых разных направлениях. Фотохромные превращения, как процессы обратимой трансформации молекулы между двумя формами с различны-

ми оптическими характеристиками [1, 2] лежат в основе разработки новых материалов, способных найти применение в создании покрытий различного назначения, молекулярной электронике, а также фотонике [3]. Молекулярные перегруппировки,

Схема 1.



иницируемые электромагнитным излучением, могут протекать в разных направлениях. И здесь спиропираны, как органические фотохромные системы, выделяются благодаря возможности варьирования их спектральных и фотохимических характеристик в широких пределах [4–6], а поиск новых производных спиропиранов является основой многочисленных исследований. Вместе с тем, большое количество работ сосредоточено на исследовании положительного фотохромизма спиропиранов, в то время как их производные способны проявлять и обратный фотохромизм [7–11], который на сегодня является малоизученным.

Аналогичный пример молекул, имеющих практическое значение – производные замещенного анилина, которые имеют относительно низкую

стоимость и находят широкое применение в производстве лекарственных препаратов и красителей. В то же время, взаимодействуя с карбонильными соединениями анилин и его производные легко образуют азометины (основания Шиффа), возможности использования которых могут варьироваться, от моделирования механизмов различных биологических процессов, до получения большого спектра полифункциональных координационных соединений [12].

Один из методов структурной модификации спиропиранов основан на трансформации функциональных групп, уже имеющихся в молекуле, что позволяет получать производные спиропиранов синтез которых напрямую невозможен. Используя такой способ на основе спиропиранов можно по-

Таблица 1. Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ЯМР ^1H Z- (основного) и E- (минорного) конформеров соединений **3–5** в растворе ДМСО и разница между ними D

Протон	3			4^b			5		
	основной	минорный	Δ	основной	минорный	Δ	основной	минорный	Δ
NH	13.63	13.26	0.37	14.08	13.79	0.29	13.62	13.24	0.38
C ⁹ H–N	8.66	8.69	–0.03	8.77	8.79	–0.02	8.66	8.68	–0.02
CH ₃	1.66	1.66	–	1.67	1.67	–	1.66	1.66	–
H ⁴	6.08	6.07	0.01	6.12	6.12	–	6.08	6.09	–0.01
H ⁵	7.97–7.86			7.99–7.88			7.92	7.92	–
H ⁷	8.19 – 8.06			8.26–8.07			8.12	8.12	–
H ⁸	6.85	6.82	0.03	6.89	6.99–6.80	–	6.86	6.83	0.03
H ^{5'6'7'}	7.72–7.39			7.71–7.42			7.70–7.48		
H ^{8'}	8.06–7.97			8.04	8.04	–	8.02	8.02	–

^a Нумерация атомов приведена на схеме 1.^b Для соединения **4** приведены сигналы только двух основных конформеров, присутствующих в растворе ДМСО.

лучать жидкокристаллические структуры [13, 14], модифицированные полимеры [15–18], наноматериалы [19, 20].

Опираясь на подобный общий подход и развивая выполненные ранее исследования [21], нами была проведена модификация 7-гидрокси-3',3'-диметил-3'H-спиро[хромен-2,1'-изобензофуран]-8-карбальдегида путем конденсации его с замещенными производными анилина. Ожидалось, что таким путем будут получены новые азометины, способные вступать в реакцию комплексообразования с ионами металлов и обладающие при этом фотохромными свойствами и биологической активностью.

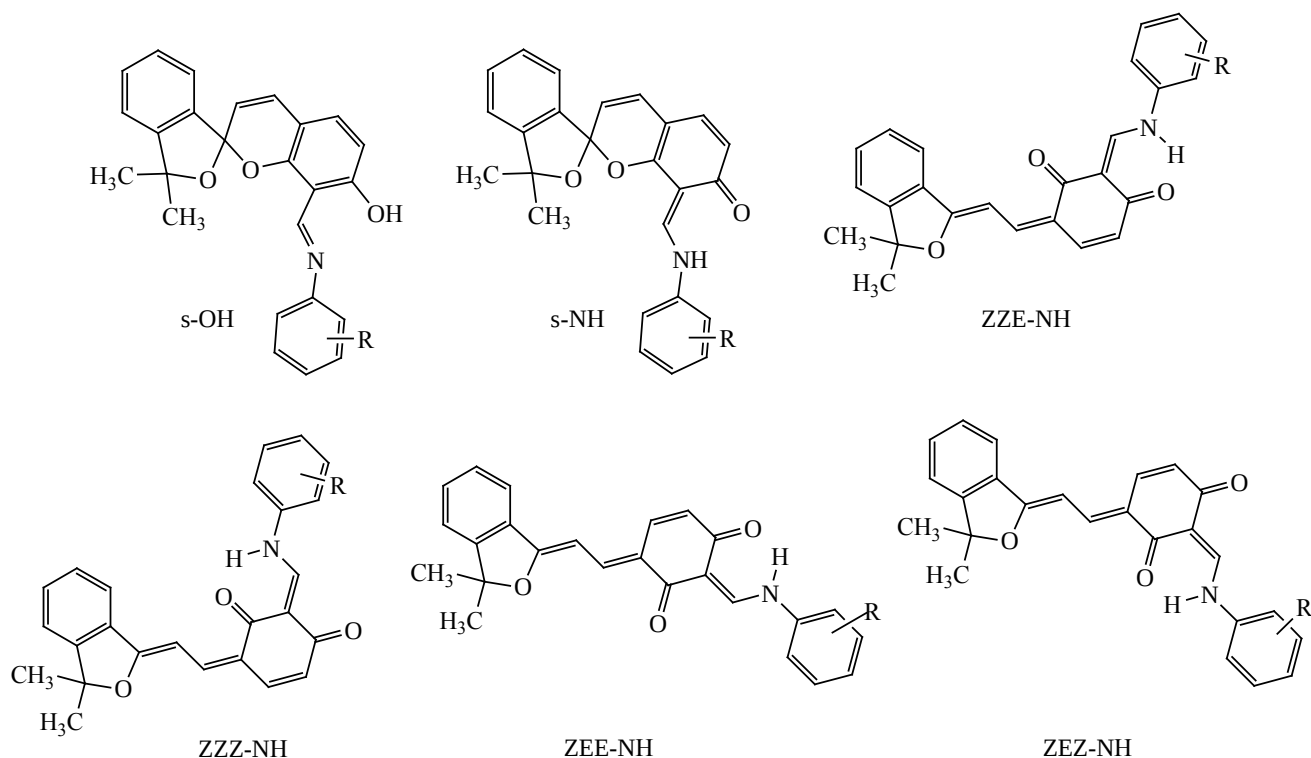
Опираясь на результаты предыдущих исследований [21–25], для получения оснований Шиффа была проведена конденсация 8-формилфункционализированного спиропирана **1** с ароматическими аминами NH₂R [R = 3,4-CH₃Ph (**3**), 2,3-ClPh (**4**), 4-CH₃Ph (**5**)]. Синтез соединений проводили в этаноле согласно схеме 1. Строение полученных соединений было установлено на основании методов ЯМР, ИК, УФ спектроскопии, рентгеноструктурного анализа (для соединения **3**). Для оценки возможного механизма биологической активности соединений использовались методы квантово-химического моделирования и молекулярного докинга.

Результаты исследования полученных соединений показали, что в процессе реакции образуются енаминокетоны **3–5**, представляющие собой открытую форму, стабилизированную 1,5-сигма-тропным сдвигом гидроксильного атома водорода в бензопирановом фрагменте. На это указывают данные спектроскопии ЯМР растворов соединений **3–5** в ДМСО-*d*₆ при комнатной температуре. В табл. 1 приведены химические сдвиги сигналов протонов для преобладающих в растворе изомеров соединений **3–5**.

Спектры ЯМР ^1H соединений **3–5** представляют собой суперпозицию нескольких перекрывающихся наборов сигналов с разной интенсивностью. Это указывает на то, что в растворе енаминокетоны находятся в нескольких изомерных формах, между которыми реализуется динамическое равновесие. Два набора сигналов в спектрах соединений являются наиболее интенсивными, другие имеют относительно низкую интенсивность. Для соединения **3** зарегистрировано соотношение изомеров 60:40, для соединений **4** и **5** – 60:30, при этом наблюдаются сигналы как минимум от четырех изомерных форм (в суммарном количестве около 10%).

Необходимо отметить, что в спектрах соединений **3–5** протоны двух метильных групп изобензофуранового фрагмента проявляются в виде одного синглета с интенсивностью 6H в области 1.66–

Схема 1.



1.67 м. д., что свидетельствует о том, что исследуемые соединения в растворе присутствуют в виде плоских изомеров в енаминкетонной форме типа **3–5**. Ранее, в работах [26–28] сообщали, что спиропиран **1** и гидразоны на его основе существуют в циклической форме. В ЯМР спектрах этих соединений, в отличие от спектров **3–5**, метильные группы не являются магнитно эквивалентными и дают два синглетных сигнала интенсивностью 3Н каждый в диапазоне 1.40–1.50 и 1.60–1.65 м. д. Кроме того, наличие и форма дублетных сигналов от протонов группы $=\text{C}^9\text{H}-\text{NH}$ с J 13.2–13.7 Гц подтверждает существование изомеров **3–5** в енамино-кетонной форме. При этом, наибольшие изменения химических сдвигов среди изомеров наблюдаются для NH-протона ($\Delta = 0.02\text{--}0.03$ м. д.) и протона азометиновой $\text{CH}=\text{N}$ группы (-0.05 м. д.). Это также указывает на наличие в растворе *Z*- и *E*-конформерных форм вокруг экзоциклической связи $\text{C}^2=\text{C}^9$, которые стабилизированы внутримо-

лекулярной водородной связью между NH-группой и одной из двух оксогрупп (схема 1).

В спектрах ЯМР ^1H енаминокетонов **Z-3–5** NH-протоны зарегистрированы в области 11.8–11.9 м. д. с константой спин-спиновой взаимодействия $J_{\text{NH},\text{C}^9\text{H}}$ 13.3–14.0 Гц. Сигналы NH-протонов изомеров *E-3–5* немного сдвинуты в область сильного поля и проявляются при 11.4–11.5 м. д. с тем же значением константы.

Протоны C^9H -группы енаминного фрагмента в изомерах **Z-3–5** зарегистрированы в виде дублетов в области 8.72–8.78 м. д. с константой спин-спиновой взаимодействия $J_{\text{NH},\text{C}^9\text{H}}$ 13.2–13.8 Гц. Соответствующие сигналы изомеров *E-3–5* сдвинуты в сторону слабого поля и проявляются при 8.75–8.81 м. д. В то же время сигнал протона H^7 во фрагменте $=\text{C}^8\text{H}-\text{C}^7\text{H}=$ наблюдается для обоих изомерных енаминов *E-3–5* и *Z-3–5*. Сигналы протонов H^7 представляют собой дублеты дублетов (при

8.1 м. д. со значениями константы $J_{\text{H}^7\text{H}^8}$ 13.3–13.4 Гц; дальнейшее спин-спиновое взаимодействие с ядрами H^4 характеризуется значениями $J_{\text{H}^7\text{H}^4}$ 1.3–1.5 Гц). Протоны H^8 зарегистрированы в виде дублетов в диапазоне 6.83–6.88 м. д. за счет изомерии. Протоны H^5 циклогексадионного фрагмента наблюдаются в виде отдельных дублетов в диапазоне 7.90–7.98 м. д. Тогда как H^4 -протоны обнаружены в диапазоне 6.05–6.11 м. д. ($J_{\text{H}^5\text{H}^4}$ 9.9–10.2 Гц). Последний сигнал наблюдается в виде дублета дублетов из-за спин-спинового взаимодействия с ядром H^7 . Сигналы от ароматических протонов изобензофуранового фрагмента зарегистрированы в области 7.42–8.03 м. д. с небольшой разницей между соответствующими *Z*- и *E*-изомерами.

Для получения более точного представления об относительной стабильности возможных изомерных форм исследуемых соединений мы провели детальное исследование электронной структуры изомеров соединений **3–5** методом квантово-химического моделирования (DFT). Моделирование проводили в газовой фазе и в растворе ДМСО в рамках приближения непрерывно поляризуемой среды (PCM). Исследуемые соединения способны образовывать различные изомерные структуры, наиболее устойчивые из них представлены на схеме 2.

Для спироциклических форм (обозначенных как *s*-xH, где *x* = O или N) рассмотрен таутомерный 1,5-сигматропный сдвиг протона (*s*-ОН–бензойный и *s*-NH–хиноноидный изомер). В случае енаминокетонов помимо 1,5-сигматропного сдвига необходимо учитывать стереоконфигурации двойных связей $\text{C}=\text{C}$. Эти изомеры обозначаются как ууу-хН (*y* = *Z* или *E*), три первые буквы обозначают тип изомера по каждой из двойных связей, начиная с изобензофуранового фрагмента (в порядке $\text{C}^8=\text{C}^{1'}$, $\text{C}^6=\text{C}^7$ и $\text{C}^2=\text{C}^9$ соответственно), прототропный таутомер определяется после знака « $\leftrightarrow$ ». В случае бензоидных таутомеров связь $\text{C}^2=\text{C}^9$ становится одинарной, но водород ОН-группы смещен к соответствующему экзоциклическому атому кислорода ($\text{C}^1=\text{O}$ в *Z*- или $\text{C}^3=\text{O}$ в *E*-конформации), чтобы сохранить стабилизирующую внутримолекулярную водородную связь $\text{OH}\cdots\text{N}$. В описанных ранее обозначениях *Z*- и *E*-компонен-

ты раствора ДМСО относятся к типам ZEZ-NH и ZEE-NH соответственно.

Рассчитанные для газовой фазы (с поправкой на энергию нулевых колебаний, ZPE) и раствора ДМСО значения относительной стабильности изомерных форм соединений **3–5** приведены в табл. 2. Как с учетом, так и без учета эффектов сольватации предпочтительной оказывается енаминокетонная форма. Рассчитанная энергия дестабилизации спироизомеров значительно выше в растворе, чем в газовой фазе, за счет стабилизации более полярных енаминокетонов в полярном растворителе. Для спироизомеров в газовой фазе бензоидный таутомер (*s*-ОН) более стабилен, чем хиноноидный (*s*-NH), но в растворе ДМСО относительная стабильность обратная. В случае ароматических аминов как в газе, так и в ДМСО изомеры типа *s*-ОН более стабильны, чем *s*-NH [29].

Спироформы *s*-ОН и *s*-NH связаны 1,5-сигматропным сдвигом подвижного протона в бензопирановой части и представляют собой бензоидный и хиноидный таутомер бензопиранового фрагмента. В конформерах енамин-кетонов, в дополнение к миграции протона, возможна стереоизомерия (*Z,E*-типа) относительно трех двойных связей $\text{C}^8=\text{C}^{1'}$, $\text{C}^6=\text{C}^7$ и $\text{C}^2=\text{C}^9$. Поэтому обозначения имеют следующий вид: ууу-хН, где *y* = *Z* или *E*, что указывает на конформацию вокруг двойных связей в представленном выше порядке, после тире указано положение атома Н в бензопирановой части (*x* = N или O). Например, обозначение ZEZ-NH–показывает, что относительно связи $\text{C}^8=\text{C}^{1'}$ реализуется *Z*-конформация, относительно связи $\text{C}^6=\text{C}^7$ – *E*-конформация, а относительно связи $\text{C}^2=\text{C}^9$ – *Z*-конформация, протон связан с атомом азота аминогруппы.

В ИК спектрах твердых порошков соединений **3–5** отмечены полосы в области 3047–3065 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям N–H связи, смещенные в сторону более низких частот. Также зарегистрированы валентные колебания $\text{C}=\text{O}$ в области 1640–1645 см^{-1} .

Строение соединения **3** было доказано методом РСА. Монокристаллические образцы соединения **3** были получены путем медленного упаривания метанольного раствора и использованы для рентгеноструктурного исследования. Енамин-кетонная

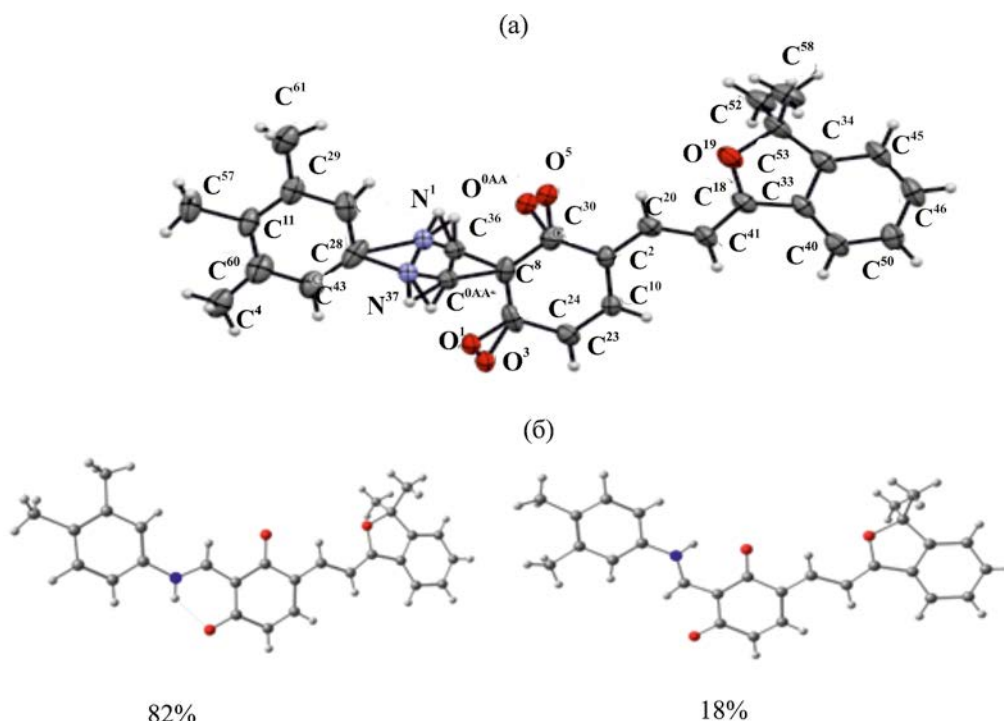


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3** в кристалле (а) и строение молекул с заселенностями 82 и 18% (б).

изомерная форма наблюдается и в случае кристаллов соединения **3**, однако кристаллическое строение этого соединения оказалось необычным. Молекулярная структура показана на рис. 1. Детали дифракционного эксперимента и определения структуры показаны в табл. S1 (см. Дополнительные материалы).

По полученным данным, в кристалле наблюдается структурная разупорядоченность с соотношением заселенностей 82:18, связанная с сосу-

ществованием в кристаллической решетке двух конформеров енамин-кетонной формы – ZEE-NH (заселенность 82%) и ZEZ-NH (заселенность 18%). Необычным является как характер разупорядоченности, определяемый сосуществованием двух различных конформеров в кристаллической решетке, так и большая стабилизация конформера типа ZEE-NH относительно ZEZ-NH.

В электронных спектрах соединений **3–5** в растворе ацетонитрила (рис. 2) присутствуют интен-

Таблица 2. Значение рассчитанной относительной стабильности (ккал/моль) изомерных форм соединений **3–5** (E+ZPE и PCM – относительные стабильности, рассчитанные из полной энергии)

Изомер	3		4		5	
	газ	ДМСО	газ	ДМСО	газ	ДМСО
s-NH	7.66	9.67	10.47	12.67	7.74	9.74
s-OH	5.08	9.80	4.14	8.32	4.93	9.70
ZEZ	0.88	0.00	0.61	0.00	0.83	0.00
ZEE	0.94	0.30	0.87	0.27	0.95	0.32
ZZE	0.00	0.68	0.03	0.62	0.00	0.68
ZZZ	0.49	0.50	0.00	0.36	0.44	0.51

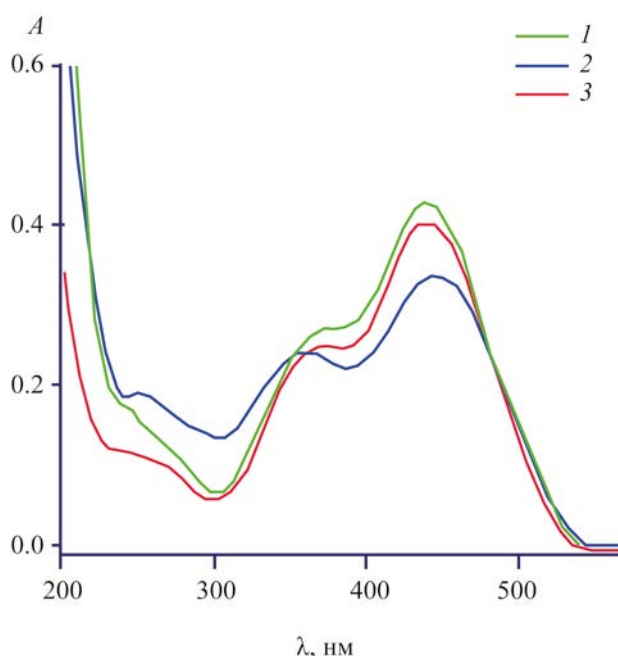


Рис. 2. Электронные спектры поглощения соединений 3–5 (1–3) в ацетонитриле (c 1.0×10^{-5} М.).

сивные широкие несимметричные полосы поглощения в области 350–550 нм, что характерно для электронных $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов в изомерных формах енаминокетона. Растворы соединений имеют темно-красный цвет. Влияние заместителя R на положение максимумов полос поглощения незначительно и обнаруживается при 430 нм для соединений 3–5.

Активность соединений 3 и 4 оценивали *in vitro* в отношении четырех типичных клеточных линий человека, гепатоцеллюлярную карциному (Hep-G2), карциному молочной железы (MCF-7) рака легких (A549), и карциномы (KB). Результаты представлены в табл. 3. В качестве эталона использовали эллиптицин.

Представленные в табл. 3 значения IC_{50} свидетельствуют о том, что протестированные соединения показали умеренную активность в отношении всех протестированных линий раковых клеток. При этом соединение 3 обладало наибольшей активностью со значениями IC_{50} 20.46 (Hep-G2), 61.39 (MCF-7), 20.29 (A549), и 13.38 мкМ. (KB). Соединение 4 было менее активным, чем производное 3.

Антиоксидантную активность оценивали с использованием 1,1-дифенил-2-пикрилгидразида (DPPH). Результаты представлены в табл. S2 (см. Дополнительные материалы). Согласно полученным данным, антиоксидантная активность у соединений 3–4 отсутствует.

Основываясь на данных *in vitro* исследований для детального изучения и прогнозирования цитотоксической активности енаминокетонов 3–5 на основе 7-гидрокси-3',3'-диметил-3'-H-спиро[хромен-2,1'-изобензофуран]-8-карбальдегида, проведено молекулярное моделирование их противораковой активности методами докинга и ADMET (адсорбция, распределение, метаболизм, экскре-

Таблица 3. Цитотоксическая активность соединений 3 и 4

Соединение	с, мкг/мл	Ингибирование клеток, %			
		Hep-G2	MCF-7	A549	KB
3	128	95	84	89	100
	32	88	35	70	95
	8	9	0	29	37
	2	0	0	20	28
	IC_{50}	20.46 ± 0.64	61.39 ± 2.03	20.29 ± 0.67	13.38 ± 0.43
4	128	51	0	70	73
	32	0	0	46	57
	8	0	0	32	28
	2	0	0	27	10
	IC_{50}	126.11 ± 0.50	>128	48.0 ± 1.65	26.21 ± 0.81
Эллиптицин	IC_{50}	0.45 ± 0.04	0.46 ± 0.03	0.41 ± 0.02	0.21 ± 0.01

Таблица 4. Результаты молекулярного докинга между биологической мишенью 4G0V и лигандами 3–5

Лиганд	R	GlideScore, ккал/моль
3	3,4-CH ₃ Ph	–4.592
4	2,3-ClPh	–3.666
5	4-CH ₃ Ph	–3.263
Эллиптицин	–	–7.904

ция, токсичность). В качестве стандарта в *in vitro* исследованиях был использован противораковый препарат эллиптицин проявляющий высокую цитотоксичность к раковым клеткам типов Нер-G2 и КВ. Активность эллиптицина проявляется в отношении топоизомеразы II бета связанной с ДНК раковой клетки, что влечет за собой изменение топологических форм спиралей. Молекулярное моделирование было проведено для оценки комплементарности лигандов 3–5 с активным центром белка TOP2B топоизомеразы II в комплексе с ее ингибитором митоксантроном (PDB: код 4G0V).

Результаты молекулярного докинга представлены в табл. 4.

Обнаружено, что наилучшим сродством к месту связывания обладает лиганд 3 со значением оценочной функции Glide Score –4.592 ккал/моль. Взаимодействия лиганд–белок показаны на рис. 3. Исходный эллиптицин связывается с аминокислотными остатками ARG 503 (π-катионное взаимодействие, цепь A), DG 13, DC 8 и DT 9 (π–π-взаимодействия цепи F, C и D). Лиганд 3 имеет аналогичные взаимодействия с ключевыми остатками ARG 503, DG 13 и DT 9. В то же время соединения 4, 5 образуют связи с остатками DC 8 и DT 9 (рис. S4, S5, см. Дополнительные материалы).

Для оценки лекарственного подобия синтезированных соединений 3–5 было проведено исследование *in silico* ADMET (абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность). Прогнозы были выполнены с использованием онлайн-программного обеспечения PreADMET (для Caco2, HIA) и SwissADME (для TPSA, n-ROTB, LogP, нарушений правил Липински и Вебера). Как

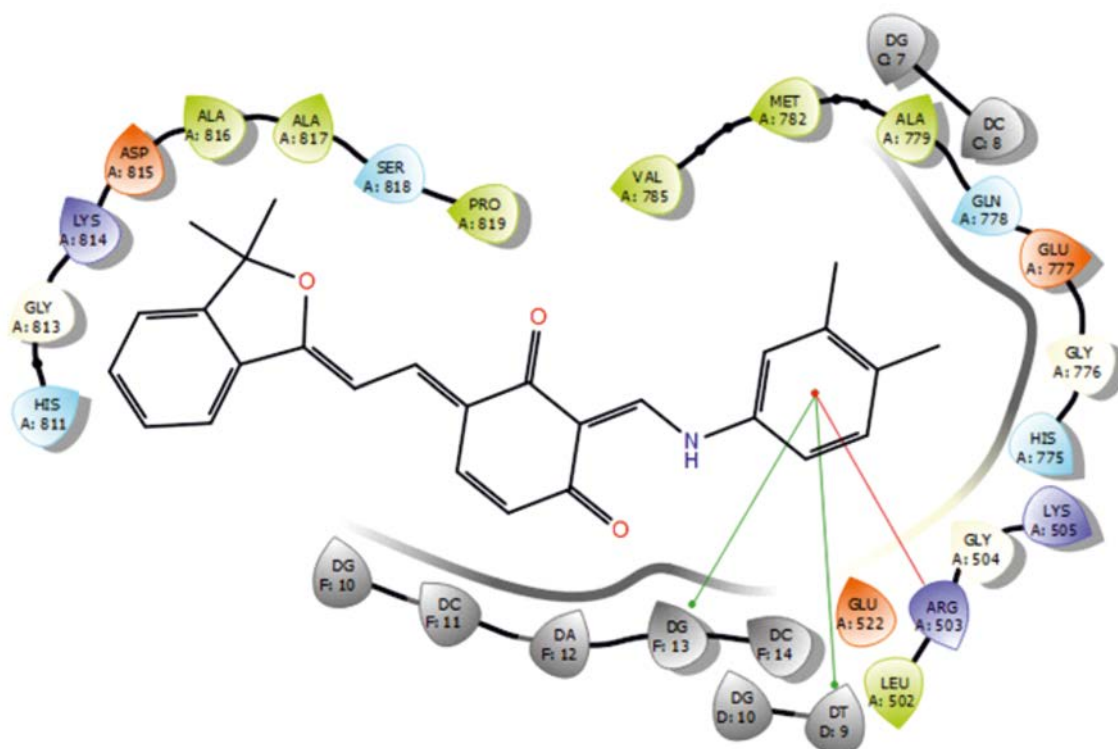

Рис. 3. Межмолекулярные взаимодействия аминокислотных остатков с лигандом 3 в активном кармане топоизомеразы II бета в комплексе с ДНК (4G0V).

Таблица 5. Физико-химические свойства, липофильность и лекарственное подобие соединений **3–5**

Лиганд	MW ^a	TPSA ^b	LogP ^b	Caco2 ^c	% HIA ^d
3	411.49	55.40	4.80	54.75	96.78
4	452.33	55.40	5.20	37.62	97.20
5	397.47	55.40	4.39	55.17	96.70

^a MW – молекулярная масса, Да (<500).^b TPSA – площадь топологической полярной поверхности, Å².^c LogP – логарифм коэффициента разделения соединения между *n*-октанолом и водой.^d Caco-2 – проницаемость клеток, нм/с: <4 – низкий, 4–70 – средний, >70 – высокий.^e HIA – всасывание в кишечнике человека: 0–20 – плохое, 20–70 – умеренное, 70–100 – хорошее).

видно из табл. 5 нарушения правила Липински отсутствуют, поскольку для соединений **3–5** молекулярная масса не превышает пороговой отметки 500. Противоречия с правилами Вебера также отсутствовали, так как количество подвижных связей не превышало порогового значения $n\text{-ROTb} \leq 10$. Площадь топологической полярной поверхности, обеспечивающая хорошую биодоступность синтезируемых соединений, составила 55.40 Å². Кроме того, лиганды **3–5** обладали умеренной проницаемостью клеток при значениях Caco2 в диапазоне 37.62–55.17 нм/с и показали хороший процент всасывания в кишечнике (HIA 96.70–97.20%).

Таким образом, полученные производные спиропирана с ароматическими аминами существуют в форме термодинамически стабильных енаминетоннов как в твердом состоянии, так и в растворе ДМСО. Стабилизация происходит за счет таутомерного 1,5-сигнатурного переноса атома водорода 7-гидроксильной группы на азометиновый азот. Согласно результатам, DFT-расчета, спироциклические изомеры значительно дестабилизированы (на 10–12 ккал/моль). В растворе ДМСО при температуре окружающей среды наблюдаются *E*- и *Z*-изомеры по отношению к экзоциклической двойной связи C=C–N (для которых *Z*-изомер является основным компонентом для всех производных).

Для ряда синтезированных соединений оценивали цитотоксическую активность *in vitro* в отношении четырех типичных клеточных линий человека, включая гепатоцеллюлярную карциному (Hep-G2), карциному молочной железы (MCF-7), рака легких (A549), и карциномы (KB). Соединения проявляли умеренную активность

в отношении этих клеточных линий. Однако для исследованных соединений не наблюдалось антиоксидантной активности. Молекулярное моделирование полученных соединений показывает, что биологическая активность и проникающая способность определяются наличием плоского енаминокетонного фрагмента и алифатическими заместителями. Таким образом, чтобы добиться усиления противораковой активности полученных соединений необходима функционализация исходного спиропирана длинноцепочечными алифатическими аминами, что приведет к увеличению числа связывающих аминокислотных остатков с лигандами и снижению численных значений оценочной функции Glide Score.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

7-Гидрокси-3',3'-диметил-3'*H*-спиро[хромен-2,1'-изобензофуран]-8-карбальдегид **1** синтезировали по известной методике [21]. 3,4-Диметиланилин, 2,3-дихлоранилин, *n*-толуидин (Merck) были использованы без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на спектрометре Varian UNITY-300 300 МГц в растворе ДМСО-*d*₆ при температуре окружающей среды. Инфракрасные спектры твердых образцов регистрировали на приборе Varian 3100-FTIR Excalibur в диапазоне 4000–400 см^{–1} в режиме НПВО. Электронные спектры регистрировали в растворе ацетонитрила на спектрофотометре Varian Cary 5000 в диапазоне 200–800 нм. Микроанализ на C, H и N проводили с помощью прибора PerkinElmer 240C Analyzer.

Общая методика синтеза соединений 3–5. Горячий раствор 1.2 ммоль соответствующего ами-

на в 5 мл этанола добавляли к горячему раствору спиропирана **1** (1.2 ммоль) в 5 мл этанола. Сразу после добавления раствор приобретал темно-красный цвет. Реакционную смесь кипятили в течение 3 мин. После охлаждения образовывался красный осадок, который отфильтровывали и перекристаллизовывали из хлористого метилена. Полученные соединения представляют собой ярко-красные аморфные твердые вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей.

6-{2-[3,3-Диметилизобензофуран-1(3H)-илиден]этилиден}-2-[(3,4-диметилфенил)амино]-метиленициклогекс-4-ен-1,3-дион (3). Выход 55%, красный порошок, т. пл. 170°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 463, 652, 763, 994, 1092, 1199, 1294, 1439, 1566, 1646 (C=O), 2857, 2920, 2974 (CH), 3045 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): основной компонент (60%), 1.66 с (6H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃Ph), 2.26 с (3H, CH₃Ph), 6.08 д. д (1H, H⁴, ³*J*_{HH} 10.1, 1.5 Гц), 6.85 д (1H, H⁸, ³*J*_{HH} 13.2 Гц), 7.21 т (2H, H^{2''}, H^{6''}, ³*J*_{HH} 1.7 Гц), 7.27–7.41 м (1H, H^{5''}), 7.39–7.72 м (3H, H^{6'}, H^{7'}, H^{5'}), 7.86–7.97 м (1H, H⁵), 7.97–8.06 м (1H, H^{8'}), 8.06–8.19 м (1H, H⁷), 8.66 д (1H, H⁹, ³*J*_{HH} 13.3 Гц), 13.63 д (1H, NH, ³*J*_{HH} 13.3 Гц); минорный компонент (40%), 1.66 с (6H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃Ph), 2.26 с (3H, CH₃Ph), 6.07 д. д (1H, H⁴, ³*J*_{HH} 10.1, 1.6 Гц), 6.82 д (1H, H⁸, ³*J*_{HH} 13.2 Гц), 7.21 т (2H, H^{2''}, H^{6''}, ³*J*_{HH} 1.7 Гц), 7.27–7.41 м (1H, H^{5''}), 7.39–7.72 м (3H, H^{6'}, H^{7'}, H^{5'}), 7.86–7.97 м (1H, H⁵), 7.97–8.06 м (1H, H^{8'}), 8.06–8.19 м (1H, H⁷), 8.69 д (1H, H⁹, ³*J*_{HH} 13.5 Гц), 13.26 д (1H, NH, ³*J*_{HH} 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: основной компонент, 19.32 (3-CH₃Ph), 19.86 (4-CH₃Ph), 27.81 (2CH₃), 92.32 (C^{3'}), 93.87 (C⁸), 110.10 (C²), 116.17 (C^{6''}), 119.53 (C^{5''}), 121.80 (C^{5'}), 122.88 (C^{8'}), 123.26 (C⁴), 123.61 (C⁶), 129.33 (C^{7'}), 131.19 (C^{2''}), 131.51 (C^{9'}), 132.33 (C^{6'}), 135.02 (C^{1''}), 136.28 (C⁵), 136.66 (C^{4''}), 137.73 (C⁷), 138.66 (C^{3''}), 150.69 (C^{4'}), 151.18 (C⁹), 166.09 (C^{1'}), 184.65 (C³), 184.67 (C¹); минорный компонент, 19.32 (3-CH₃Ph), 19.83 (4-CH₃Ph), 27.81 (2CH₃), 92.44 (C^{3'}), 93.87 (C⁸), 109.82 (C²), 116.09 (C^{6''}), 119.71 (C^{5''}), 121.80 (C^{5'}), 122.88 (C^{8'}), 123.26 (C⁴), 123.91 (C⁶), 129.33 (C^{7'}), 131.19 (C^{2''}), 131.51 (C^{9'}), 132.33 (C^{6'}), 134.94 (C^{1''}), 136.28 (C⁵), 136.71 (C^{4''}), 138.13 (C⁷), 138.61 (C^{3''}), 150.62 (C^{4'}), 151.27 (C⁹), 165.98 (C^{1'}), 182.06 (C³), 188.10 (C¹). Найдено, %: C 78.75; H 6.02; N 3.22; O 11.55. C₂₇H₂₅NO₃. Вычислено, %: C 78.81; H 6.12; N 3.40; O 11.66.

2-[(2,3-Дихлорфенил)амино]метилени-6-{2-[3,3-диметилизобензофуран-1(3H)-илиден]этилиден}циклогекс-4-ен-1,3-дион (4). Выход 40.5%, красный порошок, т. пл. 168.5°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 443, 629, 939, 997, 1092, 1262, 1325, 1398, 1441, 1556, 862 (C-Cl), 1640 (C=O), 2866, 2926, 2979 (CH), 3074 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): основной компонент (60%), 1.67 с (6H, CH₃), 6.12 д (1H, H⁴, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 6.89 д (1H, H⁸, ³*J*_{HH} 13.3 Гц), 7.42–7.71 м (6H, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}), 7.88–7.99 м (1H, H⁵), 8.04 д (1H, H^{8'}, ³*J*_{HH} 7.6 Гц), 8.07–8.26 м (1H, H⁷), 8.77 д (1H, H⁹, ³*J*_{HH} 12.2 Гц), 14.08 д (1H, NH, ³*J*_{HH} 12.4 Гц); минорный компонент (30%), 1.67 с (6H, CH₃), 6.12 д (1H, H⁴, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 6.80–6.99 м (1H, H⁸), 7.71–7.42 м (6H, H^{4''}, H^{5''}, H^{6''}, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}), 7.88–7.99 м (1H, H⁵), 8.04 д (1H, H^{8'}, ³*J*_{HH} 7.6 Гц), 8.07–8.26 м (1H, H⁷), 8.79 д (1H, H⁹, ³*J*_{HH} 12.4 Гц), 13.79 д (1H, NH, ³*J*_{HH} 12.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: основной компонент, 27.76 (2CH₃), 92.71 (C^{3'}), 93.97 (C⁸), 111.34 (C²), 111.91 (C^{6''}), 121.83 (C^{8'}), 122.08 (C⁶), 123.06 (C^{2''}), 123.46 (C^{4''}), 123.73 (C⁴), 129.75 (C^{7'}), 131.42 (C^{5''}), 133.00 (C^{3''}), 137.15 (C⁵), 138.11 (C^{1''}), 138.51 (C⁷), 150.88 (C^{4'}), 151.21 (C⁹), 166.82 (C^{1'}), 184.70 (C¹), 185.42 (C³); минорный компонент, 27.76 (2CH₃), 92.71 (C^{3'}), 93.97 (C⁸), 111.34 (C²), 111.91 (C^{6''}), 122.08 (C⁶), 123.31 (C^{5'}), 121.83 (C^{8'}), 123.06 (C^{2''}), 123.46 (C^{4''}), 123.73 (C⁴), 129.39 (C^{7'}), 132.56 (C^{9'}), 131.42 (C^{5''}), 132.56 (C^{6'}), 133.00 (C^{3''}), 137.15 (C⁵), 138.11 (C^{1''}), 139.04 (C⁷), 150.78 (C^{4'}), 151.21 (C⁹), 166.82 (C^{1'}), 182.19 (C¹), 188.75 (C³). Найдено, %: C 66.18; H 4.15; Cl 15.10 N 3.21; O 10.49. C₂₅H₁₉Cl₂NO₃. Вычислено, %: C 66.38; H 4.23; Cl 15.68; N 3.10; O 10.61.

6-{2-[3,3-Диметилизобензофуран-1(3H)-илиден]этилиден}-2-[(*n*-толиламино)метиленициклогекс-4-ен-1,3-дион (5). Выход 51.0 %, красный порошок, т. пл. 190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 430, 638, 928, 951, 1093, 1178, 1249, 1324, 1404, 1536, 1649 (C=O), 2919, 2971 (CH), 3047 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): основной компонент (60%), 1.66 с (6H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃Ph), 6.08 д (1H, H⁴, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 6.86 д (1H, H⁸, ³*J*_{HH} 13.2 Гц), 7.20–7.32 м (2H, H^{3''}, H^{5''}), 7.3–7.47 м (2H, H^{2''}, H^{6''}), 7.48–7.70 м (3H, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}), 7.92 д (1H, H⁵, ³*J*_{HH} 10.1 Гц), 8.02 д (1H, H^{8'}, ³*J*_{HH} 6.6 Гц), 8.12 д (1H, H⁷, ³*J*_{HH} 13.2 Гц), 8.66 д (1H, H⁹, ³*J*_{HH} 13.3 Гц), 13.62 д (1H, NH, ³*J*_{HH} 13.3 Гц); ми-

норный компонент (30%), 1.66 с (6H, CH₃), 2.31 с (3H, CH₃Ph), 6.08 д (1H, H⁴, ³J_{HH} 10.1 Гц), 6.86 д (1H, H⁸, ³J_{HH} 13.2 Гц), 7.20–7.32 м (2H, H^{3'}, H^{5'}), 7.31–7.47 м (2H, H^{2''}, H^{6''}), 7.48–7.70 м (3H, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}), 7.92 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 10.1 Гц), 8.02 д (1H, H^{8'}, ³J_{HH} 6.6 Гц), 8.12 д (1H, H⁷, ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.68 д (1H, H⁹, ³J_{HH} 13.4 Гц), 13.24 д (1H, NH, ³J_{HH} 13.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м. д.: основной компонент, 20.95 (2CH₃), 27.81 (CH₃Ph), 92.34 (C³), 93.88 (C⁸), 109.86 (C²), 118.75 (C^{2'} C^{6''}), 121.81 (C^{5'}), 122.89 (C^{8'}), 123.55 (C⁴), 123.87 (C^{4'}), 129.34 (C^{7'}), 130.82 (C^{3''}, C^{5''}), 131.51 (C⁶), 132.34 (C^{6'}), 136.04 (C^{4''}), 136.14 (C^{1''}), 136.97 (C⁵), 137.75 (C⁷), 150.69 (C^{9'}), 151.32 (C⁹), 166.12 (C^{1'}), 184.66 (C³), 184.67 (C¹); минорный компонент, 20.95 (2CH₃), 27.81 (CH₃Ph), 92.44 (C^{3'}), 93.88 (C⁸), 110.14 (C²), 118.83 (C^{2''} C^{6''}), 121.81 (C^{5'}), 122.89 (C^{8'}), 123.55 (C⁴), 123.87 (C^{4'}), 129.34 (C^{7'}), 130.77 (C^{3''}, C^{5''}), 131.56 (C⁶), 132.34 (C^{6'}), 136.56 (C^{4''}), 136.63 (C^{1''}), 136.97 (C⁵), 137.35 (C⁷), 150.63 (C^{9'}), 151.42 (C⁹), 166.01 (C^{1'}), 182.08 (C³), 188.08 (C¹). Найдено, %: C 78.43; H 5.72; N 3.14; O 12.45. C₂₆H₂₃NO₃. Вычислено, %: C 78.43; H 5.72; N 3.14; O 12.45.

Рентгеноструктурный анализ. Результаты монокристаллической рентгеновской дифракции получены на дифрактометре Belok/XSA [30, 31] (Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт») с использованием детектора Rayonix SX165 CCD. Два набора данных для двух разных ориентаций кристалла были собраны с использованием диапазона колебаний 1.0° и φ-режима сканирования. Полученные данные были проиндексированы и интегрированы с использованием программного обеспечения XDS, а затем масштабированы и скорректированы для поглощения с помощью программы XSCALE [32] (табл. S3, см. Дополнительные материалы). Структура определена прямыми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F² в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристаллическая структура была решена и уточнена с помощью программного пакета GUI Olex2, основанного на оригинальном алгоритме Дж.М. Шелдрика [33, 34]. Анализ кристаллографических данных выполнен с помощью программы PLATON [35].

Квантово-химические расчеты. Квантово-химическое моделирование исследуемых соедине-

ний было выполнено в рамках теории функционала плотности (DFT). Для всех расчетов использовалась программа Gaussian'09 [36]. Использовали гибридный обменно-корреляционный функционал B3LYP [37] и валентно-расщепленный базис, дополненный поляризационными и диффузными функциями на всех атомах 6-311++G(d,p). Атомные координаты всех изомеров были оптимизированы без каких-либо ограничений по симметрии. Стационарные точки на поверхности потенциальной энергии характеризовали расчетом частот нормальных колебаний. Влияние растворителя учитывалось в рамках приближения непрерывно поляризуемой среды (PCM) со стандартными параметрами растворителя [38].

Анализ цитотоксичности. Цитотоксическую активность определяли на основе метода МТТ [39–41]. Четыре линии раковых клеток высевали с плотностью 1×10⁴ клеток на мл в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение 72 ч. Пробы с концентрациями 128, 32, 8 и 2 мкг/мл добавляли и инкубировали в течение 72 ч. После в каждую лунку добавляли по 10 мкл раствора МТТ (5 мг/мл). Планшеты инкубировали в течение 4 ч, после чего образовавшиеся пурпурные кристаллы формазана растворяли в ДМСО 100%. Оптическую плотность (OD) рассчитывали с помощью спектрофотометрическим микропланшет BioTek при тестовой длине волны 540 нм. Процент ингибирования раковых клеток (%) определяли по формуле (1).

$$\text{Клеточное ингибирование} = \frac{OD_0 - OD_{\text{образец}}}{OD_0 - OD_{\text{ДМСО}}} \times 100, \quad (1)$$

где OD₀ – поглощение клеток без образца, OD_{ДМСО} – поглощение отрицательного контроля ДМСО, OD_{образец} – поглощение образца после реакции.

Эксперименты были проведен в трех повторностях, значения IC₅₀ были получены с помощью нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения Rawdata.

In vitro DPPH анализ. Анализ DPPH является одним из наиболее популярных методов измерения антиоксидантной активности [42–44]. Антиоксидантная активность была продемонстрирована

снижением интенсивности поглощения свободных радикалов DPPH, что определялось фотометрически при λ 517 нм. Процентное содержание свободных радикалов (SC%) в исследуемом образце рассчитывали по формуле (2).

$$SC = \frac{OD_{DPPH \text{ раствор}} - OD_{\text{образец}}}{OD_{DPPH \text{ раствор}}} \times 100, \quad (2)$$

где OD – оптическая плотность.

Значение EC₅₀ рассчитывали в соответствии с корреляцией между значением SC и различными концентрациями образца. В качестве контрольного образца для сравнения использовали кверцетин.

Молекулярное моделирование. Кристаллическая структура белка топоизомеразы II бета в комплексе с митоксантроном (код: 4G0V) была взята из открытой электронной библиотеки Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/experimental/4G0V>). Полученная структура была оптимизирована с помощью мастера приготовления белка Maestro 11.5 (Maestro, v. 11.5: Schrödinger, LLC, США). Порядки связей, координаты комплекса белок-лиганд были восстановлены, молекулы воды и ионы магния были удалены. В ходе оптимизации использовалось силовое поле OPLS_2005. Структуры лигандов были получены с использованием 2D Sketcher и сохранены в 3D формате. Далее соединения были подготовлены с помощью LigPrep 3.6 с использованием силового поля OPLS_2005. При приготовлении использовалась методика Epik v.4.3. Затем, используя модуль MacroModel 12.2 лиганды были оптимизированы в силовом поле MMFFs. В качестве растворителя была выбрана вода. Остальные настройки выбраны по умолчанию. После чего, модулем Generate Grid Generation в Glide был сгенерирован размер ячейки 10x10x10 Å в месте связывания митоксантрона с активным центром белка и осуществлен процесс стыковки протоколом дополнительной точности (XP).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Нгуен Тхи Суен, <https://orcid.org/0000-0003-3195-7561>

Буланов Антоний Олегович, <https://orcid.org/0000-0002-5499-7454>

Чан Дай Лам, <https://orcid.org/0000-0003-1364-8001>

Бу Хоанг Динь, <https://orcid.org/0000-0002-2112-6732>

Зыонг Банг Нгиа, <https://orcid.org/0000-0003-3385-3125>

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

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Вьетнамской академии наук и технологий (проект № 21-53-54007, код темы QTRU01.08/21-22) с использованием оборудования Объединенного ресурсного центра «Молекулярная спектроскопия» и Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления» Южного федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23050037 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Guglielmetti R.* Photochromism: molecules and systems. Amsterdam: Elsevier, 1990. doi 10.1016/B978-0-444-51322-9.X5000-3
2. *Bouas-Laurent H., Durr H.* // Pure Appl. Chem. 2001. Vol. 73. N 4. P. 639. doi 10.1351/pac200173040639
3. *Tian H., Zhang J.* Photochromic Materials: Preparation, Properties and Applications. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2016.
4. *Bertelson R.C.* In: Organic Photochromic and Thermochromic Compounds. Topics in Applied Chemistry / Eds J.C. Crano, R.J. Guglielmetti. Boston: Springer, 2002. P. 11. https://doi.org/10.1007/0-306-46911-1_2
5. *Minkin V.I.* // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. P. 2751. doi 10.1021/cr020088u

6. Klajn R. // Chem. Soc. Rev. 2014. Vol. 43. P. 148. doi 10.1039/c3cs60181a
7. Barachevsky V.A. // Rev. J. Chem. 2017. Vol. 7. P. 334. doi 10.1134/S2079978017030013
8. Aiken S., Edgar R.J.L., Gabbutt C.D., Heron B.M., Hobson P.A. // Dyes and Pigments. 2018. Vol. 149. P. 92. doi 10.1016/j.dyepig.2017. 09.057
9. Барачевский В.А., Валова Т.М., Атабекян Л.С., Любимов А.В. // Химия высоких энергий. 2017. Т. 51. № 6. С. 436; Barachevsky V.A., Valova T.M., Atabekyan L.S., Lubimov A.-V. // High Energy Chem. 2017. Vol. 51. N 6. P. 415. doi 10.7868/S0023119717060023
10. Барачевский В.А., Валова Т.М. // Оптика и спектр. 2017. Т. 123. № 3. С. 377; Barachevsky V.A., Valova T.M. // Opt. Spectr. 2017. Vol. 123. N 3. P. 404. doi 10.1134/S0030400X17090065
11. Барачевский В.-А. // Рос. хим. ж. 2021. Т. 65. № 3. С. 6.
12. Vigato P.A., Tamburini S. // Coord. Chem. Rev. 2004. Vol. 248. P.1717. doi 10.1016/j.cct.2003.09.003
13. Keum S.R., Ahn S.M., Lee S.H. // Dyes and Pigm. 2004. Vol. 60. N 1. P. 55. doi 10.1016/S0143-7208(03)00138-4
14. Keum S.R. // Dyes and Pigm. 2004. Vol. 60. N 2. P. 147. doi 10.1016/j.dyepig.2003.07.006
15. Nakao R., Horii T., Kushino Y., Shimaoka K., Abe Y. // Dyes and Pigm. 2002. Vol. 52. N 2. P. 95. doi 10.1016/S0143-7208(01)00093-6
16. Keum S.R., Ahn S.M., Roh S.J., Ma S.Y. // Dyes and Pigm. 2010. Vol. 86. N 1. P. 74. doi 10.1016/j.dyepig.2009.12.002
17. O'Bryan G., Wong B.M., McElhanon J.R. // Appl. Mater. Interfaces. 2010. Vol. 2. N 6. P. 1594. https://doi.org/10.1021/am100050v
18. Sennett K.A., Lindner B.K., Kaur N., Fetner S.M., Stitzel S.E. // Dyes and Pigm. 2013. Vol. 98. N 3. P. 437. doi 10.1016/j.dyepig.2013.03.010
19. Del Canto, E., Flavin K., Natali M., Perova T., Giordani S. // Carbon. 2010. Vol. 48. N 10. P. 2815. doi 10.1016/j.carbon.2010.04.012
20. Liao B., Long P., He B., Yi S., Ou B., Shen S., Chen J. // J. Mater. Chem. (C). 2013. Vol. 1. N 23. P. 3716. doi 10.1039/C3TC00906H
21. Bulanov A.O., Shcherbakov I.N., Tupolova Y.P., Popov L.D., Lukov V.V., Kogan V.A., Belikov P.A. // Acta Crystallogr. (C). 2009. Vol. 65. P. o618. doi 10.1107/S0108270109044771
22. Bulanov A.O., Shcherbakov I.N., Popov L.D., Shasheva E.Y., Belikov P.A., Starikova Z.A. // Acta Crystallogr. (C). 2011. Vol. 67. P. o85. doi 10.1107/S0108270111002836
23. Попов Л.Д., Щербakov И.А., Буланов А.О., Шашева Е.Ю., Ткаченко Ю.Н., Кобелева О.И., Валова Т.М., Барачевский В.А. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 8. С.1362; Popov L.D., Shcherbakov I.A., Bulanov A.O., Shasheva E.Y., Tkachenko, Y.N., Kobleva O.I., Vyalova T.M., Barachevskii V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2012 Vol. 82. P. 1432. doi 10.1134/S1070363212080166
24. Попов Л.Д., Буланов А.О., Распопова Е.А., Морозов А.Н., Щербakov И.Н., Кобелева О.И., Валова Т.М., Барачевский В.А. // ЖОХ. 2013. Т. 83. № 6. С. 980; Popov L.D., Bulanov A.O., Raspopova E.A., Morozov A.N., Scherbakov I.N., Kobleva O.I., Valova T.M., Barachevskii V.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. P. 1111. doi 10.1134/S1070363213060182
25. Shcherbakov I.N., Bulanov A.O., Revinskii Y.V., Popov L.D. // Struct. Chem. 2019. Vol. 30. P. 1381. doi 10.1007/s11224-019-01295-z
26. Lazarenko V.A., Dorovatovskii P.V., Zubavichus Y.V., Burlov A.S., Koshchlenko Y.V., Vlasenko V.G., Khrustalev V.N. // Crystals. 2017. Vol. 7. P. 325. doi 10.3390/cryst7110325
27. Svetogorov R.D., Dorovatovskii P.V., Lazarenko V.A. // Cryst. Res. Technol. 2020. Vol. 55. P. 1900184. doi 10.1002/crat.201900184
28. Kabsch W. // Acta Crystallogr. (D). 2010. Vol. 66. P. 125. doi 10.1107/S0907444909047337
29. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Crystallogr. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
30. Sheldrick, G. // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
31. Sheldrick, G. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
32. Spek A. // J. Appl. Crystallogr. 2003. Vol. 36. P. 7. doi 10.1107/S0021889802022112
33. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani V.B.G., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda O.K.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.
34. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. P. 5648. doi 10.1063/1.464913

35. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
36. Andersson M.P., Uvdal P. // J. Phys. Chem. (A). 2005. Vol. 109. P. 2937. doi 10.1021/jp045733a
37. Bauernschmitt R., Ahlrichs R. // Chem. Phys. Lett. 1996. Vol. 256. P. 454. doi 10.1016/0009-2614(96)00440-X
38. Casida M.E., Jamorski C., Casida K.C., Salahub D.R. // J. Chem. Phys. 1998. Vol. 108. P. 4439. doi 10.1063/1.475855
39. Mosmann T. // J. Immunolog. Methods. 1983. Vol. 65. P. 55. doi 10.1016/0022-1759(83)90303-4
40. Scudiero D.A., Shoemaker R.H., Kenneth D.P., Monks A., Tierney S., Nofziger T.H., Currens M.J., Seniff D., Boyd M.R. // Cancer Res. 1988. Vol. 48. P. 4827.
41. Malacrida A., Cavalloro V., Martino E., Cassetti A., Nicolini G., Rigolio R., Miloso M. // Molecules. 2019. Vol. 24. doi 10.3390/molecules24132500
42. Burits M., Bucar F. // Phytother. Res. 2000. Vol. 14. P. 323. doi 10.1002/1099-1573(200008)14:5<323:aid-ptr621>3.0.co;2-q
43. Chen Z., Bertin R., Frolidi G. // Food Chem. 2013. Vol. 138. P. 414. doi 10.1016/j.foodchem.2012.11.001
44. Cuendet M., Hostettmann K., Potterat O., Dyatmiko W. // Helv. Chim. Acta. 1997. Vol. 80. P. 1144. doi 10.1002/HLCA.19970800411

Enaminoketones – Functional Derivatives Based on 7-Hydroxy-3',3'-dimethyl-3'H-spiro[chromen-2,1'-isobenzofuran]-8-carbaldehyde with Aromatic Amines. Physicochemical Studies and Biological Activity

X. T. Nguyen^{a,b}, A. A. Zantman^a, A. O. Bulanov^{a,*}, T. T. T. Nguyen^c, L. D. Tran^c, H. D. Vu^d, B. N. Duong^{c,e}, V. A. Lazarenko^f, and I. N. Shcherbakov^a

^a Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344019 Russia

^b Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, 100000 Vietnam

^c Institute for Tropical Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, 100000 Vietnam

^d Hanoi University of Science and Technology, Hanoi, 100000 Vietnam

^e Office of the State Council for Professorship, Ministry of Education and Training, Hanoi, 100000 Vietnam

^f National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

*e-mail: aobulanov@srfedu.ru

Received March 10, 2023; revised March 10, 2023; accepted April 17, 2023

This research focuses on studying derivatives of 2-oxaindane spiropyran by its condensation with aromatic amines. The results showed that all the synthesized compounds are enaminoketones form in both solution and solid state. This is explained by the fact that during the formation of Schiff bases, the proton of the 7-hydroxyl group of the benzopyran part migrates to the azomethine nitrogen, which leads to the transition of the cyclic form of spiropyran into the corresponding enaminoketone. In the DMSO solution, the enaminoketones dynamic equilibrium of the *E,Z*-isomeric forms were observed. The structure of enaminoketone based on 3,4-dimethylaniline was proved by the X-ray diffraction method. The synthesized compounds were studied for their *in vitro* anticancer activity against human hepatocellular carcinoma (HepG2), breast carcinoma (MCF-7), lung cancer (A549), and carcinoma cells (KB). Enaminoketone with R = 3,4-CH₃Ph is characterized by the highest activity, with IC₅₀ values of 13.38 μM (KB). The results in vitro antioxidant activity test using 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) indicated that enaminoketones were inactive.

Keywords: enaminoketones, spiropyran, DFT calculations, anticancer activity

РАЗРАБОТКА ВОСПРОИЗВОДИМОГО И МАСШТАБИРУЕМОГО МЕТОДА СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА

© 2023 г. Д. С. Новикова^{1,*}, Ф. Дарвиш¹, Т. А. Григорьева¹, В. Г. Трибулович¹

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

*e-mail: dc.novikova@gmail.com

Поступило в редакцию 24 апреля 2023 г.

После доработки 24 апреля 2023 г.

Принято к печати 25 апреля 2023 г.

Разработан воспроизводимый и масштабируемый метод синтеза, получена и описана серия 3,6-замещенных производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, которые являются основой для рационального дизайна селективных ингибиторов АМФ-активируемой протеинкиназы. При формировании новых типов углеродного скелета показана возможность применения кросс-сочетания по Сузуки–Мияуре с использованием лигандов Бухвальда для образования С–С связи в стерически затрудненном положении 6,5,7-диметилзамещенного пиразоло[1,5-*a*]пиримидина.

Ключевые слова: пиразоло[1,5-*a*]пиримидин, пиридин-1Н-пиразол-5-амин, ингибитор АМФК, Compound C, кросс-сочетание

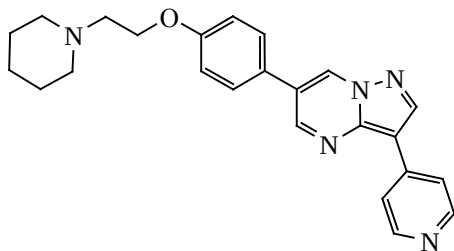
DOI: 10.31857/S0044460X23050049, **EDN:** DBOQGZ

АМФ-Активируемая протеинкиназа (АМФК) является одним из ключевых белков-регуляторов, устойчиво привлекающих внимание исследователей. Это обусловлено высокой вовлеченностью АМФК в энергетический гомеостаз как отдельной клетки, так и организма в целом [1]. Несмотря на сложную структуру киназы, представляющую собой мультисубъединичный комплекс, к настоящему моменту разработан ряд подходов к прямой и косвенной активации данного фермента, в частности через киназа-киназные процессы [2]. В связи с этим основные усилия исследователей направлены на поиск и разработку новых низкомолекулярных активаторов АМФК [3].

Очевидно, что для подобного multifunctional белка-регулятора представляет интерес не только активация, но и ингибирование. Это подтверждается работами, опубликованными в са-

мые последние годы, в частности, за авторством наиболее авторитетного специалиста в этой области профессора Харди [4]. Однако, если прямая активация АМФК возможна при действии низкомолекулярных соединений, аффинных к одному из трех сайтов активации, которые имеют достаточно уникальное строение, допускающее разработку селективных активаторов [5, 6], ингибиторы могут быть обнаружены только среди соединений, способных к непосредственному взаимодействию с АТФ-связывающим карманом за счет образования водородных связей аналогично взаимодействию аденина, в рамках современных парадигм. В настоящий момент выбор низкомолекулярных агентов, позволяющих с определенной степенью селективности ингибировать активность АМФК, осуществляется из двух структур – дорсоморфина (Compound C) и SBI-0206965 [7, 8]. Принимая во

Схема 1.



Дорсоморфин (Compound C)

внимание предельную консервативность АТФ-связывающего кармана киназ, становится понятной сложность разработки ингибиторов, обладающих высокой селективностью.

Исторически первым ингибитором АМФК стал дорсоморфин (схема 1). Он был идентифицирован в результате высокопроизводительного скрининга. В дальнейших исследованиях дорсоморфин не проявил значительного ингибирования ряда структурно родственных по отношению к АМФК киназ и был зафиксирован в качестве первого селективного ингибитора АМФК [9].

Несмотря на высокий интерес к модулированию активности АМФК, систематических исследований связи структура–активность для дорсоморфина, как и попыток рационального дизайна высокоселективных ингибиторов АМФК на основе данной молекулы не проводилось. В то же время способность дорсоморфина ингибировать различные киназы все же привлекла внимание исследователей. Были осуществлены попытки смены мишени и исследования связи структура–активность производных пиазоло[1,5-а]пиримидина

в отношении KDR (Kinase insert domain receptor; тирозинкиназа, рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2) [10] и киназ, регулирующих BMP-зависимые (Bone morphogenetic protein; костный морфогенетический белок) сигнальные пути [11].

Начальные этапы рационального дизайна требуют создания библиотеки соединений из нескольких десятков соединений для первичного исследования зависимости структура–активность, причем варьирование структуры должно носить системный характер и обеспечивать объяснимые с точки зрения компьютерного моделирования различия в связывании низкомолекулярного соединения с белком-мишенью. Простейший анализ позволяет установить ключевую для построения библиотеки структуру **11a** (схема 2), которая позволит исследовать влияние на биологическую активность трех молекулярных фрагментов:

- изменение положения метоксигруппы в фенильном фрагменте позволяет направленно изменять расположение в пространстве концевой алкиламиноной цепочки конечного аналога дорсоморфина;
- наличие заместителей в пиримидиновом кольце позволяет обеспечить поворот фенильного кольца вокруг С–С связи относительно гетероциклического ядра;
- изменение положения в пиридиновом фрагменте С–С связи с гетероциклическим ядром позволяет исследовать особенности взаимодействия низкомолекулярного соединения с АТФ-связывающей полостью АМФК.

Гетероциклический фрагмент рассматриваемых соединений представляет собой жесткую и

Схема 2.

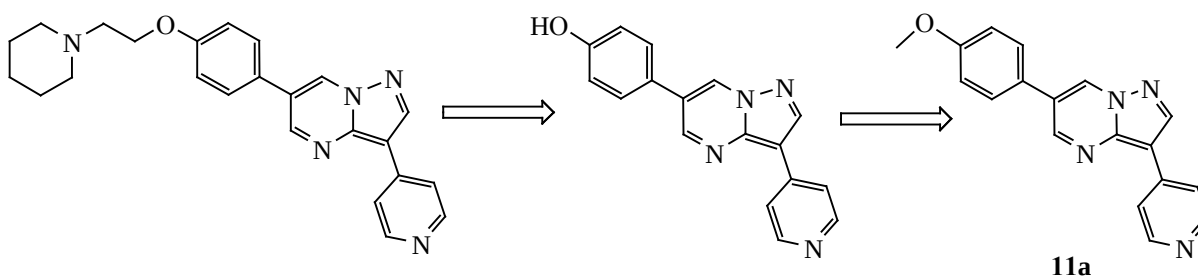


Схема 3.

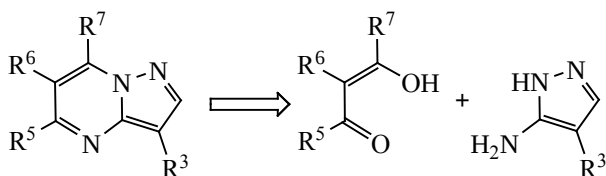
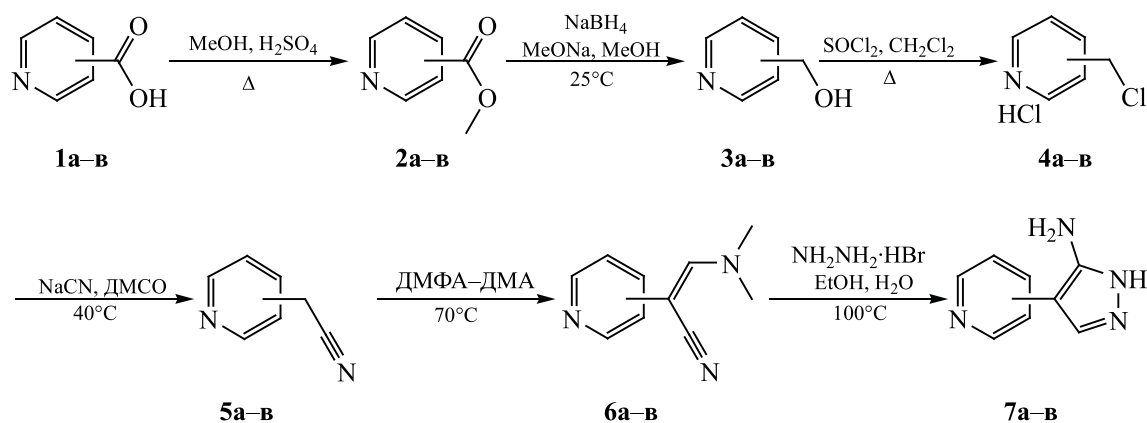


Схема 4.



4-пиридил (а), 3-пиридил (б), 2-пиридил (в).

плоскую молекулу пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, который является одной из привилегированных структур для дизайна комбинаторных библиотек, направленных на поиск лекарственных препаратов [12, 13]. Это, в частности, обусловлено наличием пяти положений для введения связывающих фрагментов по всей периферии скаффолда. Наиболее доступным методом формирования пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового ядра является циклоконденсация 5-аминопиразола с различными 1,3-бисэлектрофилами, в частности, с замещенными β-дикарбонильными соединениями (схема 3).

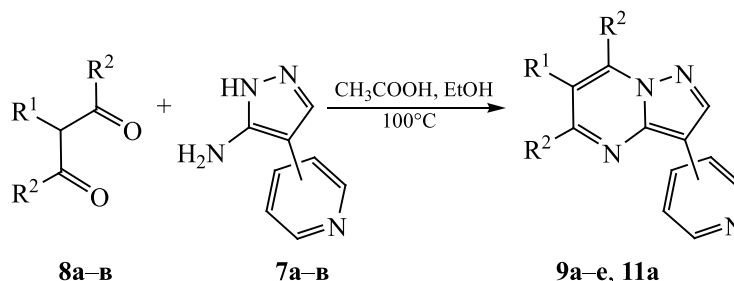
Ключевым гетероциклическим элементом данной схемы является 4-замещенный 1*H*-пиразол-5-амин. Для синтеза данного соединения нами была выбрана линейная стратегия, исходя из изоникотиновой (**1а**), никотиновой (**1б**) и пиколиновой (**1в**) кислот (схема 4).

Стадию этерификации для получения метиловых эфиров **2а–в** проводили по модифицированной методике на основе работы [14], оптимизация

синтетической процедуры позволила увеличить выход до 84–92%. Восстановление соединений **2а–в** до пиридинметанолов **3а–в** осуществляли боргидридом натрия в сравнительно новой модификации с катализом метилатом натрия [15]. При проведении данной реакции следует обратить внимание на разложение весьма устойчивого боратного комплекса целевого продукта с помощью HCl. Получение хлорметилпиридинов **4а–в** проводили по методу [16] с дополнительной кристаллизацией продукта из изопропанола в связи с необходимостью наиболее полного удаления кислотных загрязнений для успешного осуществления следующей стадии синтеза. Привлекательная возможность использования хлорметилпиридинов в виде оснований [17] оказалась неосуществимой ввиду их высокой склонности к самоконденсации.

Получение 2-пиридилацетонитрилов **5а–в** осуществляли путем нуклеофильного замещения цианистым натрием в апротонном биполярном растворителе (ДМСО). Методика синтеза с выходом

Схема 5.



$\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**8a**), CH_3 (**8b**); $\text{R}^1 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**8в**); $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, 4-пиридил (**9a**), 3-пиридил (**9б**), 2-пиридил (**9в**); $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, 4-пиридил (**9г**), 3-пиридил (**9д**), 2-пиридил (**9е**); $\text{R}^1 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$, 4-пиридил (**11a**).

продукта 34% была впервые предложена в работе [18]. Более поздние модификации [16, 19] позволили увеличить выход, однако при этом использовался достаточно большой избыток цианистого натрия, так как один эквивалент нуклеофила уходил на нейтрализацию исходного хлорметилпиридина, взятого в виде гидрохлорида. Альтернативное эквимольное добавление триэтиламина в реакционную смесь для получения основания хлорметилпиридина *in situ* приводит к заметному снижению выхода. Применение минимального избытка цианистого натрия (2.2 экв.), в отличие от ранее предложенного трехкратного [19], позволило получить 2-пиридилацетонитрилы с устойчивыми выходами, превышающими 80%. Выделение продукта реакции возможно с помощью вакуумной дистилляции при остаточном давлении 0.7–2 кПа, при этом отсутствует необходимость применения установки Кюгельдор [16]. Полученные 2-пиридилацетонитрилы достаточно стабильны в виде основания, хранятся при 4°C и для дальнейшего синтеза не требуют превращения в гидрохлориды [11].

Литературная методика синтеза 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов **6a–в** [11] требовала применение двадцатикратного избытка диметилацетата диметилформамида и приводила к преимущественному смолообразованию. Оптимизация процесса позволила снизить избыток диметилацетата диметилформамида до 1.3, провести синтез в существенно более мягких условиях и, благодаря

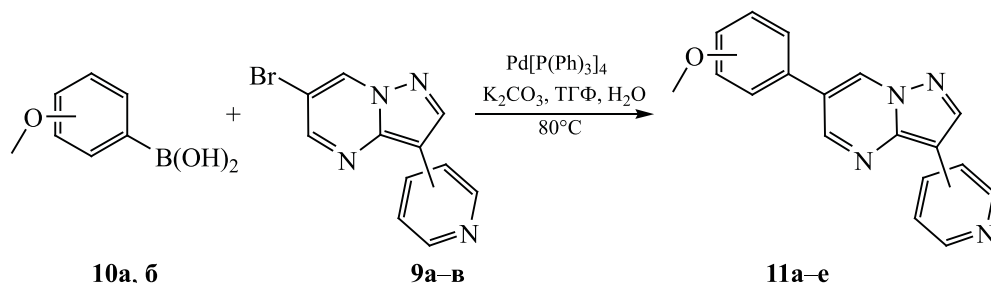
разработанному методу очистки, оценить истинный цвет кристаллических продуктов **6a–в** как желтоватый.

Стадия циклизации 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов **6a–в** в аминопиразолы **7a–в** проводилась нами как с основанием (гидразином), так и с различными его солями. Наиболее высокие выходы были получены при применении рекомендованного в [11] гидробромида гидразина в среде этанол–вода. Таким образом, шестистадийный синтез 4-пиридил-1*H*-пиразол-5-аминов **7a–в** по результатам неоднократных повторов осуществлен нами со средним выходом 41% в пересчете на исходные кислоты **1a–в**.

Следующий этап синтеза приводит к формированию непосредственно пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового фрагмента. В зависимости от применяемого 1,3-бизлектрофила мы можем получить либо функционализированный полупродукт при $\text{R}^1 = \text{Br}$ (схема 5), либо целевой продукт при $\text{R}^1 = 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$. С точки зрения стратегии химического синтеза, второй вариант имеет некоторые преимущества за счет использования параллельного синтеза замещенного 1,3-бизлектрофила, однако, с точки зрения комбинаторной стратегии, вариант построения функционализированной структуры пиразоло[1,5-*a*]пиримидина выглядит более предпочтительным. В данной работе нами были опробованы оба варианта.

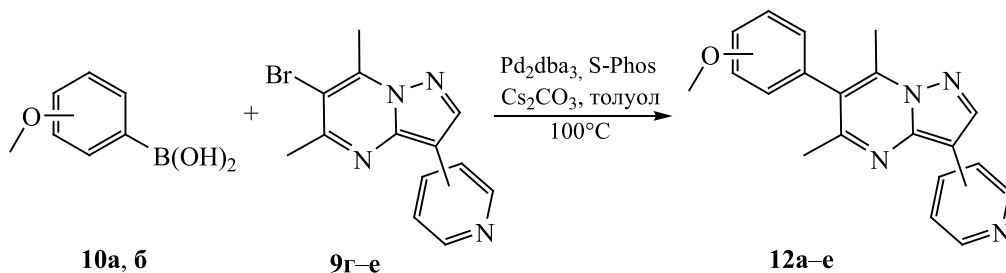
Броммалоновый альдегид **8a** синтезировали по методике [20, 21], показавшей высокую воспроиз-

Схема 6.



4-ОСН₃, 4-пиридил (**11a**), 3-пиридил (**11б**), 2-пиридил (**11в**); 3-ОСН₃, 4-пиридил (**11г**), 3-пиридил (**11д**), 2-пиридил (**11е**).

Схема 7.



4-ОСН₃, 4-пиридил (**12a**), 3-пиридил (**12б**), 2-пиридил (**12в**); 3-ОСН₃, 4-пиридил (**12г**), 3-пиридил (**12д**), 2-пиридил (**12е**).

водимость по выходу и чистоте продукта. Ацетилацетон бромировали до 3-бромацетилацетона **8б**, исходя из общих принципов получения α-галогенкарбонильных соединений. 4-Метоксифенилмалоновый альдегид **8в** синтезировали по методу [22], исходя из 4-метоксифенилуксусной кислоты. Все реакции циклоконденсации с образованием соединений **9a-е** и **11a** проводили в среде этанол-уксусная кислота. Как правило, продукты реакции не требовали специфической очистки, однако выделение соединений **9г-е** требовало большего времени.

Образование связи С–С между 6-бром-3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинами и 3-, 4-метокси замещенным фенолом проводилось с использованием реакции Сузуки–Мияуры (схема 6). Для этого по методике, описанной в [23], были синтезированы 3-метоксифенил- и 4-метоксифенилборные кислоты. Реакция проходила с удовлетвори-

тельными выходами (82–87%) и позволила получить продукты **11a-е** высокой чистоты.

В то же время использование в качестве катализатора стандартного Pd[P(Ph)₃]₄ для образования С–С связи в случае 6-бром-5,7-диметилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов **9г-е** не привело к образованию детектируемых количеств целевого продукта. При этом применение каталитической системы Pd₂dba₃/S-Phos, предложенной Бухвальдом для стерически затрудненных случаев кросс-сочетания [24], показало удовлетворительные результаты и позволило получить соединения **12a-е** с выходом 67–78% (схема 7).

Таким образом, нами предложен воспроизводимый и масштабируемый лабораторный метод синтеза производных пиразоло[1,5-а]пиримидина для создания библиотеки потенциально активных ингибиторов киназной активности АМФК. В ходе работы были охарактеризованы ранее не

описанные соединения и синтезированы новые производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина. Показана высокая эффективность кросс-сочетания по Сузуки–Мияуре для создания углеродного скелета АМФК-направленных пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 на частотах 400 и 100 МГц соответственно в $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Масс-спектры снимали на моноквадрупольном хромато-масс-спектрометре LCMS-2020 (Shimadzu) с ионизацией электрораспылением (ESI) в положительном режиме. Очистку продуктов для идентификации проводили на флеш-хроматографе Isolera Four (Biotage) с использованием картриджей SNAP KP-Sil 100 g (Biotage).

Общая методика получения метилового эфира пиридинкарбоновых кислот 2а–в. 50 г пиридинкарбоновой кислоты 1а–в (0.41 моль) суспендировали в 300 мл безводного метанола. При перемешивании 26 мл серной кислоты (0.49 моль) прибавляли в течение 30 мин, при этом реакционная смесь гомогенизировалась. Полученный раствор кипятили 12 ч. По окончании реакции метанол отгоняли при пониженном давлении, остаток выливали на 300 г льда и добавлением сухого Na_2CO_3 доводили pH до 8–9. Продукт экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Метилловый эфир пиридинкарбоновой кислоты очищали перегонкой в вакууме при остаточном давлении 2.7 кПа. Выход 47–51 г (84–92%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения пиридинметанолов 3а–в. К 20 мл безводного метанола добавляли 0.2 г металлического натрия. После полного растворения натрия при охлаждении добавляли 20 г метилового эфира пиридинкарбоновой кислоты 2а–в (0.15 моль), затем при интенсивном перемешивании добавляли 11.4 г свежерастертого NaBH_4 (0.3 моль). Реакция восстановления имеет индукционный период и может протекать весьма энергично, при резком повышении температуры следует поместить колбу в ледяную баню. Смесь

перемешивали 3 ч при комнатной температуре, после чего добавляли 150 мл метанола для удаления избытка NaBH_4 . Метанол отгоняли досуха при пониженном давлении, затем прибавляли 100 мл 20%-ного раствора HCl и нагревали при перемешивании в течение 1 ч, после чего охлаждали и нейтрализовали сухим K_2CO_3 до pH 8–9. Полученную смесь солей, воды и отслоившегося пиридинметанола экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Пиридинметанол очищали перегонкой в вакууме при остаточном давлении 0.13 кПа. Выход 12.4–13.0 г (78–82%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения гидрохлоридов хлорметилпиридинов 4а–в. К раствору 15 г пиридинметанола 3а–в (0.14 моль) в 200 мл дихлорметана при перемешивании прибавляли по каплям 20 мл тионилхлорида (32.8 г, 0.28 моль) таким образом, чтобы температура смеси не превышала 30°C. По окончании прибавления реакционную смесь перемешивали 3 ч, после чего растворитель отгоняли досуха при пониженном давлении. К остатку прибавляли 200 мл изопропанола, перемешивали суспензию в течение 30 мин, после чего отгоняли растворитель досуха при пониженном давлении. Гидрохлорид хлорметилпиридина перекристаллизовывали из изопропанола с применением активированного угля. Полученные таким образом продукты были стабильны и не содержали кислотных примесей. Выход 17.8–19.8 г (79–88%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 2-пиридилацетонитрилов 5а–в. 22 г NaCN (0.45 моль) помещали в фарфоровую ступку, заливали 200 мл безводного ДМСО и перетирали образовавшийся сольват до получения равномерной суспензии, после чего переносили в колбу. При перемешивании небольшими порциями добавляли 30.8 г сухого гидрохлорида хлорметилпиридина 4а–в (0.19 моль) таким образом, чтобы температура не превышала 40°C. По окончании прибавления смесь перемешивали 2 ч при 40°C, после чего выливали в раствор 100 г K_2CO_3 и 14 г КОН в 500 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×200 мл), при этом наблюдалось образование

трех слоев. Объединенные органические слои промывали 100 мл раствора NaCl и сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. 2-Пиридилацетонитрил выделяли двукратной перегонкой при пониженном давлении. Первую перегонку проводили при остаточном давлении 0.5–0.6 кПа без разделения фракций. Вторая перегонка начиналась при 2.7 кПа, при этом перегонялся захваченный экстракцией ДМСО, затем давление снижали до 1.3 кПа и перегоняли 2-пиридилацетонитрил. Выход 18.2–19.3 г (81–86%). Полученные 2-пиридилацетонитрилы достаточно стабильны в виде основания, хранятся при 4°C и для дальнейшего синтеза не требуют превращения в гидрохлориды [11]. Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрилов 6а–в. Смесь 20 г 2-пиридилацетонитрила **5а–в** (0.17 моль), 26 г диметилацетата диметилфрмиаида (0.22 моль) и 150 мл ДМФА перемешивали при 70°C в течение 4 ч. По окончании реакции смесь отгоняли досуха при пониженном давлении и затем максимально досушивали при остаточном давлении 70 Па. Полученную массу перекристаллизовывали из минимального количества этилацетата. Выпавший осадок растворяли в 800 мл этилацетата, отфильтровывали на бумажном фильтре, затем пропускали через 10 см слой силикагеля. Отгонка растворителя позволила получить бледно-желтую кристаллическую массу 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрила. Выход 23.8–25.0 г (80–85%). Описание полученных соединений приведено в Дополнительных материалах.

Общая методика получения 4-пиридил-1H-пиразол-5-аминов 7а–в. Смесь 20 г 3-диметиламино-2-пиридилакрилонитрила **6а–в** (0.12 моль), 26 г гидробромида гидразина (0.23 моль), 200 мл этанола и 30 мл воды кипятили при перемешивании в течение 6 ч. По окончании реакции из реакционной смеси отгоняли этанол при пониженном давлении, добавляли 300 мл воды. pH смеси доводили до 8–9 добавлением сухого K_2CO_3 , после чего интенсивно перемешивали в течение 30 мин. Из смеси отгоняли 200 мл воды при пониженном давлении, остаток отфильтровывали, осадок сушили на воздухе. Сырой 4-пиридил-1H-пиразол-5-амин перекристаллизовывали из этанола. Выход 16.3–17 г (88–92%). Описание полученных соединений

приведено в Дополнительных материалах.

Броммалоновый альдегид (8а). 25 г 1,1,3,3-тетраметоксипропана (0.152 моль), 25 мл воды и 1.1 мл концентрированной HCl перемешивали до получения гомогенного раствора. Смесь охлаждали на ледяной бане и при перемешивании прибавляли по каплям 7.8 мл брома (24.3 г, 0.152 моль) с такой скоростью, чтобы реакционная смесь успевала обесцвечиваться, и ее температура не превышала 15°C. По окончании прибавления смесь упаривали при 2.7 кПа и температуре бани 40°C. Полученную влажную кристаллическую массу промыли 50 мл ледяной воды и 20 мл холодного CH_2Cl_2 . Продукт досушивали при пониженном давлении. Выход 17–20 г (73–86%).

3-Бромацетилацетон (8б). К смеси 15 г ацетилацетона (0.15 моль), 5 мл концентрированной HCl и 100 мл воды при охлаждении и при перемешивании прибавляли по каплям 7.7 мл брома (24 г, 0.15 моль) с такой скоростью, чтобы реакционная смесь успевала обесцвечиваться, и ее температура не превышала 15°C. По окончании реакции к смеси добавляли 200 мл этилацетата, перемешивали 5 мин, органический слой отделяли и промывали его до нейтральной реакции 10%-ным раствором NaHCO_3 . Растворитель отгоняли при пониженном давлении, полученный 3-бромацетилацетон применяли для дальнейшего синтеза без дополнительной очистки.

Общая методика получения 6-замещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 9а–е, 11а. 16 г 4-пиридил-1H-пиразол-5-аминов **7а–в** (0.1 моль) и 0.1 моля дикарбонильного соединения **8а–в** растворяли в смеси 150 мл уксусной кислоты и 150 мл этанола. Полученный раствор кипятили при перемешивании в течение 6 ч. Реакционную смесь отгоняли досуха, затем добавляли 400 мл воды, 20 г K_2CO_3 и перемешивали полученную суспензию 10 мин. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством этанола. При необходимости продукт перекристаллизовывали из толуола. Выход 23.7–25.3 г (86–92%) для соединений **9а–в**, 24.2–25.3 г (75–82%) для соединений **9г–е** и 24.2 г (80%) для соединения **11а**.

Общая методика получения 6-арилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 11а–е. В 80 мл ТГФ при перемешивании раство-

ряли 2 г 6-галогензамещенного 3-пиридилпиразоло[1,5-*a*]пиримидина **9a–в** (7.3 ммоль), 0.05 г $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (0.043 ммоль, 0.5 мол%), 1.66 г метоксифенилборной кислоты **10a, б** (11 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 мин в слабом токе аргона, затем прибавляли раствор 5 г K_2CO_3 (36 ммоль) в 50 мл воды. Реакцию проводили при кипении с интенсивным перемешиванием в слабом токе аргона в течение 4 ч. По окончании реакции растворитель отгоняли досуха при пониженном давлении. Остаток перемешивали в 200 мл кипящего толуола, после чего отфильтровали горячим. Фильтрат осветляли 1 г силикагеля при кипении и перемешивании, вновь отфильтровали и доводили объем раствора до 15 мл. Через сутки отфильтровали выпавший осадок и сушили. Выход 1.80–1.92 г (82–87%).

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11a). Выход 1.92 г (87%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 215°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.84 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 8.15 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.59 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.96 с (1H, CH_{Ar}), 9.12 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.52 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.33 (OCH_3), 106.08 (C_{Ar}), 114.72 (CH_{Ar}), 119.62 (CH_{Ar}), 122.16 (C_{Ar}), 125.34 (C_{Ar}), 128.28 (CH_{Ar}), 132.61 (CH_{Ar}), 139.28 (C_{Ar}), 143.80 (CH_{Ar}), 143.84 (C_{Ar}), 149.98 (CH_{Ar}), 150.79 (CH_{Ar}), 159.70 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11б). Выход 1.85 г (84%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.83 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 7.48 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 7.83 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.9 Гц), 8.45 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.52 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.88 с (1H, CH_{Ar}), 9.07 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.36 д. д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.8 Гц), 9.48 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.32 (OCH_3), 105.80 (C_{Ar}), 114.70 (CH_{Ar}), 121.81 (C_{Ar}), 123.78 (CH_{Ar}), 125.48 (C_{Ar}), 128.03 (C_{Ar}), 128.21 (CH_{Ar}), 132.30 (CH_{Ar}), 132.39 (CH_{Ar}), 142.95 (CH_{Ar}), 143.29 (C_{Ar}), 146.68 (CH_{Ar}), 146.89 (CH_{Ar}), 150.23 (CH_{Ar}), 159.63

($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11в). Выход 1.81 г (82%), желтое кристаллическое вещество, т. пл. 184–185°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.82 с (3H, OCH_3), 7.10 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.23 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.83 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 7.87 т. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.46 д. т (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.1 Гц), 8.60 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.0 Гц), 8.81 с (1H, CH_{Ar}), 9.09 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.49 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.31 (OCH_3), 109.66 (C_{Ar}), 114.69 (CH_{Ar}), 120.30 (CH_{Ar}), 121.11 (CH_{Ar}), 121.79 (C_{Ar}), 125.47 (C_{Ar}), 128.23 (CH_{Ar}), 132.54 (CH_{Ar}), 136.74 (CH_{Ar}), 143.57 (C_{Ar}), 144.07 (CH_{Ar}), 149.39 (CH_{Ar}), 150.44 (CH_{Ar}), 150.93 (C_{Ar}), 159.63 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11г). Выход 1.9 г (86%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 7.01–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.44–7.47 м (3H, CH_{Ar}), 8.16 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.59 д (2H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.99 с (1H, CH_{Ar}), 9.16 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.62 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.33 (OCH_3), 106.19 (C_{Ar}), 112.35 (CH_{Ar}), 114.34 (C_{Ar}), 119.17 (CH_{Ar}), 119.66 (CH_{Ar}), 122.15 (C_{Ar}), 130.34 (CH_{Ar}), 133.66 (CH_{Ar}), 134.54 (C_{Ar}), 139.20 (C_{Ar}), 144.13 (CH_{Ar}), 149.99 (CH_{Ar}), 150.93 (CH_{Ar}), 159.95 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) $[M + H]^+$.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин (11д). Выход 1.91 г (87%), желтоватое кристаллическое вещество, т. пл. 173–174°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.43–7.47 м (3H, CH_{Ar}), 7.48 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.46 д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.52 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 1.7 Гц), 8.91 с (1H, CH_{Ar}), 9.11 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц), 9.37 д. д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 9.59 д (1H, CH_{Ar} , $^4J_{\text{HH}}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.32 (OCH_3), 105.92 (C_{Ar}), 112.27 (CH_{Ar}), 114.27 (CH_{Ar}), 119.11 (CH_{Ar}), 121.80

(C_{Ar}), 123.79 (CH_{Ar}), 127.95 (C_{Ar}), 130.33 (CH_{Ar}), 132.44 (CH_{Ar}), 133.36 (CH_{Ar}), 134.67 (C_{Ar}), 143.31 (CH_{Ar}), 143.58 (C_{Ar}), 146.72 (CH_{Ar}), 146.96 (CH_{Ar}), 150.36 (CH_{Ar}), 159.95 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) [$M + H$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (11е). Выход 1.83 г (82%), желтое кристаллическое вещество, т. пл. 171°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24 д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5, 4.8, ⁵J_{HH} 1.2 Гц), 7.43–7.46 м (3H, CH_{Ar}), 7.87 т. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.7, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 8.47 д. т. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.9, ⁵J_{HH} 1.1 Гц), 8.60 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.8, ⁴J_{HH} 1.9, ⁵J_{HH} 0.9 Гц), 8.84 с (1H, CH_{Ar}), 9.12 д (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3 Гц), 9.59 д (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 55.32 (OCH₃), 109.76 (C_{Ar}), 112.33 (CH_{Ar}), 114.24 (CH_{Ar}), 119.13 (CH_{Ar}), 120.35 (CH_{Ar}), 121.17 (CH_{Ar}), 121.78 (C_{Ar}), 130.31 (CH_{Ar}), 133.59 (CH_{Ar}), 134.66 (C_{Ar}), 136.75 (CH_{Ar}), 143.85 (C_{Ar}), 144.41 (CH_{Ar}), 149.40 (CH_{Ar}), 150.57 (CH_{Ar}), 150.86 (C_{Ar}), 159.94 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 303.1 (100) [$M + H$]⁺.

Общая методика получения 6-арил-5,7-диметилзамещенных 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидинов 12а–е. В 120 мл толуола при перемешивании растворяли 0.04 г Pd₂(dba)₃ (0.044 ммоль, 0.66 мол%) и 0.08 г 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенила (Sphos, 0.195 ммоль), полученный раствор перемешивали в течение 30 мин в небольшом токе аргона. К реакционной смеси прибавляли 2 г 6-галоген-5,7-диметилзамещенного 3-пиридилпиразоло[1,5-а]пиримидина **9г–е** (6.6 ммоль), 1.66 г метоксифенилборной кислоты **10а, б** (11 ммоль) и 6 г Cs₂CO₃ (18.4 ммоль). Реакцию проводили при 100°C с интенсивным перемешиванием в слабом токе аргона в течение 16 ч. По окончании реакции объем толуола доводили до 200 мл, доводили до кипения и фильтровали горячим. Фильтрат осветляли 1 г силикагеля при кипении и перемешивании, вновь фильтровали и доводили объем раствора до 15 мл. Через сутки отфильтровывали выпавший осадок и сушили. Выход 1.46–1.7 г (67–78%).

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12а). Выход 1.7 г (78%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ¹H

(ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 7.33 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.7 Гц), 8.18 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 6.2 Гц), 8.56 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 6.2 Гц), 8.90 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.26 (C_{Ar}), 114.26 (CH_{Ar}), 119.40 (CH_{Ar}), 122.21 (C_{Ar}), 126.91 (C_{Ar}), 131.24 (CH_{Ar}), 139.78 (C_{Ar}), 142.81 (CH_{Ar}), 143.84 (C_{Ar}), 144.14 (C_{Ar}), 149.86 (CH_{Ar}), 159.04 (C_{Ar}), 159.51 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12б). Выход 1.52 г (70%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.33 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.51 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.0, 4.8, ⁵J_{HH} 0.9 Гц), 8.47 д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.7, ⁴J_{HH} 1.6 Гц), 8.50 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.0, ⁴J_{HH} 2.3, 1.7 Гц), 8.78 с (1H, CH_{Ar}), 9.33 д. д. (1H, CH_{Ar}, ⁴J_{HH} 2.3, ⁵J_{HH} 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.88 (CH₃), 24.86 (CH₃), 55.16 (OCH₃), 104.70 (C_{Ar}), 114.30 (CH_{Ar}), 121.69 (C_{Ar}), 123.68 (CH_{Ar}), 125.33 (C_{Ar}), 127.95 (C_{Ar}), 131.30 (CH_{Ar}), 136.25 (CH_{Ar}), 139.40 (C_{Ar}), 141.55 (C_{Ar}), 143.99 (C_{Ar}), 146.47 (CH_{Ar}), 150.23 (CH_{Ar}), 158.97 (C_{Ar}), 159.40 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(4-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12в). Выход 1.58 г (72%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 170–172°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 7.10 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.26 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.5, 4.8, ⁵J_{HH} 1.2 Гц), 7.53 д (2H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 7.90 т. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.8, ⁴J_{HH} 1.9 Гц), 8.43 д. т. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 7.9, ⁵J_{HH} 1.1 Гц), 8.57 д. д. д. (1H, CH_{Ar}, ³J_{HH} 4.9, ⁴J_{HH} 1.9, ⁵J_{HH} 1.0 Гц), 8.76 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 108.92 (C_{Ar}), 114.26 (CH_{Ar}), 120.55 (CH_{Ar}), 121.63 (CH_{Ar}), 122.02 (C_{Ar}), 126.75 (C_{Ar}), 131.43 (CH_{Ar}), 136.53 (CH_{Ar}), 139.07 (CH_{Ar}), 143.28 (C_{Ar}), 144.79 (CH_{Ar}), 149.44 (CH_{Ar}), 150.48 (CH_{Ar}), 159.01 (C_{Ar}), 159.50 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + H$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12г).

Выход 1.64 г (75%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 169–170°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.26 м (2H, CH_{Ar}), 7.43–7.45 м (1H, CH_{Ar}), 8.18 д (2H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.56 д (2H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 6.2 Гц), 8.93 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.77 (C_{Ar}), 112.12 (CH_{Ar}), 114.22 (C_{Ar}), 118.98 (CH_{Ar}), 119.25 (CH_{Ar}), 122.10 (C_{Ar}), 128.42 (CH_{Ar}), 129.98 (CH_{Ar}), 134.86 (C_{Ar}), 139.49 (C_{Ar}), 144.15 (C_{Ar}), 149.86 (CH_{Ar}), 159.03 (C_{Ar}), 159.69 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12д).

Выход 1.46 г (67%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.27 м (2H, CH_{Ar}), 7.44–7.46 м (1H, CH_{Ar}), 7.50 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, 4.8, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.48 д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.6 Гц), 8.51 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.85 с (1H, CH_{Ar}), 9.35 д. д (1H, CH_{Ar}, $^4J_{\text{HH}}$ 2.3, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 105.69 (C_{Ar}), 112.03 (CH_{Ar}), 114.01 (CH_{Ar}), 118.94 (CH_{Ar}), 121.40 (C_{Ar}), 123.54 (CH_{Ar}), 127.33 (C_{Ar}), 127.93 (CH_{Ar}), 130.36 (CH_{Ar}), 134.37 (C_{Ar}), 138.24 (CH_{Ar}), 143.01 (CH_{Ar}), 143.79 (C_{Ar}), 146.93 (C_{Ar}), 150.54 (CH_{Ar}), 159.04 (C_{Ar}), 159.65 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

6-(3-Метоксифенил)-5,7-диметил-3-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (12е).

Выход 1.54 г (71%), бесцветное кристаллическое вещество, т. пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.48 с (3H, CH₃), 3.87 с (3H, OCH₃), 7.00–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.24–7.27 м (3H, CH_{Ar}), 7.43–7.45 м (1H, CH_{Ar}), 7.90 т. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9 Гц), 8.44 д. т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^5J_{\text{HH}}$ 1.1 Гц), 8.57 д. д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 4.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.9, $^5J_{\text{HH}}$ 0.9 Гц), 8.78 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.89 (CH₃), 24.87 (CH₃), 55.17 (OCH₃), 109.53 (C_{Ar}), 112.04 (CH_{Ar}), 114.13 (CH_{Ar}), 118.96 (CH_{Ar}), 120.15

(CH_{Ar}), 121.07 (CH_{Ar}), 121.77 (C_{Ar}), 127.44 (CH_{Ar}), 130.88 (CH_{Ar}), 136.39 (C_{Ar}), 137.93 (C_{Ar}), 142.55 (C_{Ar}), 144.62 (CH_{Ar}), 149.20 (CH_{Ar}), 150.24 (C_{Ar}), 159.06 (C_{Ar}), 159.64 (C_{Ar}OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331.2 (100) [$M + \text{H}$]⁺.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новикова Дарья Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-4570>

Григорьева Татьяна Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1271-0328>

Трибулович Вячеслав Генрихович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7723-4962>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00296).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23050049 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Trefts E., Shaw R.J. // Mol. Cell. 2021. Vol. 81. N 18. P. 3677. doi 10.1016/j.molcel.2021.08.015
2. Tarasiuk O., Miceli M., Di Domizio A., Nicolini G. // Biology. 2022. Vol. 11. N 7. P. 1041. doi 10.3390/biology11071041
3. Новикова Д.С., Гарабаджю А.В., Мелино Дж., Барлев Н.А., Трибулович В.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 7. С. 1497; Novikova D.S., Garabadzhiu A.V., Melino G., Barlev N.A., Tribulovich V.G. // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. N 7. P. 1497. doi 10.1007/s11172-015-1036-x
4. Russell F.M., Hardie D.G. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 1. P. 186. doi 10.3390/ijms22010186

5. Novikova D.S., Grigoreva T.A., Ivanov G.S., Barlev N.A., Tribulovich V.G. // *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15. N 24. P. 2521. doi 10.1002/cmdc.202000579
6. Novikova D.S., Grigoreva T.A., Zolotarev A.A., Garabadzhiu, A.V., Tribulovich, V.G. // *RSC Adv*. 2018. Vol. 8. N 60., P. 34543. doi 10.1039/C8RA07576J
7. Dasgupta B., Seibel W. // *Methods Mol. Biol*. 2018. Vol. 1732. P. 195. doi 10.1007/978-1-4939-7598-3_12
8. Dite T.A., Langendorf C.G., Hoque A., Galic S., Rebello R.J., Ovens A.J., Lindqvist L.M., Ngoei K.R.W., Ling N.X.Y., Furic L., Kemp B.E., Scott J.W., Oakhill J.S. // *J. Biol. Chem*. 2018. Vol. 293. N 23. P. 8874. doi 10.1074/jbc.RA118.003547
9. Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E. // *J. Clin. Invest*. 2001. Vol. 108. N 8. P. 1167. doi 10.1172/JCI13505
10. Fraley M.E., Rubino R.S., Hoffman W.F., Hambaugh S.R., Arrington K.L., Hungate R.W., Bilodeau M.T., Tebben A.J., Rutledge R.Z., Kendall R.L., McFall R.C., Huckle W.R., Coll K.E., Thomas K.A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2002. Vol. 12. N 24. P. 3537. doi 10.1016/S0960-894X(02)00827-2
11. Cuny G.D., Yu P.B., Laha J.K., Xing X., Liu J.F., Lai C.S., Deng D.Y., Sachidanandan C., Bloch K.D., Peterson R.T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2008. Vol. 18. N 15. P. 4388. doi 10.1016/j.bmcl.2008.06.052
12. Cherukupalli S., Karpoomath R., Chandrasekaran B., Hampannavar G.A., Thapliyal N., Palakollu V.N. // *Eur. J. Med. Chem*. 2017. Vol. 126. P. 298. doi 10.1016/j.ejmech.2016.11.019
13. Arias-Gómez A., Godoy A., Portilla J. // *Molecules*. 2021. Vol. 26. N 9. P. 2708. doi 10.3390/molecules26092708
14. Moszczyński-Pętkowski R., Majer J., Borkowska M., Bojarski Ł., Janowska S., Matłoka M., Stefaniak F., Smuga D., Bazydło K., Dubiel K., Wieczorek M. // *Eur. J. Med. Chem*. 2018. Vol. 155. P. 96. doi 10.1016/j.ejmech.2018.05.043
15. Prasanth C.P., Ebbin J., Abhijith A., Nair D.S., Ibnusaud I., Raskatov J., Singaram B. // *J. Org. Chem*. 2018. Vol. 83. N 3. P. 1431. doi 10.1021/acs.joc.7b02993
16. Rüger N., Roatsch M., Emmrich T., Franz H., Schüle R., Jung M., Link A. // *ChemMedChem*. 2015. Vol. 10. N 11. P. 1875. doi 10.1002/cmdc.201500335
17. Kaushik M.P., Vaidyanathaswamy R. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem*. 1995. Vol. 102. N 1–4. P. 45. doi 10.1080/10426509508042541
18. Borne R.F., Aboul-Enein H.Y. // *J. Heterocycl. Chem*. 1980. Vol. 17. N 7. P. 1609. doi 10.1002/jhet.5570170753
19. Demchuk O.P., Hryshchuk O.V., Vashchenko B.V., Radchenko D.S., Kovtunenkov V.O., Komarov I.V., Grygorenko O.O. // *Eur. J. Org. Chem*. 2019. Vol. 2019. N 34. P. 5937. doi 10.1002/ejoc.201901001
20. Trofimenko S. // *J. Org. Chem*. 1963. Vol. 28. N 11. P. 3243. doi 10.1021/jo01046a526
21. Tomsho J.W., McGuire J.J., Coward J.K. // *Org. Biomol. Chem*. 2005. Vol. 3. N 18. P. 3388. doi 10.1039/B505907K
22. Chen H.J., Chew C.Y., Chang E.H., Tu Y.W., Wei L.Y., Wu B.H., Chen C.H., Yang Y.T., Huang S.C., Chen J.K., Chen I.C., Tan K.T. // *J. Am. Chem. Soc*. 2018. Vol. 140. N 15. P. 5224. doi 10.1021/jacs.8b01159
23. Tribulovich V.G., Garabadzhiu A.V., Kalvin'sh I. // *Pharm. Chem. J*. 2011. Vol. 45. N 4. P. 241. doi 10.1007/s11094-011-0605-z
24. Barder T.E., Walker S.D., Martinelli J.R., Buchwald S.L. // *J. Am. Chem. Soc*. 2005. Vol. 127. N 13. P. 4685. doi 10.1021/ja042491j

Development of a Reproducible and Scalable Method for the Synthesis of Biologically Active Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine Derivatives

D. S. Novikova^{a,*}, F. Darwish^a, T. A. Grigoreva^a, and V. G. Tribulovich^a

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

^{*}*e-mail: dc.novikova@gmail.com*

Received April 24, 2023; revised April 24, 2023; accepted April 25, 2023

A reproducible and scalable method for the synthesis was developed, and a series of 3,6-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, which are the basis for the rational design of selective inhibitors of AMP-activated protein kinase, was obtained and characterized. In the course of the formation of new types of carbon skeleton, the possibility of applying Suzuki–Miyaura cross-coupling with Buchwald ligands to form C–C bond in the sterically hindered position 6 of 5,7-dimethyl-substituted pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine was shown.

Keywords: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine, pyridine-1*H*-pyrazol-5-amine, AMPK inhibitor, Compound C, cross-coupling

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ МОРФОЛИН-4-ИЛ-1,3,5-ТРИАЗИНА И 4-МЕТИЛПИПЕРИДИН-1-ИЛ-1,3,5-ТРИАЗИНА

© 2023 г. О. В. Миколайчук^{1,2,*}, А. В. Протас^{1,2}, Е. А. Попова^{1,2}, М. Д. Лутцев¹,
Е. Ю. Смирнов^{3,4}, В. А. Голотин^{1,3}, В. А. Островский⁵, И. В. Корняков⁶,
К. Н. Семенов^{1,2,5,6}, В. В. Шаройко^{1,2,6}, О. Е. Молчанов², Д. Н. Майстренко²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,
ул. Л. Толстого 6–8, Санкт-Петербург, 197022 Россия

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197758 Россия

³ Государственный научно-исследовательский институт озерного и речного рыбного хозяйства,
Санкт-Петербург, 199004 Россия

⁴ Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, 194064 Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Санкт-Петербург, 190013 Россия

⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: olgamedchem@gmail.com

Поступило в редакцию 8 марта 2023 г.

После доработки 4 апреля 2023 г.

Принято к печати 12 апреля 2023 г.

Синтезированы новые тетразолсодержащие производные морфолин-4-ил-1,3,5-триазины и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазины. Методом МТТ-теста исследована цитотоксическая активность полученных соединений в отношении опухолевых клеточных линий печени человека Huh-7 и легкого человека A549. Показано, что данные вещества не проявляют выраженного цитотоксического действия. Наиболее значительную противоопухолевую активность проявил 1,3,5-триазин, содержащий в качестве заместителей 5-фенилтетразол-2-илацетогидразидный фрагмент и 4-метилпиперидиновый цикл, а также 1,3,5-триазин, содержащий 5-метил-1*H*-тетразол-1-илацетогидразидный фрагмент и два морфолиновых цикла. Для данных соединений методом УФ спектроскопии было изучено взаимодействие с ДНК. Для N'-(4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1*H*-тетразол-1-ил)ацетогидрида определена константа связывания с ДНК ($K_{\text{bin}} 9.02 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) и изучена способность ингибировать тирозинкиназный домен поверхностных рецепторов. Показано, что исследованные тетразолсодержащие производные 1,3,5-триазины не проявляют антиоксидантных свойств в отношении NO-радикалов и не вызывают фотоиндуцированный гемолиз.

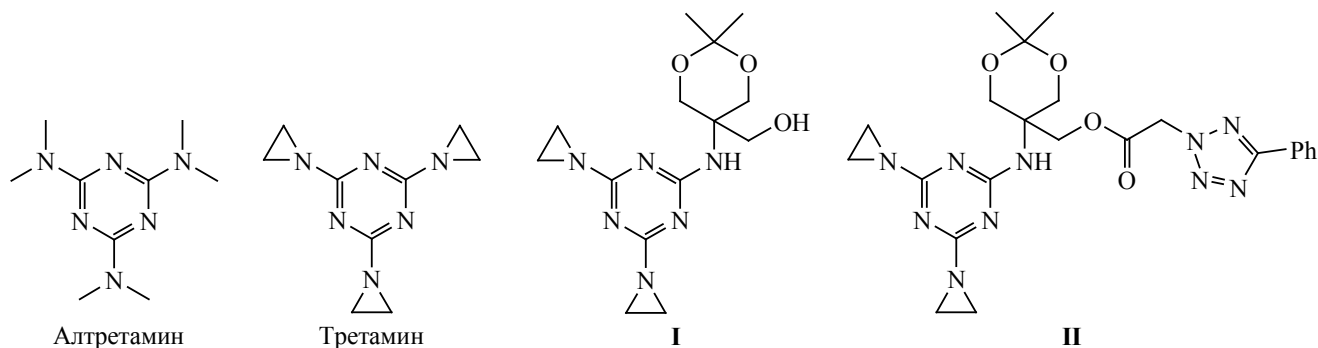
Ключевые слова: 1,3,5-триазин, 5-арилтетразолы, 5-метил-1*H*-тетразол-1-илацетогидразид, 5-фенил-2*H*-тетразол-2-илацетогидразид, цитотоксическая активность, ингибирующая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23050050, **EDN:** DBSPYI

Производные 1,3,5-триазины проявляют различные виды биологической активности (противоопухолевую, антибактериальную, противовоспалительную, фунгицидную

и др.) и широко используются в современной медицинской химии при разработке разнообразных активных фармацевтических субстанций [1]. Так, одним из перспективных направлений при-

Схема 1.



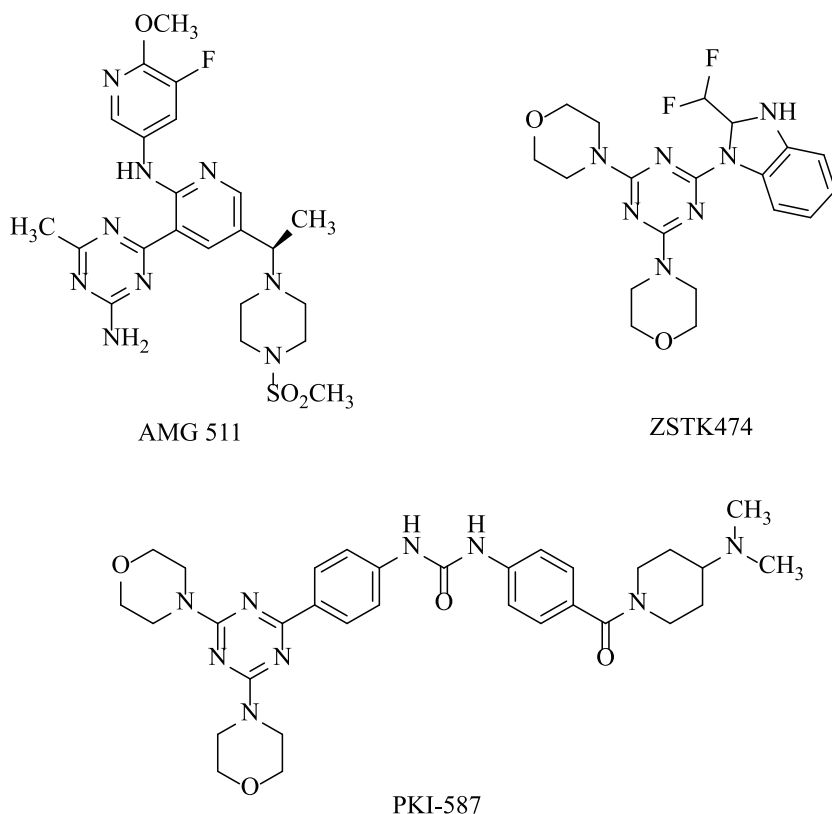
менения 1,3,5-триазинов является получение высокоэффективных цитостатиков [1, 2]. Цитотоксическая активность 1,3,5-триазинов может быть обусловлена их действием на различные биологические мишени опухолевых клеток [3]. Например, такие производные 1,3,5-триазина, как алтретамин ($N^2, N^2, N^4, N^4, N^6, N^6$ -гексаметил-1,3,5-триазин-2,4,6-триамин), третамин (2,4,6-триэтиленимино-1,3,5-триазин), (5-{[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино}-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанол **I**, являются алкилирующими агентами [4] (схема 1). Метаболиты данных веществ образуют ковалентные связи с молекулами ДНК в том числе опухолевых клеток, препятствуя репликации ДНК [5].

Стоит отметить, что в ряде случаев оказывается эффективным получение гибридных молекул, содержащих в своей структуре два и более гетероциклических фрагмента. Более того, известен факт, когда замена азидной группы на тетразольный цикл приводит к существенному снижению токсичности без потери биологической активности [6]. Однако в ряде случаев ключевым моментом при разработке фармацевтических агентов является тот факт, что введение тетразольного кольца в субстраты делает продукты более устойчивыми к действию разрушающих ферментов. Это позволяет впоследствии существенно снизить дозировку препарата и, следовательно, уменьшить токсическое воздействие на организм. Стоит отметить, что в ряде случаев оказывается эффективным получение гибридных молекул, содержащих в своей структуре два и более гетероциклических

фрагмента. Так, общепризнанным фармакофорным фрагментом является тетразольный цикл, который рассматривают как биоизостерический, метаболически стабильный аналог *цис*-амидной или карбоксильной групп [6–9]. Тетразолы являются важными фармакофорами и проявляют различные виды биологической активности [6–8]. Стоит отметить, что к настоящему времени не описаны случаи того, что введение тетразольного цикла в структуру биологически активного вещества или замена в молекуле субстрата, например, амидной или карбоксильной группы, тетразолильным фрагментом, приводит к увеличению токсичности. Более того, известен факт, когда замена азидной группы на тетразольный цикл приводит к существенному снижению токсичности без потери биологической активности [10]. Однако ключевым моментом в ряде случаев при разработке фармацевтических агентов является тот факт, что введение тетразольного кольца в субстраты делает продукты устойчивыми к действию разрушающих ферментов. Это позволяет существенно снизить дозировку препарата и, следовательно, уменьшить токсическое воздействие на организм [6].

Ранее нами было показано, что введение 5-фенилтетразол-2-илацетильного фрагмента в структуру цитостатика (5-{[4,6-бис(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]амино}-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола **1** привело к увеличению противоопухолевой активности полученного [(5-[4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-амино)-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил]метил-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)]ацетата **2** (схема 1) в от-

Схема 2.



ношении опухолевой клеточной линии SK-HEP-1 [4].

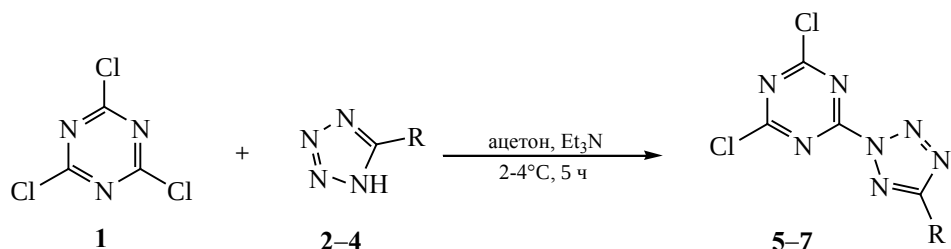
Также в настоящее время активно развивается направление, связанное с синтезом производных 1,3,5-триазина, которые являются ингибиторами киназ. Показано, что цитостатические агенты на основе 1,3,5-триазинов могут воздействовать на опухолевые клетки за счет связывания со специфическими сайтами киназ, таких как PI3K, EGFR, ROCK и др. [2, 11]. Высокую ингибирующую активность показали производные 1,3,5-триазина, содержащие в качестве заместителей пиперидиновые и морфолиновые фрагменты [12]. Так, AMG 511, ZSTK 474 (схема 2) ингибиторы PI3K пан-класса I дошли до стадии клинических испытаний [13]. 1,3,5-Триазин AMG 511 продемонстрировал значительную противоопухолевую активность *in vivo*, обусловленную блокированием пути PI3K (EC_{50} 228 нг/мл на модели печени мыши) [11, 14].

1,3,5-Триазин ZSTK 474 является АТФ-конкурентным ингибитором киназ и ингибирует p110 α ,

p110 β , p110 γ и p110 δ с IC_{50} 16, 44, 5 и 49 нМ. соответственно. Также 1,3,5-триазин ZSTK 474 при пероральном введении показал высокую противоопухолевую активность за счет подавления фосфорилирования Akt без токсических эффектов на моделях мешей с ксенографтами опухолей человека [11]. Бисморфолино-1,3,5-триазин PKI-587 ингибирует рап-PI3K/mTOR (схема 2). Показано, что в данных соединениях морфолиновый фрагмент играет важную роль. Атомы кислорода морфолиновых циклов участвуют в образовании водородных связей в ключевой шарнирной области АТФ-связывающего кармана обоих ферментов, как фосфоинозитид-3-киназы PI3K пан-класса I, так и mTOR [15].

В данной работе синтезированы и охарактеризованы производные морфолин-4-ил-1,3,5-триазина и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазина, содержащие в 1,3,5-триазиновом цикле в качестве заместителей 5-арилтетразолильный, 5-метил-1*H*-тетразол-1-илацетогидразидный и 5-фенил-2*H*-тетразол-2-илацетогидразидный

Схема 3.



R = Ph [2, 5 (84%)], 2-OH-C₆H₄ [3, 6 (68%)], 3-NO₂-4-OH-C₆H₃ [4, 7 (55%)].

фрагменты. Методом МТТ-теста исследована цитотоксическая активность полученных соединений в отношении опухолевых клеточных линий Huh-7 и A549. Для соединений, показавших наибольшее цитотоксическое действие, методом УФ спектроскопии изучено взаимодействие с ДНК. Для N'-(4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидрида изучена способность ингибировать тирозинкиназный домен поверхностных трансмембранных рецепторов клеток линии Huh-7 – EGFR и Her-2. Кроме того, для некоторых тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазинов проведено исследование антиоксидантных свойств.

Синтез тетразолсодержащих производных морфолин-4-ил-1,3,5-триазина и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазина. Для синтеза замещенных 1,3,5-триазинов в качестве исходного реагента использовали доступный цианурхлорид 1. Варьируя температурный режим реакции, проводили последовательное нуклеофильное замещение атомов хлора цианурхлорида 1 на тетразолильные, морфолиновые и 4-метилпиперидиновые фрагменты. Так, взаимодействием цианурхлорида 1 с 5-арилтетразолами 2–4 были получены производные 1,3,5-триазина 5–7, содержащие в цикле 5-арилтетразолильные заместители (схема 3). Данные реакции проводили в ацетоне в присутствии триэтиламина в соответствии с методикой, описанной нами ранее для синтеза соединения 5, увеличив реакционное время с 3 до 5 ч [16].

Реакцией цианурхлорида 1 с гидразидом 5-метилтетразол-1-илуксусной кислоты 8 и гидрази-

дом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты 10 в диоксане в присутствии K₂CO₃ были получены соединения 9 и 11 соответственно, в которых тетразольный цикл связан с 1,3,5-триазином через линкерную ацетогидразидную группу (схема 4).

Взаимодействием цианурхлорида 1 с 4-(трифторметил)анилином было получено соединение 12, которое затем было введено в реакции с гидразидом 5-метилтетразол-1-илуксусной кислоты 8 и гидразидом 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты 10 для синтеза дизамещенных 1,3,5-триазинов 13 и 14 соответственно (схема 5).

Полученные соединения 5–7, 9, 11, 13, 14 далее были использованы для синтеза производных морфолин-4-ил-1,3,5-триазинов и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазинов (схемы 6, 7). Так, синтез соединений 15–20, 22, 23 проводили в ацетоне с добавлением водного раствора NaOH (10 мас%), вводя в реакцию морфолин или 4-метилпиперидин соответственно, и выдерживали реакционную смесь сначала при комнатной температуре в течение 20 ч (в случае соединений 22, 23 в течение 14 ч), а затем в течение 4 ч при 50°C (табл. 1). При получении 1,3,5-триазина 21 в качестве растворителя использовали диоксан.

Полученные соединения были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C{H}, масс-спектрометрии и элементного C,H,N-анализа. Структура соединений 9 и 12 также была подтверждена данными РСА. В спектрах ЯМР ¹³C{H} замещенных 1,3,5-триазинов 5–7, 9, 11–23 в зависимости от типа заместителей наблюдаются сигналы атомов углерода триазинового цикла при

Схема 4.

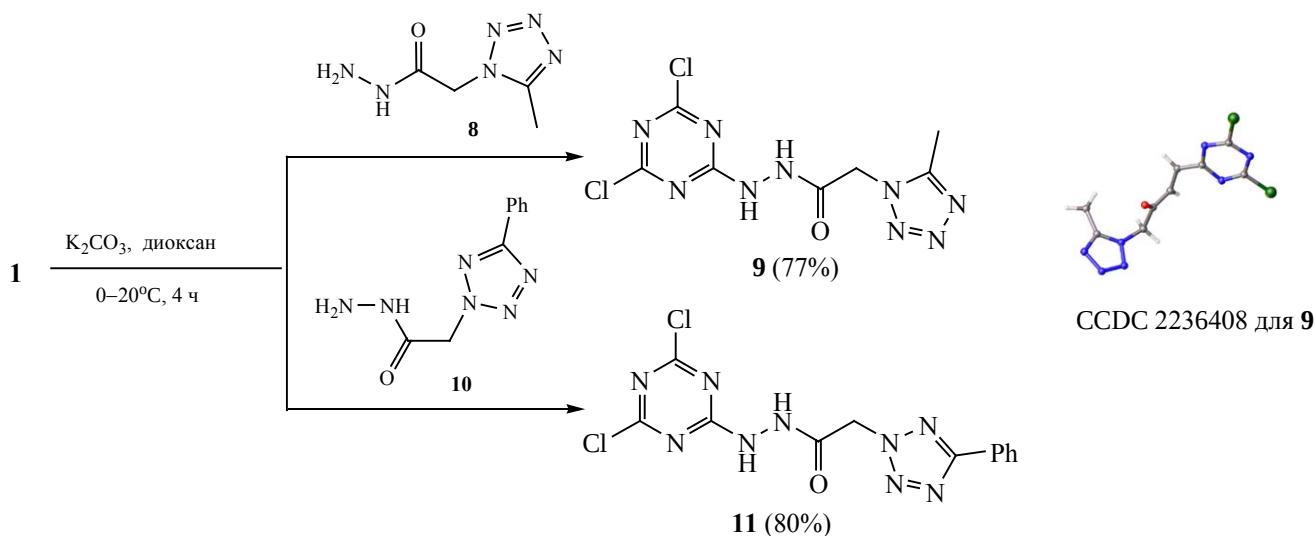
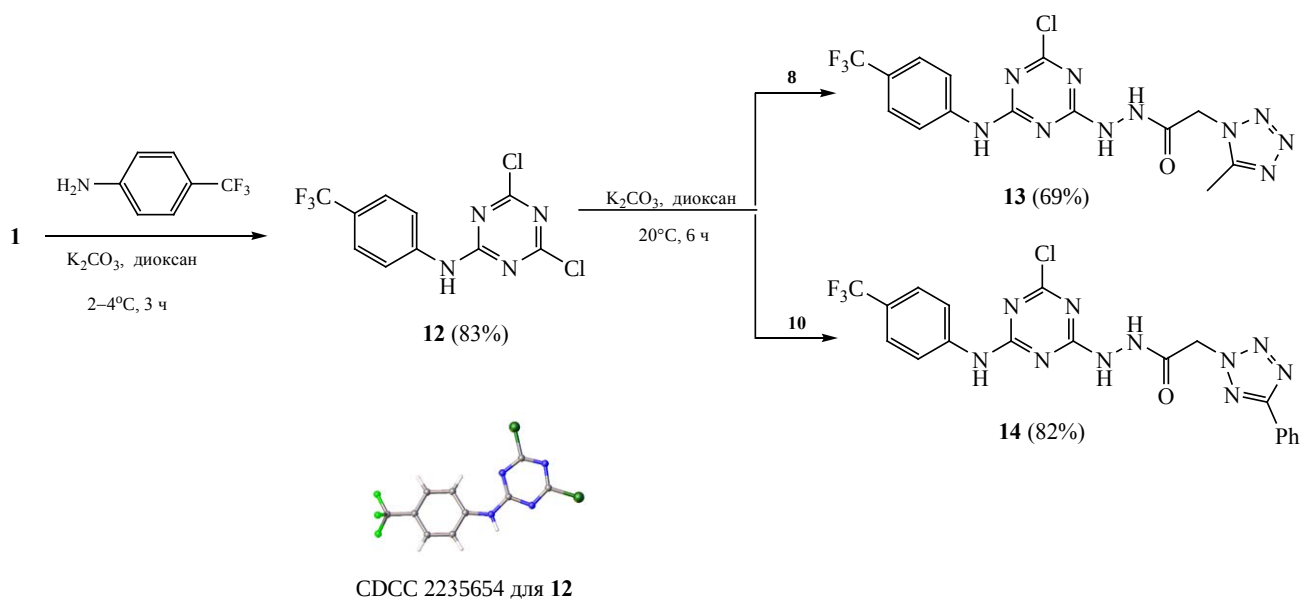


Схема 5.



153.1–172.1 м. д. Для 1,5-дизамещенного тетразольного цикла в соединениях **9**, **13**, **19** и **22** проявляются сигналы атомов углерода при 153.9, 154.7, 153.7 и 154.3 м. д. соответственно, а для 2,5-дизамещенного цикла в соединениях **5–7**, **11**, **14**, **15–18**, **20**, **21**, **23** – при 164.0–165.0 м. д. В спектрах ЯМР ^1H соединений **15**, **18–20**, **22** и **23** протоны метиленовых групп морфолиновых циклов прояв-

ляются при 3.46–3.59 и 3.61–3.78 м. д., 4-метилпиперидиновых циклов – при 1.51–1.72 и 2.59–2.91 м. д. В спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ производных морфолин-4-ил-1,3,5-триазина **15**, **18–20**, **22** и **23** наблюдаются соответствующие сигналы эндоциклических атомов углерода морфолиновых циклов при 43.7–48.7 м. д. и 66.4–68.7 м. д., а в производных 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазина **16**, **17**, **21** –

Таблица 1. Выходы соединений 15–21

№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
15			Cl	75
16				75
17			Cl	68
18			Cl	58
19				79
20				72
21				54

4-метилпиперидиновых циклов при 30.8–31.2, 33.9–34.1 и 54.1–56.3 м. д.

Влияние тетразолсодержащих производных морфолин-4-ил-1,3,5-триазина и 4-метилпиперидин-1-ил-1,3,5-триазина на выживаемость опухолевых клеточных линий Huh-7 и A549. В данной работе методом МТТ-теста исследована цитотоксическая активность соединений 15–23 в отношении опухолевых клеточных линий печени человека Huh-7 и легкого человека A549. Проведенные исследования показали, что соединения 15–23 *in vitro* не проявляют выраженного цитотоксического действия в отношении исследуемых клеточных линий. Наиболее значительную цитотоксическую активность проявил 1,3,5-триазин 19, содержащий в качестве заместителей 5-метил-

тетразол-1-илацетогидразидный фрагмент и морфолиновые циклы, а также соединение 21, содержащее 5-фенилтетразол-2-илацетогидразидный фрагмент и 4-метилпиперидиновые циклы. При инкубации клеточных линий Huh-7 и A549 в течение 48 ч с соединениями 19 и 21 (с 100.0 мкМ.) выживаемость клеток составляла (49±6)% и (51±8)% для соединения 19 и (46±7)% и (48±7)% для соединения 21 соответственно.

Исследование взаимодействия тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазина 9, 19 и 21 с ДНК методом УФ спектроскопии. Как отмечено выше, один из возможных механизмов цитотоксического действия производных 1,3,5-триазина основан на взаимодействии данных соединений или их метаболитов с молеку-

Схема 6.

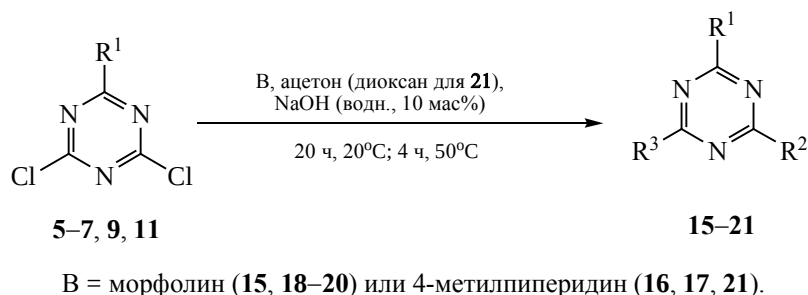
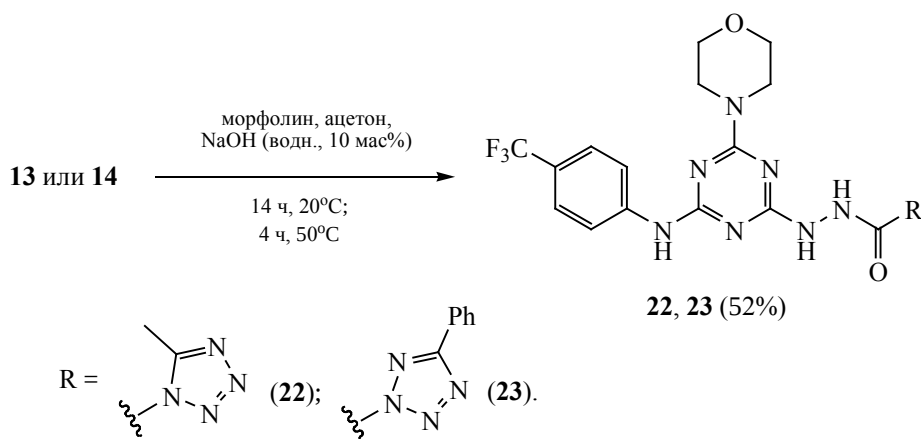


Схема 7.



лами ДНК опухолевых клеток, которое приводит к повреждению и нарушению репликации ДНК [1, 2]. В данной работе методом УФ спектроскопии исследовано взаимодействие тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазинов **9**, **19** и **21** с ДНК. Наличие в молекуле ДНК хромофорных групп азотистых гетероциклических оснований обуславливает присутствие в УФ спектрах водных растворов ДНК в диапазоне от 200 до 350 нм широкой полосы поглощения с максимумом поглощения при 260 нм. Как правило, взаимодействие биологически активного вещества с биополимером в водных растворах 0.9% NaCl при pH 7.4 приводит к характеристичным изменениям в электронных спектрах поглощения ДНК [17]. Характер данных спектральных изменений обусловлен типом взаимодействия вещества с ДНК. Так, бороздочное связывание может приводить к гиперхромному эффекту, а интеркаляция, наоборот, может сопро-

водиться уменьшением оптической плотности раствора с бато- или гипсохромным сдвигом полосы спектра поглощения [17–19].

На рис. 1 представлены рассчитанные спектры поглощения ДНК в 0.9%-ных водных растворах NaCl при постоянной концентрации ДНК (5.7 мкМ.) и различных концентрациях соединений **9** (рис. 1а), **19** (рис. 1б) и **21** (рис. 1в). Установлено, что при увеличении концентрации 1,3,5-триазинов **9**, **19** и **21** в УФ спектрах наблюдается гиперхромный эффект. При этом в случае добавления к раствору ДНК дихлорзамещенного 1,3,5-триазина **9**, содержащего 5-метилтетразол-1-илацетогидразидный фрагмент, также наблюдается появление максимума поглощения при 343 нм. Таким образом, принимая во внимание незначительные изменения спектральных характеристик растворов ДНК, тем не менее нельзя исключать возможность взаимодействия 1,3,5-триазинов **9**, **19** и **21** с биопо-

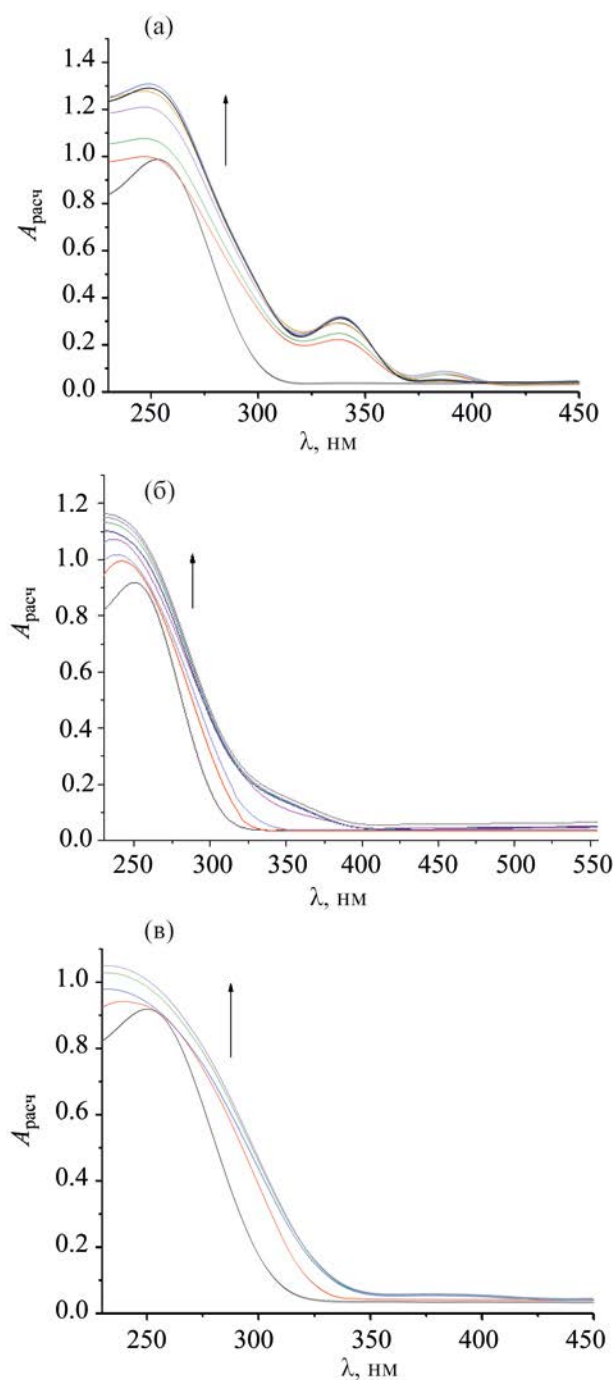


Рис. 1. Рассчитанные спектры поглощения ДНК (c 5.7 мкМ.) в присутствии соединений **9** (а), **19** (б) и **21** (в) при различных концентрациях (c 0, 0.57–14.25 мкМ.). $A_{\text{расч}} = A_{\text{набл}} - A_{\text{соед}}$, где $A_{\text{набл}}$ – наблюдаемое значение оптической плотности раствора ДНК в присутствии 1,3,5-триазина **9**, **19** или **21**; $A_{\text{соед}}$ – значение оптической плотности раствора соединения **9**, **19** или **21**, определенное из зависимости Бугера–Ламберта–Бера.

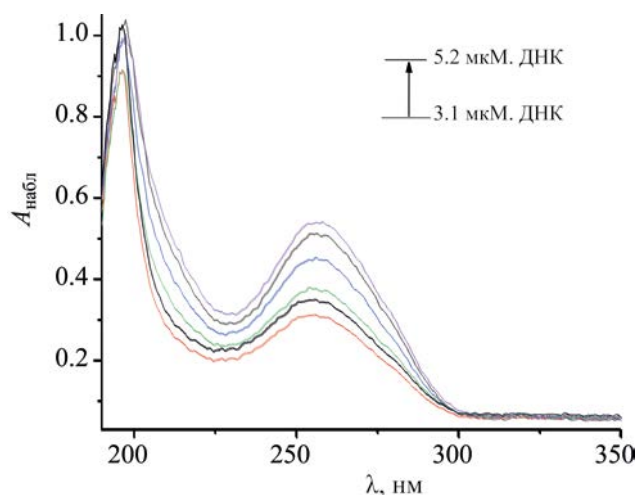


Рис. 2. Спектр поглощения соединения **19** (2.3 мкМ.) при различных концентрациях ДНК (c 3.1–5.2 мкМ.).

лимером с образованием ассоциатов.

Также были получены УФ спектры ДНК при различных концентрациях (3.1, 3.3, 3.8, 4.7, 5.0, 5.2 мкМ.) в присутствии соединения **19** (2.3 мкМ.) в 0.9%-ном растворе NaCl, pH 7.4 (рис. 2).

Используя полученные данные, для 1,3,5-триазина **19** с ДНК была построена зависимость Вольфа–Шиммера и рассчитаны величины K_{bin} с использованием уравнения Вольфа–Шиммера (1) [20].

$$\frac{[\text{ДНК}]}{\epsilon_a - \epsilon_f} = \frac{[\text{ДНК}]}{\epsilon_b - \epsilon_f} + \frac{1}{K_{\text{bin}}(\epsilon_b - \epsilon_f)}, \quad (1)$$

где K_{bin} – константа связывания; $[\text{ДНК}]$ – равновесная концентрация ДНК, ϵ_a , ϵ_f и ϵ_b – коэффициенты молярной экстинкции ($A_{\text{набл}}/[\text{M}]$), коэффициент молярной экстинкции несвязанного соединения **19** и коэффициент молярной экстинкции соединения **19**, полностью связанного с ДНК соответственно.

Зависимость $[\text{ДНК}]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ от $[\text{ДНК}]$ является линейной ($y = -0.3961x + 7.855$, R^2 0.946). Полученное значение K_{bin} $9.02 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ подтверждает возможное взаимодействие 1,3,5-триазина **19** с ДНК. Принято считать, что при сильном взаимодействии вещества с ДНК константа связывания K_{bin} находится в диапазоне 10^5 – 10^8 M^{-1} [21]. Низкое значение полученной константы связывания

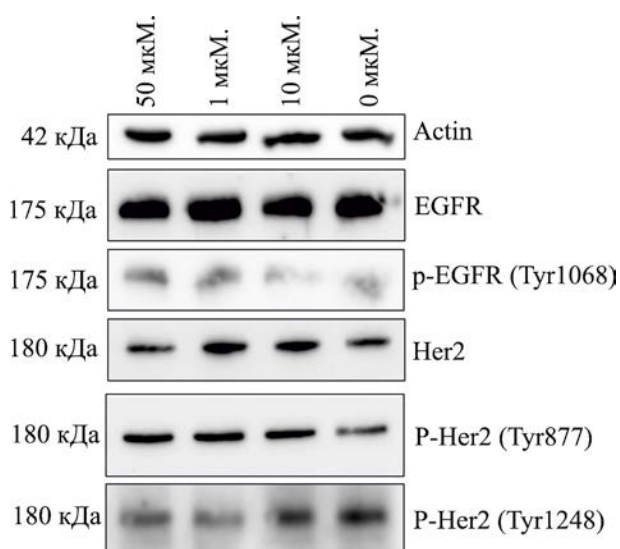


Рис. 3. Результаты иммуноблоттинга лизатов клеток линии Huh-7 после инкубации клеток в течение 6 ч с соединением **19** (*c* 1–50 мкМ.).

может свидетельствовать о возможности нековалентного бороздочного связывания, как было показано в работе [21] для пиразолсодержащих 1,3,5-триазинов.

Исследование ингибирующего действия 1,3,5-триазина **19 в отношении тирозинкиназного домена поверхностных рецепторов.** На модельном соединении **19** была изучена способность оказывать ингибирующее действие в отношении фосфорилирования тирозинкиназного домена трансмембранных рецепторов клеток Huh-7 – EGFR и Her-2. Результаты иммуноблоттинга с использованием специфических антител против pEGFR (Tyr-1068) и pHer-2 (Tyr-877 и Tyr-1248) показали отсутствие выраженного ингибирования фосфорилирования тирозинкиназного домена в присутствии соединения **19** в концентрациях 1 и 10 мкМ. (рис. 3).

Антиоксидантная активность. Изучение взаимодействия тетразолсодержащими производными 1,3,5-триазина **5, **9**, **16** и **19** с NO-радикалами.** На модельных соединениях **5**, **9**, **16** и **19** было проведено исследование связывания тетразолсодержащими производными 1,3,5-триазина NO-радикалов в сравнении с азидом натрия. Полученные данные свидетельствуют о том, что тетраз-

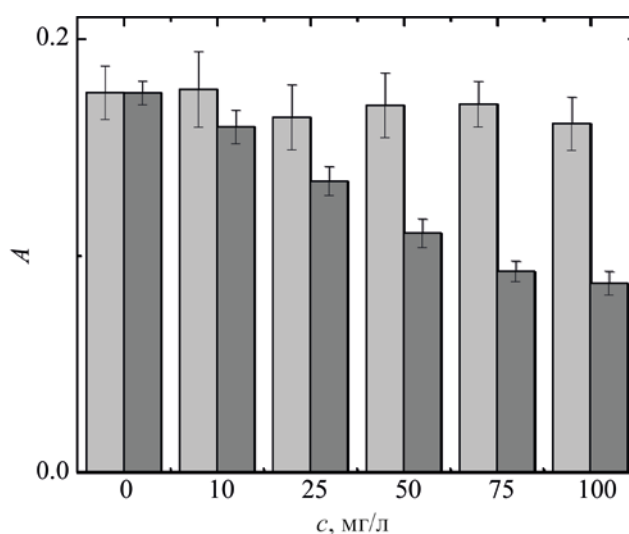


Рис. 4. Влияние соединения **9** на захват NO-радикалов (светло-серый) и азиды натрия (темно-серый).

олсодержащие дихлорзамещенные 1,3,5-триазины **5** и **9** не поглощают NO-радикалы и не обладают антирадикальной активностью в отношении NO-радикалов (рис. 4). Введение в s-триазиновый цикл двух 4-метилпиперидиновых (соединение **16**) и морфолиновых заместителей (соединение **19**) не оказало влияния на связывание NO-радикалов. Полученные данные для соединений **9**, **16** и **19** аналогичны данным, представленным на рис. 4.

Влияние тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазина **19 и **21** на фотоиндуцированный гемолиз эритроцитов человека.** В связи с тем, что биологически активные вещества могут вызывать гемолиз, который зачастую приводит к анемии, гипертонии и почечной токсичности у пациентов, определение гемосовместимости входит в число основных тестов при определении биосовместимости потенциальных лекарственных средств.

На рис. 5 представлена концентрационная зависимость степени фотоиндуцированного гемолиза от концентрации вещества **21**. Аналогичный характер зависимости также наблюдался для соединения **19**. Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что тетразолсодержащие производные 1,3,5-триазина, содержащие в качестве заместителей морфолино-

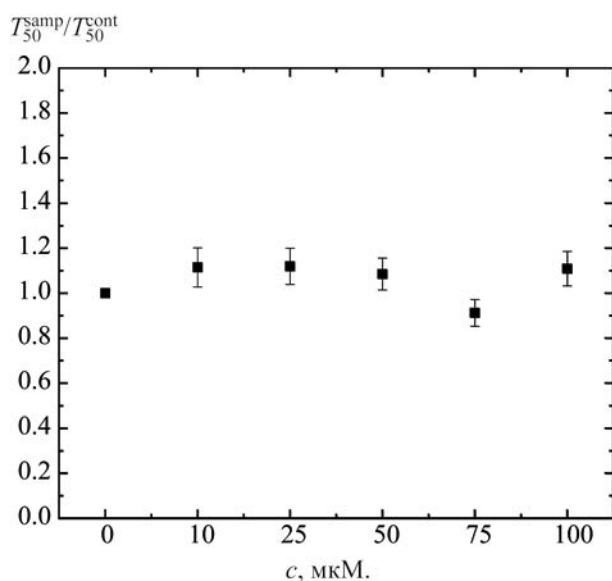


Рис. 5. Концентрационная зависимость степени фотоиндуцированного гемолиза в присутствии вещества **21**. c — молярная концентрация соединения **21**, T_{50}^{smp} — время фотоиндуцированного гемолиза 50% эритроцитов в присутствии соединения **21**, $T_{50}^{control}$ — время фотоиндуцированного гемолиза 50% эритроцитов в присутствии физиологического раствора.

вые циклы **19** и 4-метилпиперидиновые циклы **21**, не проявляют антиоксидантной активности и не оказывают влияния на фотоиндуцированный гемолиз.

Таким образом, синтезированы и охарактеризованы новые тетразолсодержащие производные морфолин-4-ил-1,3,5-триазина и 4-метилпиперазин-1-ил-1,3,5-триазина. Наиболее заметный цитотоксический эффект в отношении опухолевых клеточных линий Huh-7 и A549 проявили 1,3,5-триазин **19**, содержащий в качестве заместителей 5-метилтетразол-1-илацетогидразидный фрагмент и морфолиновые циклы, а также соединение **21**, содержащее 5-фенилтетразол-2-илацетогидразидный фрагмент и 4-метилпиперидиновые циклы. Показано, что данные соединения вызывают изменения спектральных характеристик растворов ДНК, что может свидетельствовать о взаимодействии их с биополимером. При этом значение константы связывания с ДНК (K_{bin} 9.02×10^4 М.⁻¹) для N'-(4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидрази-

да может указывать на нековалентный тип данного взаимодействия по типу бороздочного связывания. На примере модельных соединений — тетразолсодержащих производных 1,3,5-триазина — показано, что данные вещества не проявляют антиоксидантных свойств, не вызывают фотоиндуцированный гемолиз и оказывают незначительное ингибирующее действие в отношении тирозинкиназного домена трансмембранных рецепторов клеток Huh-7 — EGFR и Her-2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 400 (400.13 и 100.61 МГц соответственно) в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$ при 25°C. Масс-спектральный анализ выполнен на приборе Bruker Daltonik GmbH MaXis (Германия). УФ спектры зарегистрированы в диапазоне 200–400 нм на спектрофотометре Beckman Coulter DU 800 с использованием кварцевых кювет (l 1 см).

Общая методика синтеза соединений 5–7. К раствору цианурхлорида (3.3 ммоль) в 40 мл ацетона добавляли раствор соответствующего 5-арилтетразола (3.6 ммоль) в 20 мл ацетона и триэтиламин (4.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 2–4°C. По окончании времени выдержки выпавшие в осадок продукты соединений **5** и **6** отфильтровывали, промывали водой и сушили в токе воздуха. При получении соединения **7** реакционную смесь по окончании времени выдержки упаривали при пониженном давлении. Продукт **7** очищали методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 9.5:0.5).

2,4-Дихлор-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин (5). Выход 0.82 (84%). Описание и спектральные характеристики соединения **5** совпадают с опубликованными в работе [16].

2-[2-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2H-тетразол-5-ил]фенол (6). Выход 0.7 г (68%), белые кристаллы, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 7.97 д. д (1H, CH_{Ph} , J 7.8, 1.6 Гц), 7.42–7.37 м (1H, CH_{Ph}), 7.13–6.99 м (1H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_C , м. д.: 168.1 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.3 (CN_4), 148.1 (C_{Ph}), 131.0 (CH_{Ph}), 129.9 (CH_{Ph}), 120.4 (C_{Ph}), 118.3 (CH_{Ph}). Найдено, %: С 38.48; Н 1.89; N 31.39. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}$. Вычислено, %: С 38.73; Н 1.63; N 31.62.

4-[2-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2H-тетразол-5-ил]-2-нитрофенол (7). Выход 0.64 г (55%), желтые кристаллы, т. пл. 193–195°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.03 с (1H, CH_{Ph}), 7.83 д (1H, CH_{Ph} , J 7.7 Гц), 7.38 д (1H, CH_{Ph} , J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 169.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 169.4 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.3 (CN_4), 154.0 (C_{Ph}), 138.2 (CH_{Ph}), 134.5 (C_{Ph}), 126.5 (C_{Ph}), 118.0 (CH_{Ph}), 113.6 (CH_{Ph}). Найдено, %: С 33.66; Н 1.19; N 31.47. $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С 33.82; Н 1.14; N 31.56.

Синтез соединений **9**, **11** осуществлен в соответствии с методикой, описанной в работе [16].

N'-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидразид (9). Выход 1.41 г (77%), белые кристаллы, т. пл. 218–220°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.29 с (2H, CH_2), 2.49 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 164.8 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.6 ($\text{C}=\text{O}$), 161.4 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 153.9 (CN_4), 59.7 (CH_2), 8.9 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306.0195 [$M + \text{H}$] $^+$. Структура моноклинная, $P2_1$ (по. 4), a 4.6421(3) Å, b 12.0534(7) Å, c 21.3634(15) Å, β 93.039(6)°, V 1193.67(13) Å 3 , Z 2, T 100.15 К, $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 4.888 мм $^{-1}$, $d_{\text{выч}}$ 1.653 г/см 3 , 9900 отражений (4.142° $\leq 2\theta \leq$ 139.976°), из них уникальных 4421 (R_{int} 0.0687, R_{sigma} 0.0887). R_1 0.0749 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2111. CCDC 2236408.

N'-(4,6-Дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразид (11). Выход 1.75 г (80%). Спектральные характеристики соединения **11** совпадают с описанными ранее [16].

4,6-Дихлор-N-[4-(трифторметил)фенил]-1,3,5-триазин-2-амин (12). К раствору цианурхлорида (0.92 г, 4.97 ммоль) в 30 мл диоксана при 2–4°C при перемешивании прибавляли раствор 0.8 г (4.97 ммоль) 4-(трифторметил)анилина в 30 мл диоксана и 0.6 г K_2CO_3 . Реакционную смесь выдерживали при 2–4°C в течение 3 ч. По окончании времени выдержки отфильтровывали осадок и упаривали раствор при пониженном давлении. Проводили экстракцию в системе хлороформ–вода. Органический слой сушили безводным CaCl_2 и упаривали при пониженном давлении. Выход 1.28 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.:

8.82 с (1H, NH), 7.77–7.65 м (2H, CH_{Ph}), 7.65–7.62 м (2H, CH_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 154.6 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 153.1 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 141.6 (C_{Ph}), 128.8 (C_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 126.6 (CH_{Ph}), 124.2 (CF_3), 120.9 (CH_{Ph}). Найдено, %: С 37.98; Н 1.69; N 18.14. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$. Вычислено, %: С 38.86; Н 1.63; N 18.13. Структура моноклинная, $P2_1/n$ (по. 14), a 7.1447(2) Å, b 8.1567(2) Å, c 19.6791(6) Å, β 96.337(3)°, V 1139.83(6) Å 3 , Z 4, T 100(2) К, $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 5.463 мм $^{-1}$, $d_{\text{выч}}$ 1.801 г/см 3 , 7347 отражений (9.042° $\leq 2\theta \leq$ 149.98°) из них уникальных 2307 (R_{int} 0.0327, R_{sigma} 0.0345). R_1 0.0346 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.0917. CCDC 2235654.

Общая методика синтеза соединений **13**, **14**.

К раствору 4,6-дихлор-N-(4-(трифторметил)фенил)-1,3,5-триазин-2-амин **12** (0.6 г, 1.94 ммоль) в 50 мл диоксана при перемешивании прибавляли раствор 2.04 ммоль 2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидразида **9** или N'-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразида **11** в 40 мл диоксана и 0.3 г (2.17 ммоль) K_2CO_3 . Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 6 ч. По окончании времени выдержки реакционную смесь фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 9.5:0.5).

N'-(4-Хлор-6-{4-(трифторметил)фенил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)ацетогидразид (13). Выход 0.57 г (69%), белые кристаллы, т. пл. 216–218°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.84–7.80 м (2H, CH_{Ph}), 7.74–7.71 м (2H, CH_{Ph}), 5.40 с (2H, CH_2), 2.41 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 168.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$), 164.5 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 154.7 (CN_4), 131.2 (C_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 126.9 (CF_3), 120.6 (CH_{Ph}), 54.3 (CH_2), 10.5 (CH_3). Найдено, %: С 40.51; Н 2.92; N 31.08. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_{10}\text{O}$. Вычислено, %: С 39.22; Н 2.82; N 32.67.

N'-(4-Хлор-6-{4-(трифторметил)фенил}амино}-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразид (14). Выход 0.78 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 220–222°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 10.76 с (1H, NH), 10.25 с (1H, NH), 8.00 с (4H, CH_{Ph}), 7.85 д (1H, CH_{Ph} , J 7.4 Гц), 7.67 д (1H, CH_{Ph} , J 8.4 Гц), 7.55 д (4H, CH_{Ph} , J 17.7 Гц), 5.75 с (2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 168.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$), 164.6

(CN₄), 164.5 (C_{триазин}), 142.8 (CH_{Ph}), 131.2 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 129.67 (CH_{Ph}), 127.2 (CH_{Ph}), 126.8 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 120.6 (CH_{Ph}), 53.9 (CH₂). Найдено, %: С 46.49; Н 2.88; N 28.54. C₁₉H₁₄ClF₃N₁₀O. Вычислено, %: С 49.01; Н 2.92; N 27.11.

Общая методика синтеза соединений 15–21.

К раствору соединения 5 (6, 7, 9 или 11) (1.2 ммоль) в 50 мл ацетона (диоксана при получении 21) добавляли 2.5 ммоль морфолина или 4-метилпиперидина в 5 мл 10%-ного водного раствора NaOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем при 50°C в течение 4 ч. По окончании времени выдержки реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 9:1, для соединений 15, 16; хлороформ–метанол, 9.5:0.5 для соединений 17, 20, 21).

4-[4-Хлор-6-(5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]морфолин (15). Выход 0.39 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.05 д. д (2H, CH_{Ph}, *J* 7.5, 1.9 Гц), 7.57 д. д (3H, CH_{Ph}, *J* 5.7, 4.8 Гц), 3.62 д (4H, CH₂, *J* 4.4 Гц), 3.57 д (4H, CH₂, *J* 4.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 165.8 (C_{триазин}), 165.0 (C_{триазин}), 164.5 (CN₄), 129.5 (C_{Ph}), 128.7 (C_{Ph}), 127.2 (CH_{Ph}), 126.2 (CH_{Ph}), 67.23 (CH₂), 45.34 (CH₂). Масс-спектр, *m/z*: 345.0811 (*I*_{отн}, %).

2,4-Бис(4-метилпиперидин-1-ил)-6-(5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)-1,3,5-триазин (16). Выход 0.39 г (75%), белые кристаллы, т. пл. 212–214°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.71–7.59 м (2H, CH_{Ph}), 7.51 д. т (3H, CH_{Ph}, *J* 10.4, 6.8 Гц), 2.82 д. д (4H, CH₂, *J* 22.7, 12.0 Гц), 2.69 т (4H, CH₂, *J* 11.9 Гц), 1.72–1.63 м (5H, CH₂, CH), 1.62–1.58 м (5H, CH₂, CH), 0.91 с (3H, CH₃), 0.89 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 165.8 (C_{триазин}), 165.2 (C_{триазин}), 164.0 (CN₄), 130.3 (C_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 128.9 (CH_{Ph}), 126.8 (CH_{Ph}), 56.3 (CH₂), 54.1 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 22.3 (CH₃), 22.0 (CH₃). Найдено, %: С 64.21; Н 6.69; N 28.11. C₂₂H₂₉N₉. Вычислено, %: С 62.98; Н 6.97; N 30.05.

2-{2-[4-Хлор-6-(4-метилпиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-2Н-тетразол-5-ил}фенол (17). Выход 0.41 г (68%), белые кристаллы, т. пл. 211–213°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.:

8.01–7.93 м (1H, CH_{Ph}), 7.25–7.05 м (1H, CH_{Ph}), 6.99–6.77 м (2H, CH_{Ph}), 2.91–2.78 м (5H, 2CH₂, 1CH), 1.65 д. д (4H, *J* 19.1, 6.1 Гц), 0.91 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 169.24 (C_{триазин}), 168.25 (C_{триазин}), 164.02 (CN₄), 129.05 (CH_{Ph}), 126.55 (CH_{Ph}), 119.15 (CH_{Ph}), 116.34 (CH_{Ph}), 43.70 (CH), 33.98 (CH₂), 30.83 (CH₂), 22.04 (CH₃). Найдено, %: С 55.01; Н 3.71; N 29.24. C₁₆H₁₇N₈ClO. Вычислено, %: С 51.55; Н 4.60; N 30.06.

4-[2-(4-Хлор-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2Н-тетразол-5-ил]-2-нитрофенол (18).

Выход 0.33 г (58%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 199–201°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.33 с (1H, CH_{Ph}), 7.93 д. д (1H, CH_{Ph}, *J* 19.7, 9.2 Гц), 7.70–7.52 м (1H, CH_{Ph}), 3.74 д. д (4H, CH₂, *J* 21.0, 4.3 Гц), 3.67–3.51 м (4H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 165.09 (C_{триазин}), 164.99 (CN₄), 153.69 (C_{Ph}), 137.86 (C_{Ph}), 126.17 (CH_{Ph}), 119.45 (CH_{Ph}), 115.12 (CH_{Ph}), 66.5 (CH₂), 44.0 (CH₂). Найдено, %: С 40.89; Н 3.54; N 30.04. C₁₄H₁₂ClN₉O₄. Вычислено, %: С 41.44; Н 2.98; N 31.07.

N'-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)ацетогидразид (19).

Выход 0.32 г (79%), белые кристаллы, т. пл. 255–257°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 5.25 с (2H, CH₂), 3.78–3.64 м (8H, CH₂), 3.59–3.46 м (8H, CH₂), 2.48 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 167.5 (C_{триазин}), 165.2 (C=O), 153.7 (CN₄), 66.5 (CH₂), 48.7 (CH₂), 8.6 (CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 406.2062 [*M* + *H*]⁺.

N'-(4,6-Диморфолино-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)ацетогидразид (20).

Выход 0.37 г (72%), белые кристаллы, т. пл. 273–275°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.14–7.93 м (2H, CH_{Ph}), 7.70–7.43 м (3H, CH_{Ph}), 5.57 с (2H, CH₂), 3.56 уш. с (16H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 166.8 (C_{триазин}), 165.1 (C=O), 164.5 (CN₄), 131.2 (CH_{Ph}), 129.8 (CH_{Ph}), 126.8 (C_{Ph}), 66.4 (CH₂), 53.9 (CH₂), 43.7 (CH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 468.2211 [*M* + *H*]⁺.

N'-[4,6-Бис(4-метилпиперидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил]-2-(5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)-ацетогидразид (21).

Выход 0.44 (54%), белые кристаллы, т. пл. 291–293°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.63 с (1H, NH), 8.06 д. д (2H,

CH_{Ph} , J 7.1, 2.2 Гц), 7.59–7.55 м (3H, CH_{Ph}), 5.58 с (2H, CH_2), 2.88–2.59 м (4H, CH_2), 1.70–1.51 м (8H, CH_2), 0.89 с (3H, CH_3), 0.87 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 169.6 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 167.7 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.7 ($\text{C}=\text{O}$), 164.5 (CN_4), 131.1 (CH_{Ph}), 129.7 (CH_{Ph}), 127.3 (CH_{Ph}), 126.8 (CH_{Ph}), 54.1 (CH_2), 43.3 (CH_2), 34.1 (CH_2), 31.1 (CH_2), 22.3 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429.1663 [$M + \text{H}$] $^+$.

Общая методика синтеза соединений 22, 23.

К раствору соединения 13 или 14 (1.2 ммоль) в 50 мл ацетона прибавляли раствор 1.5 ммоль морфолина в 5 мл 10%-ного водного раствора NaOH. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании при комнатной температуре в течение 14 ч, затем при 50°C в течение 4 ч. По окончании времени выдержки реакционную смесь упаривали при пониженном давлении.

2-(5-Метил-1H-тетразол-1-ил)-N'-{4-морфолино-6-[(4-(трифторметил)фенил)амино-1,3,5-триазин-2-ил]ацетогидразид (22). Получен в смеси. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 7.44–7.41 м (2H, CH_{Ph}), 7.34–7.32 м (2H, CH_{Ph}), 5.46 с (2H, CH_2), 3.77–3.74 м (4H, CH_2), 3.61–3.57 м (4H, CH_2), 2.33 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 168.9 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.8 ($\text{C}=\text{O}$), 164.5 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 154.3 (CN_4), 126.8 (CH_{Ph}), 125.9 (CH_{Ph}), 120.7 (CH_{Ph}), 120.6 (CH_{Ph}), 66.5 (CH_2), 66.1 (CH_2), 54.3 (CH_2), 48.9 (CH_2), 48.7 (CH_2), 10.3 (CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 480.1818 [$M + \text{H}$] $^+$.

N'-(4-Морфолино-6-{[4-(трифторметил)фенил]амино}-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)ацетогидразид (23). Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 9:1). Выход 0.34 г (52%), белые кристаллы, т. пл. 196–198°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 10.1 с (1H, NH), 9.2 с (1H, NH), 8.25 м (2H, CH_{Ph}), 7.50 д. д (3H, CH_{Ph} , J 7.9, 1.2 Гц), 7.47 д. д (2H, CH_{Ph} , J 8.3, 1.9 Гц), 7.35 д. д (2H, CH_{Ph} , J 7.8, 2.3 Гц), 5.47 с (2H, CH_2), 3.68–3.63 м (4H, CH_2), 3.60–3.57 м (4H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 172.1 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 169.7 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 168.1 ($\text{C}_{\text{триазин}}$), 164.4 ($\text{C}=\text{O}$), 164.3 (CN_4), 131.0 (CH_{Ph}), 128 (CH_{Ph}), 127 (CH_{Ph}), 126.7 (CH_{Ph}), 121.1 (CH_{Ph}), 124.7 (CH_{Ph}), 120.7 (CH_{Ph}), 68.7 (CH_2), 54.8 (CH_2), 44.3 (CH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 542.1810 [$M + \text{H}$] $^+$.

Изучение цитотоксичности соединения 15–23. МТТ-Анализ проводили на опухолевых клеточных линиях Huh-7 (гепатокарцинома человека) и A549 (аденокарцинома человека) согласно методике [22]. Клетки в концентрации $5 \cdot 10^3$ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 ч в среде DMEM с добавлением 10% термически инактивированной фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамина, 50 Ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую среду DMEM, содержащую различные концентрации соединений 15–23, и планшет затем инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере CO_2 -инкубатора в присутствии 20% O_2 , 5% CO_2 . Через 48 ч в лунки добавляли 0.1 мл DMEM и 0.02 мл МТТ-реagenta (5 мг/мл) и продолжали инкубировать в течение 1 ч, после чего удаляли супернатант. Образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками кристаллы формазана растворяли в 0.1 мл ДМСО и измеряли оптическую плотность на планшетном фотометре ALLSHENG AMR-100T при λ 540 нм, вычитая фоновую оптическую плотность при λ 690 нм.

Иммуноблоттинг лизатов клеток Huh-7. 10%-ный полиакриламидный гель использовали для белкового электрофореза по стандартной методике [23]. Для переноса белков с полиакриламидного геля применяли нитроцеллюлозную мембрану с диаметром пор 0.2 мкм (Bio-Rad). Перенос белков осуществляли в камере (Bio-Rad) при силе тока 0.3 А в течение 2 ч. После блокирования неспецифических сайтов связывания на мембране с использованием 5%-ного обезжиренного молока в буферном растворе PBS-T (PBS + 0.1% Твин-20), мембраны инкубировали со специфическими антителами (в разведении 1/1000), разведёнными в том же буферном растворе с молоком в течение ночи [p-HER2 (Tyr1248 и Tyr877) (Cell Signaling), p-EGFR (Tyr1173) (Cell Signaling)]. После трехкратного промывания с использованием PBS-T вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена, и хемилюминесцентный субстрат для детекции пероксидазы хрена были использованы в соответствии с инструкцией производителя (Bio-Rad). Интенсивность сигнала хемилюминесценции детектировали на приборе Chemidoc (Bio-Rad).

Изучение связывания NO-радикалов с соединениями 5, 9, 16 и 19. Для определения степени связывания NO-радикалов использовали модельную реакцию Грисса–Илосвая [24, 25]. Для проведения эксперимента реакционную смесь, содержащую 1 мл нитропрусида натрия (*c* 15 мкМ.) и 0.5 мл водного раствора соединений **5**, **9**, **16** и **19** инкубировали 150 мин в шейкере-термостате при 60°C по ранее описанной методике [4]. Затем к 0.25 мл полученного раствора добавляли 0.5 мл PBS (pH 7.4) и 0.5 мл 1%-ного раствора реактива Грисса. Полученную смесь инкубировали 30 мин при комнатной температуре. Образовавшееся диазосоединение определяли спектрофотометрическим методом при λ 540 нм. В качестве контроля использовались аналогичные концентрации азида натрия.

Фотоиндуцированный гемолиз соединений 19 и 21. Эритроциты получали из цитратной крови путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин с последующей трехкратной промывкой физиологическим раствором. Далее клетки стабилизировали не менее суток при 4°C в реактиве Олсвера, который применяется как антикоагулянт и состоит из хлорида натрия (0.42%), лимонной кислоты (0.055%), цитрата натрия (0.8%) и D-глюкозы (2.05%).

Перед использованием эритроциты трижды отмывали от реактива Олсвера физиологическим раствором, и готовили стандартную суспензию клеток в PBS (pH 7.4). Антиоксидантные свойства оценивали с использованием устройства для исследования фотоиндуцированного цитолиза по методике, опубликованной ранее [26]. Согласно этой методике в экранированной кювете с длиной оптического пути 5 мм готовили инкубационную смесь, содержащую 0.1 мл стандартной суспензии эритроцитов, 0.6 мл PBS (pH 7.4), 0.08 мл раствора с различным содержанием соединений **19** и **21** и 0.02 мл фотосенсибилизатора радахлорин [0.35%-ный раствор для внутривенного введения, основная субстанция – (7S,8S)-13-винил-5-(карбоксиметил)-7-(2-карбоксиэтил)-2,8,12,17-тетраметил-18-этил-7H,8H-порфирин-3-карбоновая кислота]. В качестве контроля использовали инкубационную смесь, содержащую физиологический раствор. Полученную инкубационную смесь, общим объемом 0.8 мл, термостатировали в кювет-

ном отсеке спектрофотометра в течение 3 мин при 37°C и постоянном перемешивании, затем облучали красным лазером Laserland LED-2000 (Besram Technology Inc., 659 нм, мощность – 55 мВ, доза облучения – 3.5 Дж/см²). После завершения облучения регистрировали снижение оптической плотности раствора при 800 нм.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миколайчук Ольга Владиславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0463-7725>

Голотин Василий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0385-2463>

Попова Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0507-2647>

Молчанов Олег Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>

Шаройко Владимир Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3717-0471>

Семёнов Константин Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2239-2044>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы работы выражают благодарность ресурсным центрам Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования».

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазинил-тетразолов с молекулами адресной доставки к мишеням клеток опухоли микроокружения»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singla P., Luxami V., Paul K. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 18. N 102. P. 39. doi 10.1016/j.ejmech.2015.07.037

2. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 15. N 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
3. Maliszewski D., Drozdowska D. // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15. N 2. P. 221. doi 10.3390/ph15020221
4. Миколайчук О.В., Шаройко В.В., Попова Е.А., Протас А.В., Фонин А.В., Ануфриков Ю.А., Малкова А.М., Шманёва Н.Т., Островский В.А., Семенов К.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 5. С. 1050; Mikolaichuk O.V., Sharoyko V.V., Popova E.A., Protas A.V., Fonin A.V., Anufrikov Y.A., Malkova A.M., Shmaneva N.T., Ostrovskii V.A., Molchanov O.E., Maistrenko D.N., Semenov K.N. // Russ. Chem. Bull. 2022 Vol. 71. P. 1050. doi 10.1007/s11172-022-3507-1
5. Konstantinov S.M., Berger M.R. Encyclopedia of Molecular Pharmacology. Berlin: Springer, 2008. P. 53. doi 10.1007/978-3-540-38918-7_178
6. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. // Усп. хим. 2019. № 6. С. 644; Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A. // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. P. 644. doi 10.1070/RCR4864
7. Островский В.А., Трифонов Р.Е., Попова Е.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. Т. 61. С. 765; Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 4. P. 768. doi 10.1007/s11172-012-0108-4
8. Ostrovskii V.A., Popova E.A., Trifonov R.E. // Compr. Heterocycl. Chem. 2022. P. 182. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00131-1
9. Herr R.J. // Bioorg. Med. Chem. 2002. Vol. 10. N 11. P. 3379. doi 10.1016/S0968-0896(02)00239-0
10. Пат. RU (11) 2 124 020(13) C1 (1993). Роспатент // 1998. 22 О 393
11. Shin-ichi Y., Yasuhisa F., Ichiro K., Hisashi Y., Toshiyuki M., Hiroaki G., Shuichi H., Kanami Y., Takao Y. // JNCI. 2006. Vol. 98. N 8. P. 545. doi 10.1093/jnci/djj133
12. Miller M.S., Pinson J.A., Zheng Z., Jennings I.G., Thompson P.E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 3. P. 802-5. doi 10.1016/j.bmcl.2012.11.076
13. Norman M.H., Andrews K.L., Bo Y.X.Y., Booker S.K., Caenepeel S., Cee V.J., D'Angelo N.D., Freeman D.J., Herberich B.J., Hong F.T., Jackson C.L.M., Jiang J., Lanman B.A., Liu L.B., McCarter J.D., Mullady E.L., Nishimura N., Pettus L.H., Reed A.B., Miguel T.S., Smith A.L., Stec M.M., Tadesse S., Tasker A., Aidassani D., Zhu X.C., Subramanian R., Tamayo N.A., Wang L., Whittington D.A., Wu B., Wu T., Wurz R.P., Yang K., Zalameda L., Zhang N., Hughes P.E. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 7796. doi 10.1021/jm300846z
14. Dehnhardt C.M., Venkatesan A.M., Chen Z., Delos-Santos E., Ayrat-Kaloustian S., Brooijmans N., Yu K., Hollander I., Feldberg L., Lucas J., Mallon R. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. Vol. 16. P. 4773. doi 10.1016/j.bmcl.2011.06.063
15. Миколайчук О.В., Протас А.В., Попова Е.А., Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Островский В.А., Павлюкова Ю.Н., Шаройко В.В., Семенов К.Н. // ЖОХ. 2022. № 9. С. 1368. doi 10.31857/S0044460X22090050; Mikolaichuk O.V., Protas A.V., Popova E.A., Molchanov O.E., Maistrenko D.N., Ostrovskii V.A., Pavlyukova Y.N., Sharoyko V.V., Semenov K.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1621. doi 10.1134/S1070363222090055
16. Sirajuddin M., Ali S., Badshah A. // J. Photochem. Photobiol. (B). 2013. Vol. 124. P. 1. doi 10.1016/j.jphotobiol.2013.03.013
17. Миколайчук О.В., Протас А.В., Попова Е.А., Мухаметшина А.В., Овсепян Г.К., Трифонов Р.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2018. С. 1312; Mikolaichuk O.V., Protas A.V., Popova E.A., Mukhametshina A.V., Ovsepyan G.K., Trifonov R.E. // Russ. Chem. Bull. 2018. Vol. 67. P. 1312. doi 10.1007/s11172-018-2217-1
18. Topalä T., Bodoki A., Oprean L., Oprean R. // Farmacia. 2014. Vol. 62. P. 1049.
19. García-Ramos J.C., Galindo-Murillo R., Cortés-Guzmán F., Azuara L.R. // J. Mex. Chem. Soc. 2013. Vol. 57. N 3. P. 245 doi 10.29356/jmcs.v57i3.213
20. Wolfe A., Jr G.H.S., Meehan T. // Society. 2002. Vol. 26. P. 6392.
21. Raghu M.S., Pradeep Kumar C.B., Prashanth M.K., Yogesh Kumar K., Prathibha B.S., Kanthimathi G., Alissa S.A., Alghulikah H.A., Osman S.M. // New J. Chem. 2021 Vol. 45. P. 13909. doi 10.1039/D1NJ02419A
22. Mikolaichuk O.V., Popova E.A., Protas A.V., Rakipov I.T., Nerukh D.A., Petrov A.V., Charykov N.A., Ageev S.V., Tochilnikov G.V., Zmitrichenko I.G., Stukov A.N., Semenov K.N., Sharoyko V.V. // J. Mol. Liq. 2022. Vol. 356. Art. no. 119043. doi 10.1016/j.molliq.2022.119043
23. Laemmli U.K. // Nature. 1970 Vol. 227. N 5259. P. 680. doi 10.1038/227680a0
24. Abdelhalim A.O.E., Sharoyko V. V., Meshcheriakov A.A., Martynova S.D., Ageev S.V., Iurev G.O., Mulla H.A.I., Petrov A.V., Solovtsova I.L., Vasina L.V., Murin I.V., Semenov K.N. // Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med. 2020. Vol. 29 P. 102284. doi 10.1016/j.nano.2020.102284
25. Gaponenko I.N., Ageev S.V., Iurev G.O., Shemchuk O.S., Meshcheriakov A.A., Petrov A.V., Solovtsova I. L., Vasina L.V., Tennikova T.B., Murin I.V., Semenov K.N., Sharoyko V.V. // Toxicology in Vitro. 2020. Vol. 62. P. 104683. doi 10.1016/j.tiv.2019.104683
26. Galebskaya L.V., Solovtsova I.L., Miroshnikova E.B., Mikhailova I.A., Sushkin M.E., Razumny A.V., Babina A.V., Fomina V.A. // Biomed. Photonics. 2017. Vol. 6. N 3. P. 33. doi 10.24931/2413-9432-2017-6-3-33-38

Synthesis and Study of Some Properties of New Tetrazole-Containing Derivatives of Morpholin-4-yl-1,3,5-triazine and 4-Methylpiperidin-1-yl-1,3,5-triazine

O. V. Mykolaichuk^{a,b,*}, A. V. Protas^{a,b}, E. A. Popova^{a,b}, M. D. Lutsev^a,
E. Yu. Smirnov^{c,d}, V. A. Golotin^{a,c}, V. A. Ostrovsky^e, I. V. Korniyakov^f,
K. N. Semenova^{b,e,f}, V. V. Sharoiko^{a,b,f}, O. E. Molchanov^b, and D. N. Maistrenko^b

^a I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 197022 Russia

^b Academician A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies,
Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, 197758 Russia

^c State Research Institute of Lake and River Fisheries, St. Petersburg, 199004 Russia

^d Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194064 Russia

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

^f St. Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: olgamedchem@gmail.com

Received March 8, 2023; revised April 4, 2023; accepted April 12, 2023

New tetrazole-containing derivatives of morpholin-4-yl-1,3,5-triazine and 4-methylpiperidin-1-yl-1,3,5-triazine were synthesized. Cytotoxic activity of the compounds obtained against human liver tumor cell lines Huh-7 and human lung A549 was studied by the MTT test. It was shown that these substances do not exhibit a pronounced cytotoxic effect. The most significant antitumor activity was shown by 1,3,5-triazine containing 5-phenyltetrazol-2-ylacetohydrazide fragment and 4-methylpiperidine ring as substituents, as well as 1,3,5-triazine containing 5-methyl-1*H*-tetrazol-1-ylacetohydrazide fragment and two morpholine rings. For these compounds, the interaction with DNA was studied by UV spectroscopy. For *N*'-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)-2-(5-methyl-1*H*-tetrazol-1-yl)acetohydrazide, the DNA binding constant was determined ($K_{\text{bin}} 9.02 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$) and studied the ability to inhibit the tyrosine kinase domain of surface receptors. It was shown that the studied tetrazole-containing derivatives of 1,3,5-triazine do not exhibit antioxidant properties with respect to NO-radicals and do not cause photoinduced hemolysis.

Keywords: 1,3,5-triazine, 5-aryltetrazoles, 5-methyl-1*H*-tetrazol-1-ylacetohydrazide, 5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-ylacetohydrazide, cytotoxic activity, inhibitory activity

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРИЭТИЛФОСФОНАЦЕТАТА, ДИЭТИЛАЦЕТАЛЯ БРОМУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА И ДИЭТОКСИФОСФОРИЛУКСУСНОГО АЛЬДЕГИДА С ТИОМОЧЕВИНОЙ И (ТИО)СЕМИКАРБАЗИДОМ

© 2023 г. Г. Э. Аллахвердиева¹, В. М. Исмаилова², И. А. Мамедов², Н. Н. Юсубов^{2,*}

¹ Гянджинский государственный университет, Гянджа, AZ-2000 Азербайджан

² Бакинский государственный университет, ул. 3. Халилова 23, Баку, AZ-1148 Азербайджан

*e-mail: yuniftali@gmail.com

Поступило в редакцию 29 сентября 2022 г.

После доработки 3 апреля 2023 г.

Принято к печати 5 апреля 2023 г.

Установлено, что конденсация тиокарбамида с триэтилфосфонацетатом приводит к S-фосфорилированному 2-этокси-4-оксо-3,4,5-тригидро-1,5,2-диазафосфинин-2-оксиду, изостеру тиобарбитурата. В аналогичных условиях триэтилфосфонацетат реагирует с семикарбазидом с промежуточным образованием 2-(диэтоксифосфорилацетил)гидразин-1-карбоксамида, который при расщеплении связи Р–С образует триазин, а при расщеплении связи С–N – 1,2,3-фосфадиазол. В аналогичных условиях конденсация триэтилфосфонацетата с тиосемикарбазидом протекает с разрывом связи Р–С и гетероциклизацией с образованием производного 1,3,4-тиадиазина. При конденсации диэтилацеталь бромацетальдегида с тиосемикарбазидом образуется 4H-1,3,4-тиадиазин-2-амин. (Диэтоксифосфорил)ацетальдегид реагирует с тиосемикарбазидом в этих же условиях в соотношении 1:2, образуя линейный продукт – тиофосфато-иминогидразон (диэтоксифосфорил)ацетальдегида.

Ключевые слова: триэтилфосфонацетат, (диэтоксифосфорил)ацетальдегид, диэтилацеталь бромацетальдегида, (тио)семикарбазиды, фосфадиазин, тиадиазин

DOI: 10.31857/S0044460X23050062, **EDN:** DBUOJE

Одним из подходов к созданию многофункциональных лекарственных препаратов широкого спектра действия является синтез новых типов соединений, содержащих в своей структуре фосфор- и азотсодержащие группы [1–4].

Изучен широкий спектр реакций карбонильных соединений с азот-, серо- и фосфорсодержащими основаниями приводящий к образованию фосфорных и серных аналогов барбитурата, азот-, фосфор- и серосодержащих гетероциклических соединений [5–8], представляющих интерес в качестве компонентов ингибиторов коррозии [9, 10], инсектицидов [11], фармакологических и химиотерапевтических средств [12, 13]

Ранее было показано, что взаимодействием фосфонацетатов с мочевиной в присутствии алкоголятов были получены первые представители фосфорных аналогов барбитурата [14]. В настоящей работе приводятся результаты изучения реакций триэтилфосфонацетата, ацеталь бромацетальдегида и (диэтоксифосфорил)ацетальдегида с тиомочевинной, семикарбазидом и тиосемикарбазидом.

Конденсацию триэтилфосфонацетата с тиокарбамидом проводили при температуре 80–90°C в течение 6–8 ч при мольном соотношении реагентов 2:1. Было установлено, что продуктом реакции является S-(2-этокси-2-оксидо-4-оксо-3,4,5-три-

Схема 1.

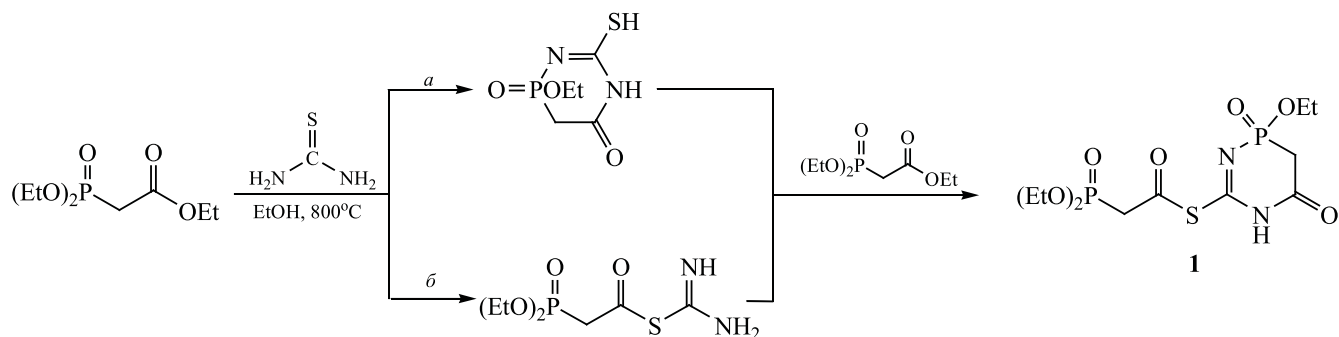
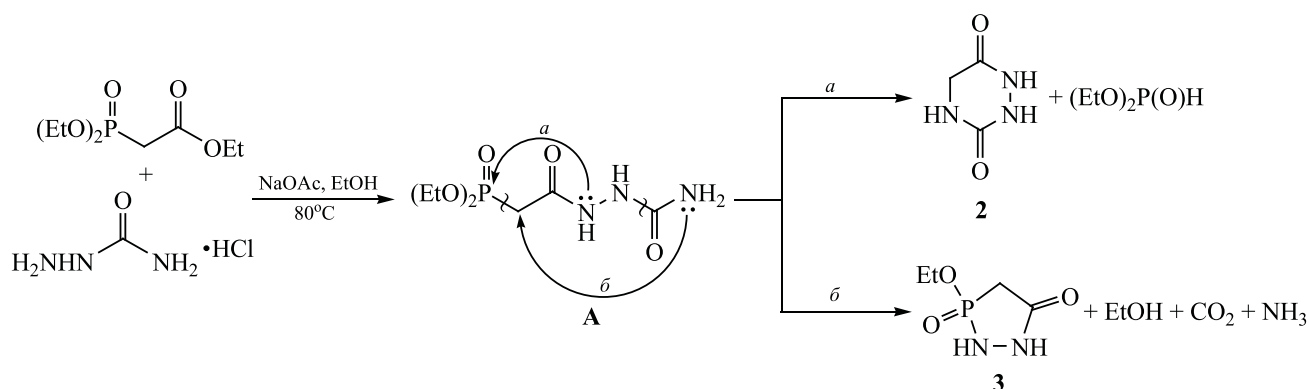


Схема 2.



гидро-1,5,2-диазафосфинин-6-ил)-2-(диэтоксифосфорил)этантiaoат **1**, образование которого возможно по двум направлениям (схема 1). В первом варианте допускается конденсация фосфонацетата с тиомочевиной с образованием фосфонбарбитурата, который в дальнейшем конденсируется со второй молекулой фосфонацетата, образуя соединение **1**. Во втором варианте предполагается, что за счет конденсации взятых компонентов образуется тиоэфир, который в дальнейшем реагирует со второй молекулой фосфонацетата с образованием соединения **1**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **1** наличие дублета в области 2.65 м. д. с $^3J_{\text{HP}}$ 20.7 Гц и двух этоксигрупп при фосфоре с химическими сдвигами δ 1.0–1.05 (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц) и 3.9–4.1 м. д. (4H) характеризует экзоциклический фосфорный фрагмент. Этоксигруппа у фосфора в цикле проявляется сигналами в области 1.20–1.30 и 3.15 м. д. ($^2J_{\text{HP}}$ 21.6 Гц). Протону при атоме азота соответствует уширенный сигнал в области 9.85 м. д.

Конденсация фосфонацетата с гидрохлоридом семикарбазида в присутствии ацетата натрия при 80°C в этаноле протекает с образованием соответствующего амида, который в дальнейшем распадается по связи P–C с образованием триазина **2**, который описан в работе [15], и расщеплением связи C–N с образованием производного 1,2,3-фосфадизола **3** в соотношении 4:1 (схема 2). В аналогичных условиях реакция фосфонацетата с гидрохлоридом тиосемикарбазида также протекает с разрывом связи и образованием производного тиадиазина **4** (схема 3). Видимо, на начальной стадии реакции фосфонацетата с тиосемикарбазидом образуется тиоуруниевое производное, которое в результате гетероциклизации с разрывом связи P–C превращается в соединение **4**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **4** уширенные сигналы при 7.15 и 7.6 м. д. следует отнести к протонам у атома азота. Узкий синглет в области 8.6 м. д. соответствует иминогруппе. Сигнал в области 3.6 м. д. относится к метиленовой груп-

Схема 3.

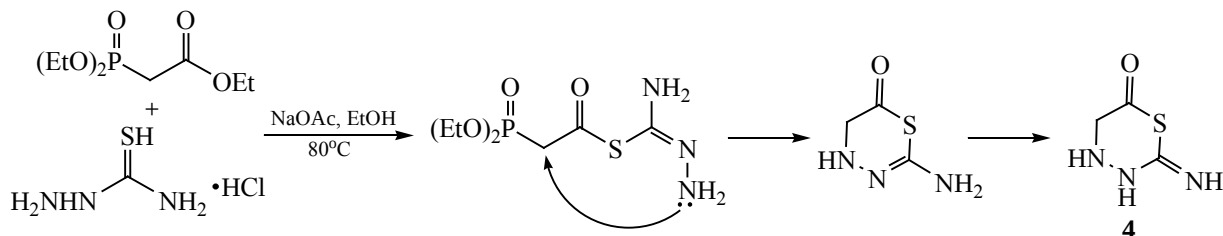


Схема 4.

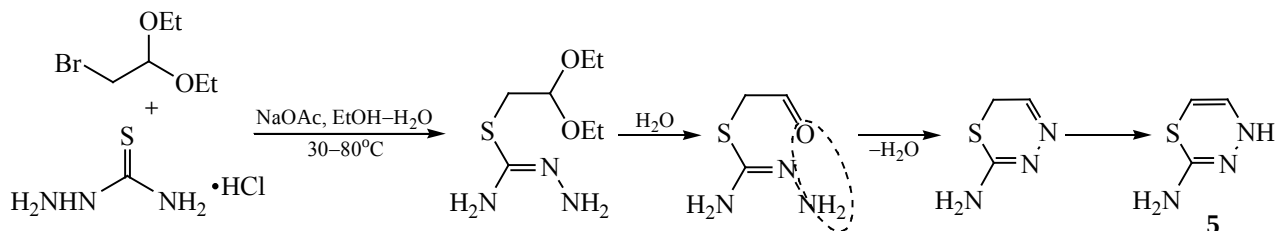
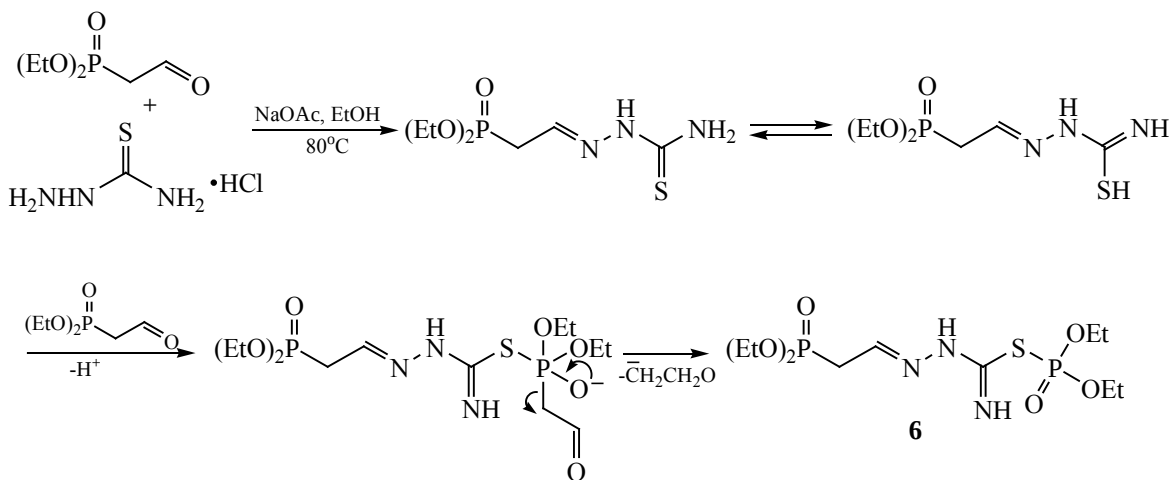


Схема 5.



пе. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы при 56, 157.9 и 187 м. д. отнесены к углеродным атомам метиленовой, имино- и карбонильной групп соответственно.

Изучена также конденсация диэтилацетата бромуксусного и фосфонукусного альдегида с тиосемикарбазидом в водно-спиртовой фазе. В результате реакции указанного ацетата с тиосемикарбазидом получено производное тиадиазина **5** (схема 4). Следует полагать, что на начальной стадии этой реакции образуется тиурониевая соль,

которая в дальнейшем в результате внутримолекулярной гетероциклизации образует продукт **5**.

Сигналы в спектре ЯМР ^1H соединения **5** в области 6.7 (дублет, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц) и 7.05–7.2 м. д. (два дублета, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0, $^3J_{\text{HNH}}$ 8.0 Гц) подтверждают *цис*-строение и наличие структурного фрагмента $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$. Присутствие групп NH и NH_2 характеризуется наличием уширенных сигналов в области 4.85 и 5.25 м. д.

В аналогичных условиях тиосемикарбазон, полученный на основе реакции фосфонукусного

альдегида с тиосемикарбазидом, в дальнейшем реагирует с молекулой фосфонуксусного альдегида с участием атома тиольной серы с последующим распадом по связи Р–С, образуя 2-[2-(диэтоксифосфорил)этилиден]гидразин-1-карбамид(диэтилфосфорид)тиоангидрид **6** (схема 5).

В спектре ЯМР ^1H соединения **6** присутствует дублет в области 2.86 м. д. с $^2J_{\text{HP}}$ 20.0 Гц, соответствующий группе PCH_2 . Химический сдвиг фосфора данного фрагмента составляет 18.2 м. д., что характерно для фосфонатной структуры. Тиофосфатному фосфору следует отнести сигнал в области –2 м. д. В спектре ЯМР ^1H уширенные сигналы в области 7.34 и 7.56 м. д. соответствуют водородные атомы при азотах.

Таким образом, в реакции α -замещенных карбонильных соединений с семикарбазидом атакующим атомом является атом азота гидразинового фрагмента, а в реакции с тиомочевинной и тиосемикарбазидом – сера. Полученные S-, N- и P-содержащие гетероциклы могут быть компонентами биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AV-300 [300 (^1H) и 75 (^{13}C) МГц], внутренний стандарт – ТМС. Температуру плавления определяли на приборе SMP 30 Stuart.

S-(2-Этоксид-2-оксидо-4-оксо-3,4,5-тригидро-1,5,2-диазафосфинин-6-ил)-2-(диэтоксифосфорил)этанттиоат (1). Смесь 1.25 г тиокарбамида и 5 мл триэтилфосфоновата в 20 мл этанола постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 ч. Легкокипящие компоненты удаляли в вакууме. Выход 2.47 г (70%), т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.15 т (6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 1.23 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.65 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 20.7 Гц), 3.15 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{PH}}$ 21.7 Гц), 3.77–3.86 м (6H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 9.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.28, 14.36, 14.47, 16.42, 16.50, 16.79, 16.88, 24.82, 32.99 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 130.5), 35.31, 36.88 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 117.6), 39.81, 60.27, 60.37, 61.20, 62.35, 62.43, 166.03, 168.37(COS), 169.72 (CONH). Найдено, %: С 35.08; Н 5.47; N 6.73; P 16.65; S 7.72. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_2\text{P}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 34.19; Н 5.18; N 7.25; P 16.06; S 8.29.

1,2,4-Триазинан-3,6-дион (2). Смесь 5 г гидрохлорида семикарбазида, 3.7 г ацетата натрия и 9 мл триэтилфосфоновата в 25 мл этилового спирта постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 часов, затем охлаждали до 5–8°C. Полученную смесь разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выход 4.2 г (73%), т. пл. 260°C [15]. Из водной фазы через 72 ч выпадали белые кристаллы **3-этоксид-1,2,3-ди-аза-фосфолидин-5-он-3-оксида (3)**. Выход 1.2 г (17%), т. пл. 110°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.23 т (3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 2.8 д (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 21.0 Гц), 3.84–4.13 м (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 8.34 с (H, NH), 8.37 с (H, NH). Найдено, %: С 30.45; Н 6.03; N 17.65; P 18.43. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 29.26; Н 5.48; N 17.07; P 18.90.

2-Имино-1,3,4-тиадиазинан-6-он (4). К раствору 5.6 г гидрохлорида тиосемикарбазида, 3.6 г ацетата натрия в 30 мл этилового спирта добавляли 10 г триэтилфосфоновата. Смесь постепенно нагревали до 80°C и выдерживали в течение 8 ч, затем выливали в охлажденную воду. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход 3.5 г (68%), т. пл. 134°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.43 с (2H, CH_2), 7.17 уш. с (1H, NH), 7.63 уш. с (1H, NH), 8.61 с (1H, NH=). Спектр ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 56.0 (CH_2), 157.9 (NH), 187 (C=O). Найдено, %: С 30.12; Н 4.09; N 12.43; S 26.64. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 30.25; Н 4.20; N 12.64; S 26.89.

4H-1,3,4-Тиадиазин-2-амин (5). К смеси 2.5 г гидрохлорида тиосемикарбазида, 1.66 г ацетата натрия, растворенного в 20 мл воды, и 20 мл этилового спирта при перемешивании добавляли 4 г бромистого диэтилуксусного альдегида. Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем 3 ч при 30–40°C и 2 ч при 80°C. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили. Выход 1.5 г (67%), т. пл. 150°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.85 уш. с (1H, NH), 5.25 уш. с (2H, NH_2), 6.7 д (1H, SCH= , $^3J_{\text{HH}}$ 10.0 Гц), 7.13 д. д (1H, $=\text{CHNH}$, $^3J_{\text{HH}}$ 10.0, $^3J_{\text{HHN}}$ 8.0 Гц). Найдено, %: С 31.06; Н 4.05; N 36.34; S 27.67. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 31.30; Н 4.34; N 36.52; S 27.82.

2-[2-(Диэтоксифосфорил)этилиден]гидразинкарбамидо(диэтоксифосфорил)тиоангидрид (6). К раствору 1 мл фосфонуксусного альдегида в 20 мл этилового спирта добавляли 1.5 г ацета-

та натрия, растворенного в 20 мл воды. Полученную смесь нагревали на водяной бане до полного растворения. К полученной смеси добавляли 0.52 г гидрохлорида тиосемикарбазида, затем постепенно нагревали до 80°C и выдерживали в течение 6 ч. После охлаждения смесь обрабатывали диэтиловым эфиром. Кристаллы, образовавшиеся из эфирной вытяжки, отфильтровывали и сушили. Выход 1 г (82%), т. пл. 165°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.24–1.2.6 м (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 2.85 к (2H, PCH_2 , $^2J_{\text{HP}}$ 20.0 Гц), 3.92–4.03 м (8H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 7.2 Гц), 7.28 д (1H, $\text{CH}=\text{N}$, $^3J_{\text{HH}}$ 13.0, $^3J_{\text{HP}}$ 11.0 Гц), 7.34 с (1H, NH), 7.56 с (1H, $=\text{NH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 16.54, 16.61, 16.78, 17.21, 19.09, 29.91 д (PCH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 130.2), 31.69, 61.21, 61.30 (OCH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 62.10, 62.19, 138.49, 138.61, 162.36, 178.27 ($\text{N}=\text{C}-\text{S}$). Найдено, %: С 34.58; Н 6.97; N 9.43; S 7.76; P 15.03. $\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}_3\text{SP}_2$. Вычислено, %: С 33.93; Н 6.42; N 10.79; S 8.22; P 15.93.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diel P., Maier L. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1988. Vol. 36. P. 85. doi 10.1080/03086648808079002
2. Kafarski P., Lejczak B. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1991. Vol. 63. P. 193. doi 10.1080/104265091080029443
3. Antipin I.S., Stoikov I.I., Konovalov A.I. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1999. Vol. 144. P. 347. doi 10.1080/10426509908546252
4. Ahluwalia V.K., Aggarwal R. // Proc. Indian Nat. Sci. Acad. 1996. Vol. 5. N 5. P. 369.
5. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Колесникова И.Н., Присяжной М.В., Каратеев Г.Г., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 2. С. 409; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Kolesnikova I.N., Prisyazhnoi M.V., Karateev G.G., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 2. P. 418. doi 10.1007/s1172-010-0095-2
6. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Колесникова И.Н., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2010. Т. 59. № 2. С. 403; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Kolesnikova I.N., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2010. Vol. 59. N 2. P. 411. doi 10.1007/s1172-010-0094-3
7. Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Шарутин И.В., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Сер. хим. 2012. Т. 61. № 2. С. 384; Matveeva E.D., Podrugina T.A., Sharutina I.V., Zefirov N.S. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 2. P. 386. doi 10.1007/s1172-012-0054-1
8. Певзнер Л.М., Ремизов Ю.О., Петров М.Л. // ЖОХ. 2015. Т. 85. № 1. С. 67; Pevzner L.M., Remizov Yu.O., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 1. P. 61. doi 10.1134/S1070363215010119
9. Аюбова М.Р., Аллахвердиева Г.Э., Исмаилов В.М. // Молодой ученый. 2020. № 4(94). С. 1.
10. Pat. US 11547712.2023.B2
11. Bosch J., Salas M., Amat M., Alvares M., Adrover B. // Tetrahedron. 1991. Vol. 47. N 28. P. 5269. doi 10.1016/0040-4020(01087138-6
12. Rabasso N., Fadel A. // Synthesis. 2008. Vol. 15. P. 2353. doi 10.1055/s-2008-1067130
13. Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Епишина Т.А., Габрельян А.В., Григорьев В.В. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 1. С. 42; Sokolov V.B., Aksienko A.Yu., Coreva T.V., Epishina T.A., Gabrel'yan A.B., Grigoriev V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 1. P. 32. doi 10.1134/S1070363220010053
14. Шабан Радван, Исмаилов В.М., Юсубов Н.Н., Гулиев А.Н. // III Республиканская конференция молодых ученых-химиков. Баку, 1988. С. 196.
15. Schman T.J. // J. Heterocycl. Chem. 1983. Vol. 20. N 3. P. 547. doi 10.1002/jhet.5570200312

Reactions of Triethyl Phosphonoacetate, Bromoacetaldehyde Diethyl Acetal, and (Diethoxyphosphoryl)acetaldehyde with Thiourea and (Thio)semicarbazide

G. E. Allahverdiyeva^a, V. M. Ismailov^b, I. A. Mamedov^b, and N. N. Yusubov^{b,*}

^a Ganja State University, Gandja, AZ-2000 Azerbaijan

^b Baku State University, Baku, AZ-1148 Azerbaijan

*e-mail: yniftali@gmail.com

Received September 29, 2022; revised April 3, 2023; accepted April 5, 2023

Condensation of thiocarbamide with triethyl phosphonoacetate leads to *S*-phosphorylated 2-ethoxy-4-oxo-3,4,5-trihydro-1,5,2-diazaphosphinine-2-oxide, an isostere of thiobarbiturate. Under similar conditions, triethyl phosphonoacetate reacts with semicarbazide with the intermediate formation of 2-(diethoxyphosphorylacetyl)hydrazine-1-carboxamide, which forms a triazine upon cleavage of the P–C bond and 1,2,3-phosphadiazole upon cleavage of the C–N bond. Under analogous conditions, the condensation of triethyl phosphonoacetate with thiosemicarbazide proceeds with cleavage of the P–C bond and heterocyclization with the formation of the 1,3,4-thiadiazine derivative. Upon condensation of bromoacetaldehyde diethyl acetal with thiosemicarbazide, 4*H*-1,3,4-thiadiazine-2-amine was formed. (Diethoxyphosphoryl)acetaldehyde reacts with thiosemicarbazide under the same conditions in a ratio of 1:2, forming a linear product, thiophosphatoiminohydrazone of (diethoxyphosphoryl)acetaldehyde.

Keywords: triethyl phosphonoacetate, (diethoxyphosphoryl)acetaldehyde, bromoacetaldehyde diethylacetal, (thio)semicarbazides, phosphadiazine, thiadiazine

СТРОЕНИЕ И КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА 1-ПРОПИЛИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. М. А. Брусина^{1,2}, С. С. Лысова³, А. А. Оскорбин², С. М. Рамш^{2,*}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, 197022 Россия

² Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 24–26/49, Санкт-Петербург, 190013 Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,
Санкт-Петербург, 191186 Россия
*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Поступило в редакцию 31 марта 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 6 мая 2023 г.

Изучены спектры ЯМР имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и ее 1-алкильных производных C₁–C₄ в ДМСО-*d*₆. Показано, что в данном растворителе эти соединения находятся в цвиттер-ионной форме. Определены константы ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в воде и выполнено их отнесение, совместимое с предположением о цвиттер-ионной форме данного соединения и в этом растворителе. Квантово-химические расчеты подтвердили как это предположение, так и правильность отнесения констант депротонирования, а также позволили выбрать из нескольких альтернативных структур предпочтительную цвиттер-ионную и моноанионную форму 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты.

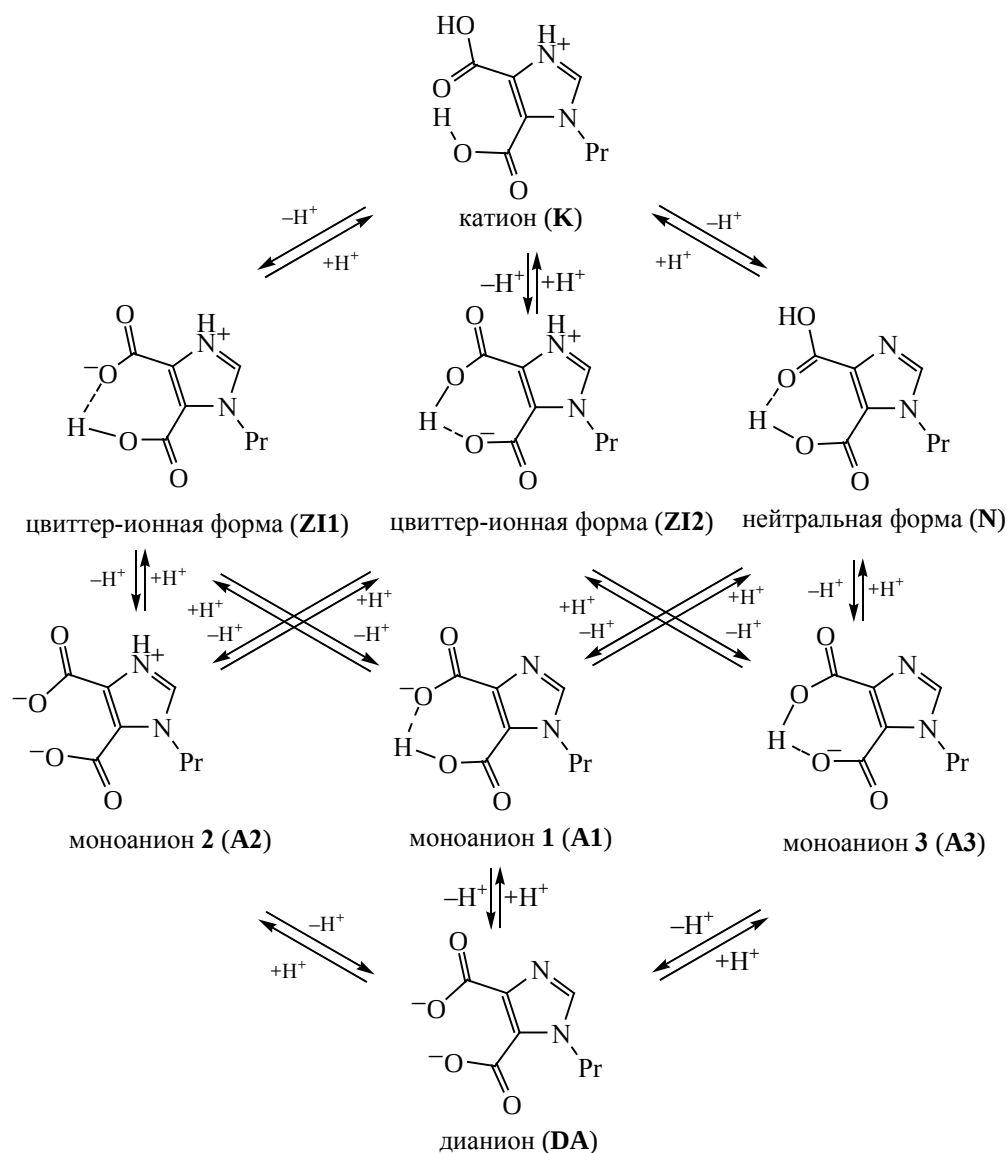
Ключевые слова: 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота, спектроскопия ЯМР, прототропная тау-томерия, константы ионизации, квантово-химические расчеты, высокоточные термодинамические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X23050074, **EDN:** DCHIPQ

Глутаматергическая система является основной системой возбуждения в ЦНС, она участвует в процессах обучения и формирования памяти. Нарушения в ее функционировании проявляются в виде нейродегенеративных расстройств, однако их можно нивелировать с помощью лекарственных средств [1]. Поэтому поиск молекул, влияющих на глутаматергическую систему, является актуальной задачей медицинской химии. Этот поиск ведется, в том числе, в ряду производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты, которые, как известно, являются лигандами глутаматергических рецепторов. В частности, среди 1- и 2-алкилзамещенных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты найдены вещества, проявляющие как NMDA-агонистическую, так и NMDA-антагонистическую активность [2, 3].

Алкилпроизводные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты являются амфолитами. Медицинская химия соединения-амфолита не может обойтись без знания о том, в какой молекулярной форме, нейтральной или цвиттер-ионной, оно находится в водном растворе. Без этого знания, например, невозможно моделировать взаимодействие молекулы-лиганда с мишенью в молекулярном докинге, оптимизировать соединение-хит или соединение-лидер. В рациональном дизайне лекарств не обойтись и без представления обо всех стадиях ионизации соединения-амфолита и определения констант ионизации этих стадий. Например, знание констант ионизации позволяет оценить соотношение между заряженными и незаряженными молекулярными формами при различных значениях pH, а учет этого соотношения обязателен при

Схема 1.



выяснении молекулярного механизма биологического действия. Константы ионизации позволяют рассчитать значение изоэлектрической точки цвиттер-ионного соединения, а этот параметр, наряду с оценкой его ионного состава, необходимо учитывать при разработке препаративных, с максимальными выходами, методов выделения цвиттер-ионного соединения из растворов, способов получения его солей и т. п.

В ряду алкилпроизводных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты наиболее подходящей для

проведения оптимизации представляется 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** [2, 4], что и предопределило ее выбор в качестве основного объекта данного исследования. Цель работы состояла в изучении строения 1-алкилимидазол-4,5-дикарбоновых кислот в ДМСО- d_6 , определении и отнесении констант ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде, а также в выполнении квантово-химических расчетов молекулярных и ионных форм этого соединения для оценки корректности интерпретации инструмен-

Таблица 1. Характеристики спектров ЯМР соединений 1–8 в ДМСО- d_6

№	δ_H , м. д.	δ_C , м. д.
1 ^a	0.87 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.6 Гц), 1.79 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.49 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.6 Гц), 4.65 уш. с (2H, COOH, NH), 9.19 с (1H, CH)	10.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 50.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 127.1 (C^5), 131.1 (C^4), 138.3 (C^2), 159.2 (COOH), 159.7 (COOH)
2	3.81 с (6H, OCH_3), 3.41 уш. с (1H, NH), 7.89 с (1H, CH)	52.4 (COOCH_3), 52.5 (COOCH_3), 130.2 (C^5 , C^4), 138.6 (C^2), 161.6 (COOCH_3)
3	4.00 с (3H, CH_3), 4.17 уш. с (2H, COOH, NH), 9.10 с (1H, CH)	37.1 (CH_3), 127.8 (C^5), 130.6 (C^4), 138.6 (C^2), 159.4 (COOH), 159.8 (COOH)
4	1.39 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 3.78 уш. с (2H, COOH, NH), 4.49 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 9.17 с (1H, CH)	16.2 (CH_2CH_3), 44.8 (CH_2CH_3), 127.1 (C^5), 130.9 (C^4), 137.9 (C^2), 159.1 (COOH), 159.6 (COOH)
5	0.89 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4 Гц), 1.26 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.75 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.75 уш. с (2H, COOH, NH), 4.52 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4 Гц), 9.19 с (1H, CH)	13.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 127.2 (C^5), 131.1 (C^4), 138.3 (C^2), 159.2 (COOH), 159.7 (COOH)
6	5.07 уш. с (2H, COOH, NH), 9.10 с (1H, CH).	129.2 (C^5 , C^4), 136.0 (C^2), 159.9 (COOH)
7 ^b	0.80 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.6 Гц), 1.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.07 уш. с (2H, COOH, NH), 4.38 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.6 Гц), 7.93 с (1H, CH)	11.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 127.9 (C^5), 137.6 (C^4), 140.2 (C^2), 161.5 (COOH), 164.6 (COOH)
8	0.82 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.2 Гц), 1.69 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.31 т (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 4.8 Гц), 3.74 т (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 4.8 Гц), 4.33 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.2 Гц), 5.17 уш. с ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, COOH), 7.70 с (1H, CH), 8.87 уш. с (1H, NH).	11.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.5 (N^+HCH_2), 55.7 (CH_2OH), 128.7 (C^5), 138.0 (C^4), 140.1 (C^2), 162.2 (COOH), 164.0 (COOH)

^a δ_N , м. д.: 186.5 (N^1), 188.5 (N^3).^b δ_N , м. д.: 183.6 (N^1), 248.5 (N^3).

тальных данных и выявления особенностей его тонкого строения в водной среде, недоступных экспериментальному изучению.

Строение в растворах ДМСО- d_6 . Схема прототропных превращений и ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** изображена на схеме 1. В представляющем интерес для медицинской химии диапазоне значений pH молекула этого соединения имеет один центр протонирования – азагруппу (циклический атом азота пиридинового типа), и два центра депротонирования – карбоксильные группы. Качественная оценка констант ионизации этих центров в воде (первое депротонирование вицинальных дикарбоновых кислот: pK_a^1 1.94 у малеиновой, 2.76 у фталевой кислоты; протонирование имидазола: pK_{BH^+} 6.95 [5]) приводит к предположению о цвиттер-ионном строении 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** с протонированным азотом N^3 и депротонированной карбоксильной группой.

Данные спектроскопии ЯМР ^1H свидетельствуют в пользу того, что в ДМСО- d_6 это соединение, действительно, находится в цвиттер-ионной форме. По сравнению с положением сигнала протона имидазольного цикла C^2H 7.89 м. д. в спектре соединения **2**, моделирующего нейтральную форму **N** 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, в спектрах самой кислоты **1**, ее гомологов (1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3**, 1-этил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **4** и 1-бутил-имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **5**), а также родительской имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6** сигналы аналогичных протонов существенно смещены в слабое поле, в область от 9.10 до 9.19 м. д. (табл. 1). Но на вопрос о центре депротонирования – группа $\text{C}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $\text{C}^5\text{C}(\text{O})\text{OH}$ – анализ спектров ЯМР ^1H ответа не дает. Следует отметить, что спектры ЯМР на ядрах ^{13}C и ^{15}N (табл. 1) в плане выявления предпочтительной таутомерной формы изучаемого соединения – цвит-

Таблица 2. Энтальпии образования молекулярных форм 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (обозначения молекулярных форм даны согласно схеме 1)

Молекулярная форма	Энтальпия образования, кДж/моль	
	G4	G4MP2
N	–701.4	–692.9
ZI1	–660.9	–650.4
ZI2	–660.8	–650.5
N в воде	–743.9	–735.0
ZI1 в воде	–753.9	–743.1
ZI2 в воде	–753.2	–742.4

тер-ион или нейтральная молекула – неинформативны.

К сожалению, для изучения строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** и ее гомологов в водной среде спектроскопия ЯМР не подходит, поскольку растворимость в воде и самих кислот, и ключевого модельного соединения – диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **2** – слишком низка для данного метода. Однако результаты квантово-химических расчетов убедительно свидетельствуют в пользу существования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном растворе в цвиттер-ионной форме (табл. 2). Изолированная нейтральная молекула **N** значительно стабильнее практически одинаковых по стабильности изолированных цвиттер-ионных форм **ZI1** и **ZI2**, но в воде ситуация обратная: цвиттер-ионные формы примерно на 10 кДж/моль стабильнее нейтральной, причем форма **ZI1** с карбоксилатной группой в положении 4 на 0.7 кДж/моль стабильнее формы **ZI2** с карбоксилатной группой в положении 5 гетероцикла.

Для понимания механизма биологического действия полифункциональных амфолитов важно знать строение не только молекулярных (электро-нейтральных), но и ионных (заряженных) форм, в частности – анионов. Данные спектроскопии ЯМР ^1H свидетельствуют о том, что в растворах солей 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты в ДМСО- d_6 азегруппа моноаниона не несет протона, т. е. моноанион имеет строение **A1** или

A3, но не **A2**. Действительно, сигнал циклического C^2H -протона в спектрах мононатриевой (**7**) и триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**8**) (табл. 1) регистрируется при 7.93 и 7.70 м. д. соответственно. Эти значения очень близки к химическому сдвигу циклического C^2H -протона диметилового эфира имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **2** (7.89 м. д.), моделирующего нейтральную форму 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **N**, тогда как у самой 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, ее гомологов **3–5** и родительской имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6**, существующих в растворе в цвиттер-ионной форме, химические сдвиги соответствующего протона лежат в диапазоне 9.10–9.19 м. д. (табл. 1).

Имеются и другие убедительные доказательства того, что моноанион не может иметь строение **A2**: квантово-химические расчеты свидетельствуют в пользу строения **A3** (табл. 3), а по данным рентгеноструктурного анализа триэтаноламмониевой соли 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **8** [4] в кристаллической фазе строение моноаниона может быть представлено как суперпозиция моноанионов **A1** и **A3** (нечто среднее между ними), с незначительным преобладанием вклада моноаниона **A3**¹.

Кислотно-основные свойства. Кислотно-основные свойства 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** были изучены в водных растворах. Константы диссоциации pK_a^1 (первое депротонирование) и pK_a^2 (второе депротонирование) были определены нами ранее кондуктометрическим методом, они составляют 3.58 и 7.65 соответственно [4]. Эти значения практически совпадают с найденными методом потенциометрического титрования значениями 3.60 и 7.67 для 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** [6]

¹ Положение оставшегося в депротонированном дикарбоксильном фрагменте водорода было достоверно определено из разностного синтеза Фурье. Оказалось, что он локализован между кислородами карбоксилатных остатков таким образом, что в указанном фрагменте реализуется очень короткая, почти симметричная внутримолекулярная водородная связь $\text{O}^-\cdots\text{H}^+\cdots\text{O}^-$ 2.42 Å, т. е. протон почти в равной мере связан с обоими карбоксилатными остатками: $\text{C}^4\text{C}(\text{O})\text{O}^-\cdots\text{H}^+$ 1.17 Å и $\text{C}^5\text{C}(\text{O})\text{O}^-\cdots\text{H}^+$ 1.25 Å.

Таблица 3. Расчетные значения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде (обозначения молекулярных и ионных форм даны согласно схеме 1).

Равновесие	pK _a		ΔG^0_{aq} , кДж/моль	
	G4	G4MP2	G4	G4MP2
N-A3	1.98	2.37	11.3	13.6
ZI1-A2	14.44	14.60	82.5	83.4
ZI1-A3	3.52	3.58	20.1	20.5
ZI2-A2	14.36	14.53	82.0	82.9
ZI2-A3	3.44	3.51	19.6	20.0

и соотносятся со значениями 4.2 и 8.0 для 2-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и 4.0 и 7.8 для имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **6** [7].

В работе [7] вопросы тонкого строения (прототропной таутомерии) изученных имидазол-4,5-дикарбоновых кислот не обсуждались, и отнесение констант депротонирования сделано не было. В работах [6, 8, 9] константы pK_a^1 3.60 и pK_a^2 7.67 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** отнесены следующим образом: первое депротонирование с константой 3.60 соответствует отщеплению от цвиттер-иона типа **ZI1** водородно-связанного карбоксильного протона (т. е. отщеплению протона от анионного депротонированного дикарбоксильного фрагмента) с образованием моноаниона типа **A2**, а второе с константой 7.67 – отщеплению протона от протонированного циклического азота N³ этого моноаниона с образованием дианиона типа **DA**. Такое отнесение констант депротонирования 1-метилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **3** противоречит установленному нами строению моноаниона гомологичной 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** как в растворе в ДМСО-*d*₆ (табл. 1), так и в кристаллах (см. работу [4]), подтвержденному квантово-химическими расчетами (табл. 3), и, по нашему мнению, является ошибочным.

Следует подчеркнуть, что константы депротонирования имидазол-4,5-дикарбоновых кислот имеют аномальные значения, не совпадающие со значениями констант ионизации близких по стро-

ению соединений и не укладывающиеся в привычные представления. Действительно, для имидазол-4-карбоновой кислоты, существующей в цвиттер-ионной форме [10], константы ионизации имеют следующие значения: константа депротонирования pK_a 6.15 [11] или, по другим данным, 6.26 [12] (относится к протонированному азоту); константа протонирования pK_{BH^+} 2.01 [12] (относится к карбоксилатной группе). Эти значения близки к найденным нами для 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (**1**) второй константе депротонирования pK_a^2 7.65 [4] и константе протонирования pK_{BH^+} 2.20; такое совпадение подталкивает к ошибочному заключению, что найденная нами первая константа депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (pK_a^1 3.58 [4]) относится к отщеплению протона от анионного депротонированного дикарбоксильного фрагмента, приводящему к образованию моноаниона **A2**. То, что одноосновная имидазол-4-карбоновая кислота является неподходящей моделью для 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, обусловлено, в основном, двумя обстоятельствами: (1) моноанионы **A1** и **A3** стабилизированы сильной внутримолекулярной водородной связью в карбоксил-карбоксилатном фрагменте; (2) моноанион **A2** дестабилизирован наличием двух вицинальных карбоксилатных групп.

Выше мы показали, что в воде и диметилсульфоксиде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** присутствует в цвиттер-ионной форме. Почему же при образовании моноаниона **A1** из цвиттер-иона **ZI1** или моноаниона **A3** из цвиттер-иона **ZI2** протон уходит от протонированного азота пиридинового типа N³H⁺, а не от карбоксильной группы? Мы полагаем, что акцепторная карбоксильная группа повышает кислотность N³H⁺-центра в цвиттер-ионе соединения **1** (понижает основность пиридинового азота в моноанионе) по сравнению с кислотностью аналогичного центра в цвиттер-ионе имидазол-4-карбоновой кислоты; возможно, в еще большей степени повышению кислотности N³H⁺-центра способствует особая прочность короткой внутримолекулярной водородной связи O–H...O[–] в образующемся моноанионе **A1** или **A3**. С другой стороны, в соответствии с хорошо известной закономерностью

в ряду вицинальных дикарбоновых кислот [13], донорная карбоксилатная группа в цвиттер-ионе **ZI1** или **ZI2** понижает кислотность карбоксильной группы по сравнению с таковой в катионе имидазол-4-карбоновой кислоты. Вероятно, даже более существенную роль в понижении кислотности карбоксильной группы цвиттер-иона 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** играет нестабильность моноаниона **A2** с тремя заряженными центрами, в том числе – с вицинальными карбоксилатными группами, что подтверждается квантово-химическими расчетами (табл. 3). И наконец, понижению кислотности карбоксильной группы в какой-то мере должна способствовать внутримолекулярная водородная связь $O-H\cdots O^-$ в цвиттер-ионе.

Итак, определенная нами константа первого депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** pK_a^1 3.58 относится к отщеплению протона от кольцевой N^3H^+ -группы цвиттер-ионной формы (т. е. от протонированного пиридинового азота); таким образом, основность пиридинового азота N^3 в моноанионе 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** почти на 3 порядка меньше его основности в анионе имидазол-4-карбоновой кислоты – 3.58 против 6.26 [12]. Соответственно, константа второго депротонирования pK_a^2 7.65 относится к отщеплению протона от карбоксильной группы в моноанионе **A1** или **A3** (по расчетам – **A3**, см. табл. 3). Это больше значений pK_a^2 для второго депротонирования вицинальных дикарбоновых кислот: существенно больше, чем у малеиновой (6.22) и фталевой кислоты (4.92) [5], и немного больше, чем у циклопент-1-ен-1,2-дикарбоновой кислоты (pK_a^1 1.64, pK_a^2 7.27) [14], что может быть связано с повышенной стабильностью моноанионов **A1** и **A3**, обусловленной в первую очередь уже упомянутой аномально сильной внутримолекулярной водородной связью $O-H\cdots O^-$ в депротонированном дикарбоксильном фрагменте. Действительно, как показано в работе [14], степень внутримолекулярного водородного связывания $O-H\cdots O^-$ в моноанионах 1,2-дикарбоновых кислот максимальна при длине водородной связи около 2.45 Å, а определенная из дифракционных данных длина водородной связи $O-H\cdots O^-$ в моноанионе 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** 2.42 Å [4] близка к указанной величине.

Предложенное нами отнесение констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** согласуется с выявленными методами спектроскопии ЯМР 1H (табл. 1) и рентгеноструктурного анализа [4] строением ее триэтаноламмониевой соли **8**. Действительно, при добавлении в водный раствор 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** триэтанолamina (pK_{BH^+} 7.76 [5, 15]) происходит отщепление протона от кольцевой NH^+ -группы (pK_a^1 3.58) с образованием соответствующего аммониевого катиона и одного из возможных моноанионов, **A1** или **A3**. К сожалению, из рентгеновских данных [4] не следует, какого из них именно: как уже было отмечено (см. сноску 1), в кристалле триэтаноламмониевой соли **8** строение моноаниона представляет собой нечто среднее между **A1** и **A3**, с незначительным преобладанием вклада моноаниона **A3**. Однако квантово-химические расчеты свидетельствуют в пользу формы **A3** в водном растворе (табл. 3). Следует отметить, что при получении триэтаноламмониевой соли **8** второе депротонирование должно быть незначительным, даже если использовать двукратный избыток триэтанолamina, поскольку его основность недостаточна для ионизации карбоксильной группы моноаниона (pK_a^2 7.65).

Оценочное значение pK_a депротонирования цвиттер-ионов **ZI1** и **ZI2** с образованием моноаниона **A2**, полученное расчетными методами, составляет порядка 11.5 (табл. 3), что также подтверждает правильность нашего отнесения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**.

Константа протонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, определенная нами по методу [16, 17], составляет 2.20. Даже с учетом всех отмеченных выше факторов понижения основности такая величина слишком низка для основности пиридинового азота N^3 этого соединения, поэтому данная константа наверняка относится к протонированию карбоксилатной группы в цвиттер-ионе, что, в свою очередь, является еще одним экспериментальным доказательством цвиттер-ионного строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном растворе.

Таким образом, в кислой среде происходит присоединение протона к карбоксилатной группе цвиттер-иона **ZI1** или **ZI2** (по расчетам – **ZI1**,

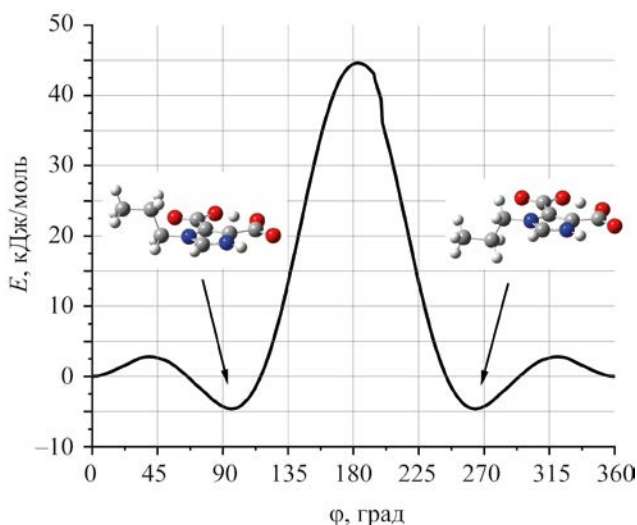


Рис. 1. Сечение поверхности потенциальной энергии 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, полученное путем сканирования для цвиттер-ионной формы **ZI1** с учетом растворителя – воды.

см. табл. 2) и образуется катион **K** (pK_{BH^+} 2.20²). В щелочной среде происходит последовательное депротонирование N^3H^+ -центра цвиттер-иона с образованием моноаниона **A1** или **A3** (pK_a^1 3.58³) (по расчетам – **A3**, см. табл. 3) и карбоксильной группы моноаниона с образованием дианиона **DA** (pK_a^2 7.65).

Квантово-химические расчеты. Для подтверждения правильности отнесения экспериментальных констант ионизации 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1**, а также с целью выяснения преобладающей таутомерной формы этого соединения в водной среде были выполнены следующие теоретические расчеты: оптимизация геометрии молекулярных структур, изображенных на схеме 1, со сканированием поверхности потенциальной энергии с целью поиска глобального минимума методом теории функционала плотности (DFT) на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p); высокоточные термодинамические расчеты методом атомизации с использованием результатов расчетов методами G4 и G4MP2; топологический анализ распределения электронной плотности в соответ-

ствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM).

Сканирование поверхности потенциальной энергии различных молекулярных форм 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** показало идентичные результаты, поэтому ниже обсуждаются только таковые, полученные для цвиттер-ионной формы **ZI1** с учетом растворителя (вода). Сечение поверхности потенциальной энергии представлено на рис. 1.

Минимуму энергии при значениях двугранного угла между плоскостью гетероциклического фрагмента молекулы и плоскостью пропильной группы 0 и 360° соответствует конформация с расположением всех трех атомов пропильной группы в плоскости гетероцикла и ориентацией этой группы в сторону от карбоксильной группы C^5COOH (планарная конформация P1); этот минимум принят за нулевое значение. Минимумам энергии при ~97 и ~264° соответствуют конформации, у которых пропильная группа практически перпендикулярна плоскости гетероцикла (две ортогональные конформации O1 и O2, соответственно). Эти конформации имеют энергию на ~4.6 кДж/моль меньше, чем планарная конформация P1.

Максимум при двугранном угле 180° с энергией 44.6 кДж/моль соответствует планарной конформации P2 с пропильной группой, развернутой в сторону к карбоксильной группе C^5COOH . Такая конформация может возникнуть при повороте пропильной группы из положения над циклом в положение под циклом через сторону карбоксильной группы при атоме C^5 цикла, и резкое увеличение энергии происходит из-за нарастающего электростатического отталкивания пропильной и карбоксильной групп. При обычных температурах такой переход маловероятен. Повороту в противоположную от карбоксильной группы C^5COOH сторону соответствует меньший по величине барьер – примерно 2.8 кДж/моль, что сравнимо с кинетической энергией движения молекулы при 298 К.

Рассчитанное по распределению Больцмана отношение содержания конформеров в смеси ортогональные конформеры O1 и O2 – планарный конформер P1 составляет 76:24. Далее термодинамические данные приводятся для конформеров с меньшей энергией – ортогональных конформеров O1 и O2.

² Соответствует pK_a кислотной ионизации вещества в терминах руководства [13].

³ Соответствует pK_a основной ионизации вещества в терминах руководства [13].

Таблица 4. Характеристики критических точек связи в молекулярных формах 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном окружении^a

Молекулярная форма	Связь	$\nabla^2(\rho)$, Å ⁻⁵	ϵ	ρ , Å ⁻³	H , а. е.
Нейтральная N	C ⁴ C(O)O–H	–2.770	0.012	0.368	–0.763
	C ⁵ C(O)OH...OC(O)C ⁴	0.127	0.009	0.065	–0.019
	C ⁵ C(O)O–H	–2.314	0.010	0.328	–0.658
Цвиттер-ионная ZI1	N ⁺ –H	–2.077	0.025	0.349	–0.563
	C ⁵ C(O)OH...O [–] (O)C ⁴	0.028	0.016	0.102	–0.061
	C ⁵ C(O)O–H	–1.464	0.009	0.270	–0.452
Цвиттер-ионная ZI2	N ⁺ –H	–2.077	0.025	0.350	–0.563
	C ⁴ C(O)OH...O [–] (O)C ⁵	–1.316	0.009	0.260	–0.416
	C ⁴ C(O)O–H	–0.007	0.014	0.111	–0.075

^a ρ – электронная плотность, $\nabla^2(\rho)$ – лапласиан электронной плотности, ϵ – эллиптичность, H – локальная потенциальная энергия.

Результаты термодимических расчетов методом атомизации с использованием результатов расчетов методами G4 и G4MP2 представлены в табл. 2. Из них следует, что в воде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота **1** существует в виде цвиттер-иона **ZI1**, хотя отличие энтальпий образования цвиттер-ионных форм находится в пределах погрешности расчетов.

Для отнесения констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** мы попытались рассчитать константы депротонирования нейтральной (**N**) и цвиттер-ионных (**ZI1**, **ZI2**) таутомерных форм, соответствующие образованию всех возможных таутомерных анионов: **A1** и **A3** из **N**, **A1** и **A2** из **ZI1**, **A2** и **A3** из **ZI2**. Однако обнаружить локальный минимум энергии оптимизацией геометрии и сканированием поверхности потенциальной энергии методом DFT на уровне теории B3LYP/6-311G(d,p), соответствующий аниону **A1**, не удалось: изменение положения карбоксильного атома водорода с последующей оптимизацией геометрии, равно как и пошаговое сканирование по расстоянию между атомом водорода и ближайшим атомом кислорода группы O(O)CC⁵, выявляет только единственный локальный минимум, который соответствует аниону **A3**. Таким образом, ионизация цвиттер-ионной формы **ZI1** по кислотному типу имеет вид **ZI1** ⇌ **A3** + H⁺, т. е. депротонирование цвиттер-иона **ZI1** приводит к аниону **A3** путем синхронного внутримолекулярного переноса протона C⁵C(O)OH...O[–](O)C⁴ → C⁵C(O)O[–]...HO(O)C⁴ по

линии водородной связи в карбоксил-карбоксилатном фрагменте. Косвенным аргументом в пользу такой ионизации является большая сила внутримолекулярной водородной связи в цвиттер-ионе **ZI2**, соответствующем аниону **A3**, по сравнению с таковой в цвиттер-ионе **ZI1**, соответствующем аниону **A1** (табл. 4).

Результаты расчетов констант депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде по методу, предложенному в работе [18] для расчета констант депротонирования одноосновных карбоновых кислот, приведены в табл. 3. В этих расчетах использованы значения энергий Гиббса молекулярных и ионных форм, вычисленные методами G4 и G4MP2. Полученные для равновесий **ZI2**–**A3** и **ZI1**–**A3** данные хорошо согласуются с экспериментальной величиной показателя константы первого депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (3.58). Этот факт, с одной стороны, является убедительным доказательством цвиттер-ионного строения 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в воде, а с другой – свидетельствует о корректности расчетов. Образование аниона **A2** энергетически невыгодно из-за электростатического отталкивания двух карбоксилатных остатков и вследствие отсутствия, по сравнению с анионом **A3**, стабилизирующей водородной связи.

Следует отметить, что расчетные данные для равновесия **N**–**A3** также вполне согласуются с известными константами первого депротонирования

дикарбоновых кислот: малеиновой (pK_a^1 1.94) и фталевой кислоты (pK_a^1 2.76) [5], что подтверждает корректность расчетного алгоритма.

Характеристики внутримолекулярных водородных связей $OH \cdots O$ в нейтральной и цвиттер-ионных формах 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** в водном окружении, полученные в результате топологического анализа распределения электронной плотности в соответствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM), представлены в табл. 4. В ней приведены также характеристики ковалентных связей $O-H$ и N^+-H . Для всех приведенных в таблице четырех связей, включая водородные, была определена критическая точка связи типа (3; -1); согласно работе [19], это доказывает существование устойчивой водородной связи $OH \cdots O$ между карбоксильными группами в нейтральной форме и между карбоксильной и карбоксилатной группой в цвиттер-ионных формах. Можно видеть, что локальная электронная плотность водородной связи ρ увеличивается с 0.065 для нейтральной формы до 0.102 и 0.260 для форм **ZI1** и **ZI2** соответственно. Это свидетельствует о большей энергии водородной связи в цвиттер-ионных формах, что подтверждается также уменьшением локальной полной энергии H с -0.019 до -0.061 и -0.416 а. е. соответственно. Согласно работе [19], данные значения H относятся к промежуточным и сильным водородным связям соответственно.

Таким образом, в воде и диметилсульфоксиде 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота существует в цвиттер-ионной форме, скорее всего – **ZI1** с карбоксилатной группой в *орто*-положении к протонированному азоту. Моноанион образуется в результате отщепления протона от протонированного азота цвиттер-ионной формы и имеет строение **A3** с карбоксилатной группой в *орто*-положении к N-пропильному фрагменту. В свою очередь, катион образуется в результате протонирования карбоксилатной группы цвиттер-иона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы следующие реактивы и растворители: кислота серная (Вектон, ГОСТ 14262-78, ОСЧ 11-5, 98.3%, d 1.84 г/см³), пероксид водорода (Вектон, ГОСТ 177-88, Экстра, 33%, d 1.13 г/см³), натрий углекислый безводный (Реахим, Михайловский завод химреактивов, ХЧ, ГОСТ 83-

79), спирт этиловый ректифицированный из пищевого сырья «Экстра» (ООО «Гатчинский спиртовой завод», ГОСТ 5962-2013, 96.3%), стандарт-титр (фиксанал) соляная кислота 0.1 н. (Уралхиминвест, ТУ 2642-001-33813273-97), стандарт-титр (фиксанал) натрий гидроокись 0.1 н. (Уралхиминвест, ТУ 2642-001-33813273-97).

Температуры плавления определены на приборе Franz Kustner Nacht НМК. Спектры ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁵N записаны на спектрометре Bruker Avance III-400 (400.1, 100.6 и 40.5 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы остаточных протонов и ядер ¹³C ДМСО-*d*₆; внешнего стандарта – сигналы ядер ¹⁵N жидкого аммиака. Константы депротонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** были определены нами в работе [4] кондуктометрическим методом.

Определение константы протонирования 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты 1 спектрофотометрическим методом. Серию рабочих растворов с различной концентрацией 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты **1** (0.49–2.87 ммоль/л) в соляной кислоте (1 ммоль/л) готовили весовым методом разбавления. Навеску исходного веществам и его растворы взвешивали на аналитических весах МВА210-А (Сартогосм, Россия) с точностью до ±0.1 мг. Плотность растворов исследуемого соединения измеряли плотномером DMA-5000 М (Anton Paar, Австрия) с электронной точностью ±5×10⁻⁵ г/см³. Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Shimadzu UV 2700 (Япония), используя кварцевые кюветы толщиной 0.1 см. Контроль температуры исследуемого раствора и кюветы сравнения осуществляли с помощью держателя кювет Shimadzu TCC-100 с термоэлектрическим контролем температуры с точностью до ±0.1°C. Все измерения проводили при 25°C. Расчеты молярных коэффициентов поглощения электронейтральной и протонированной форм молекулы и термодинамической константы протонирования проводили по алгоритму, описанному в работе [17]. pK_{BH^+} 2.20±0.02, что соответствует константе протонирования K_{BH^+} 6.31×10⁻³.

Квантово-химические расчеты проведены с использованием программ Gaussian 09 [20] и Gaussian 16 [21]. Топологический анализ проводили с использованием программы MultiWFN [22].

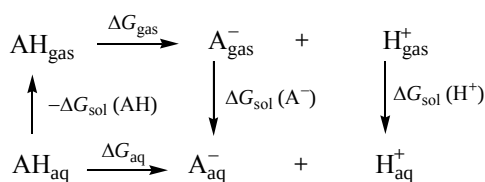
Визуализация молекулярных моделей выполнена в программе GaussView 5.0 [23].

Первоначальную оптимизацию геометрии и исследование поверхности полной энергии с целью выявления возможных конформеров, образующихся при вращении пропильной группы, проводили в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP [24] и базисного набора 6-311G(d,p). Верификацию точек на поверхности энергии проводили путем вычисления колебательных частот системы.

Исследование поверхности потенциальной энергии проводили путем сканирования по двугранному углу между плоскостью гетероциклического фрагмента молекулы и плоскостью, образованной тремя атомами углерода пропильного фрагмента. Расчеты проводили для нейтральной и цвиттер-ионной форм молекулы, в изолированном состоянии и с учетом растворителя – воды по модели поляризационного континуума CPCM [25]. Сканирование проводили с шагом 1° .

Термохимические расчеты были проведены с использованием высокоточных термохимических методов G4 [26] и G4MP2 [27] по методу атомизации [28]. Методы G4 и G4MP2 включают в себя ряд последовательных расчетов: оптимизация геометрии на уровне B3LYP/6-31G(2df,p), колебательный расчет на этом же уровне теории, затем для учета эффекта корреляции расчеты без оптимизации на уровне CCSD(T)/6-31G*, расчет энергии на MP2 или CCSD(T) для методов G4MP2 и G4 соответственно, и HF в базисах aug-cc-pVTZ и aug-cc-pVQZ для учета эффекта расширения базиса [26]. Такая последовательность расчетов обеспечивает высокую точность указанных методов. Растворитель учитывали по модели поляризационного континуума CPCM [25].

Расчеты констант депротонирования проводили по схеме, предложенной для расчета показателей констант кислотности карбоновых кислот [18] по термодинамическому циклу:



В расчетах использованы экспериментальные значения $G(\text{H}_{\text{gas}}^+) = -6.28$ ккал/моль и $\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+) = -264.61$ ккал/моль, как это предлагается в [18], а также значения энергий Гиббса молекулярных и ионных форм, рассчитанные методами G4 и G4MP2.

Показатель константы равновесия рассчитывали по уравнению (1).

$$pK_a = \frac{\Delta G_{\text{aq}}^0}{2.303RT}. \quad (1)$$

Топологический анализ распределения электронной плотности выполнен в соответствии с теорией атомов в молекуле Бейдера (AIM) с использованием волновой функции, полученной при оптимизации геометрии на уровне теории B3LYP/aug-cc-pVQZ с учетом влияния растворителя по модели CPCM. Анализ проводили в программном пакете MultiWFN [22].

1-Алкилимидазол-4,5-дикарбоновые кислоты (1, 3–5) получены по методу [29]. К раствору 10.0 ммоль 1-алкилбензимидазола в 10 мл конц. H_2SO_4 при перемешивании прибавляли по каплям 10 мл (0.11 моль) 33%-ного раствора пероксида водорода при $95\text{--}105^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали 30 мин при $120\text{--}130^\circ\text{C}$. После охлаждения реакционную массу выливали в 30 мл воды, подщелачивали карбонатом натрия до pH ~2. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

1-Пропилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (1). Выход 40%, т. пл. $208\text{--}209^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 48.63; H 4.78; N 14.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.48; H 5.09; N 14.14.

Диметилловый эфир имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (2). Выход 2.39 г (65%), т. пл. $201\text{--}203^\circ\text{C}$ (т. пл. $202\text{--}203^\circ\text{C}$ [30]).

1-Метилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (3). Выход 53%, т. пл. $262\text{--}263^\circ\text{C}$ (т. пл. 261°C [31]).

1-Этилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (4). Выход 41%, т. пл. $228\text{--}229^\circ\text{C}$ (т. пл. $227\text{--}229^\circ\text{C}$ [31]).

1-Бутилимидазол-4,5-дикарбоновая кислота (5). Выход 38%, т. пл. $203\text{--}204^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 51.43; H 5.67; N 12.40. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.94; H 5.70; N 12.90.

Имидазол-4,5-дикарбоновая кислота (6) получена по методу [32]. Выход 1.44 г (92%), т. пл. 291–293°C (т. пл. 292–295°C [33]).

Мононатриевая соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (7). При комнатной температуре смешивали 0.20 г (10 ммоль) соединения **1**, 0.05 г (5 ммоль) карбоната натрия и 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем отгоняли растворитель в вакууме. Полученный остаток растирали с небольшим количеством этанола до образования кристаллов и отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 0.24 г (95%), т. пл. 181–183°C. Найдено, %: С 43.63; Н 4.58; N 12.38. $C_8H_9N_2NaO_4$. Вычислено, %: С 43.64; Н 4.12; N 12.72.

Моно(триэтаноламмониевая) соль 1-пропилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (8) получена по методу [4]. Выход 1.60 г (92%), т. пл. 106–107°C (т. пл. 106–107°C [4]).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Брусина Мария Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8433-120X>

Лысова Светлана Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0147-9829>

Оскорбин Александр Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6542-4272>

Рамш Станислав Михайлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4613-068X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (2022–2025 г. г., «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС», шифр FGWG-2022-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 5 2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб: Невский Диалект, 2000. 297 с.
2. Пиотровский Л.Б., Думпис М.А., Блохина Е.А., Беспалов А.Ю. Актуальные вопросы профилактики и терапии интоксикаций. СПб: Астерион, 2005. С. 29.
3. Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области экспериментальной биологии и медицины / Под ред. Б.И. Ткаченко. СПб: Наука, 2000. С. 67.
4. Брусина М.А., Николаев Д.Н., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Золотарев А.А., Селитренников А.В., Зевацкий Ю.Э., Потанкин А.М., Рамш С.М., Пиотровский Л.Б. // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 4. С. 13; Brusina M.A., Nikolaev D.N., Fundamenskii V.S., Gurzhiy V.V., Zolotarev A.A., Selitrennikov A.V., Zevatskii Y.E., Potapkin A.M., Ramsh S.M., Piotrovskii L.B. // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 4. P. 299. doi 10.1007/s11094-018-1810-9
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
6. Harmon K.M., Newman H.K. // J. Mol. Struct. 1995. Vol. 354. P. 171. doi 10.1016/0022-2860(95)08875-V
7. Эфрос Л.С., Хромов-Борисов Н.В., Давиденков Л.Р., Недель М.М. // ЖОХ. 1956. Т. 26. № 2. С. 455.
8. Harmon K.M., LaFave N.J. // J. Mol. Struct. 1997. Vol. 404. P. 297. doi 10.1016/S0022-2860(96)09431-8
9. Harmon K.M., Gill S.H., Rasmussen P.G., Hardgrove G.L.Jr. // J. Mol. Struct. 1999. Vol. 478. P. 145. doi 10.1016/S0022-2860(98)00669-3.
10. Cao Q., Duan B.-R., Zhu B., Cao Zh. // Acta Crystallogr. (E). 2012. Vol. 68. Pt. 1. P. o134. doi 10.1107/S1600536811052998
11. Schneider F. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1963. Vol. 334. P. 26. doi 10.1515/bchm2.1963.334.1.26
12. Litchfield G.J., Shaw G. // J. Chem. Soc. (C). 1971. P. 817. doi 10.1039/J39710000817
13. Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. М.-Л.: Химия, 1964. С. 128, 107; Albert A., Serjeant E.P. Determination of ionization constants: a laboratory manual. London; New York: Chapman and Hall, 1984. 218 p.
14. McCoy L.L. // J. Am. Chem. Soc. 1967. Vol. 89. N 7. P. 1673. doi 10.1021/ja00983a024
15. Dean J.A. Lange's Handbook of Chemistry. New York: McGraw-Hill Professional, 1998. 1424 p.
16. Зевацкий Ю.Э. // Изв. СПбГТИ(ТУ). 2018. Т. 45. Вып. 71. С. 3.
17. Лысова С.С., Скрипникова Т.А., Зевацкий Ю.Э. // ЖФХ. 2017. Т. 91. № 12. С. 2072; Lysova S.S.,

- Skripnikova T.A., Zevatskii Y.E.* // Russ. J. Phys. Chem. 2017. Vol. 91. N 12. P. 2366. doi 10.7868/S0044453717110152
18. *Liptak M.D., Shields G.C.* // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. N 30. P. 7314. doi 10.1021/ja010534f
19. *Parthasarathi R., Subramanian V., Sathyamurthy N.* // J. Phys. Chem. (A). 2006. Vol. 110. N 10. P. 3349. doi 10.1021/jp060571z
20. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., 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, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2013.
21. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr. J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J.*, Gaussian 16 Rev. C.01, Gaussian Inc., Wallingford CT, 2016.
22. *Lu T., Chen F.* // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. N 5. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
23. *Dennington R., Keith T., Millam J.*, GaussView, Ver. 5. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2009.
24. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
25. *Takano Y., Houk K.* // J. Chem. Theory Comput. 2005. Vol. 1. N 1. P. 70. doi 10.1021/ct049977a
26. *Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K.* // J. Chem. Phys. 2007. Vol. 126. N 8. P. 84108. doi 10.1063/1.2436888
27. *Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K.* // J. Chem. Phys. 2007. Vol. 127. N 12. P. 124105. doi 10.1063/1.2770701
28. *Nicolaides A., Rauk A., Glukhovtsev M.N., Radom L.* // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. N 44. P. 17460. doi 10.1021/jp9613753
29. *Пиотровский Л.Б., Брусина М.А., Николаев Д.Н., Рамш С.М.* Пат. РФ 2665712 (2018).
30. *Виноградова Н.Б., Хромов-Борисов Н.В.* // ЖОХ. 1961. Т. 31. № 5. С. 1471.
31. *Александрова И.Я., Хрусталева В.С., Хромов-Борисов Н.В.* // ЖОХ. 1983. Т. 19. № 2. С. 416.
32. *Брусина М.А., Губина Ю.А., Николаев Д.Н., Рамш С.М., Пиотровский Л.Б.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 5. С. 729; *Brusina M.A., Gubina Yu.A., Nikolaev D.N., Ramsh S.M., Piotrovskii L.B.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 5. P. 874. doi 10.1134/S1070363218050055
33. *Schubert H., Hoffmann S., Lehmann G., Barthold I., Meichsner H., Polster H.-E.* // Z. Chem. 1975. Vol. 15. N 12. P. 481. doi 10.1002/zfch.19750151209

Structure and Acid-Base Properties of 1-Propylimidazole-4,5-dicarboxylic Acid

M. A. Brusina^{a,b,*}, S. S. Lysova^c, A. A. Oskorbin^b, and S. M. Ramsh^b

^a *Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197022 Russia*

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

^c *St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia*

*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Received March 31, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 6, 2023

NMR spectra of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid in DMSO-*d*₆ were studied. It was revealed that it presents in a zwitterion form in solution. The ionization constants in water were determined and their attribution to the certain sites was performed, at that for the deprotonation constants, the correctness of the attribution was confirmed by calculations. Based on the results of calculations, the preferred zwitterion and monoanion forms of 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid were selected from several alternative structures.

Keywords: 1-propylimidazole-4,5-dicarboxylic acid, NMR spectroscopy, prototropic tautomerism, ionization constants, DFT calculations, high-precision thermochemical calculations

N-(ХЛОРИДИМЕТИЛСИЛИЛ)МЕТИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ N,N'-ПРОПИЛЕНМОЧЕВИНЫ. ИК СПЕКТРЫ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ РАСЧЕТ

© 2023 г. Н. Н. Чипанина¹, Л. П. Ознобихина¹, Н. Ф. Лазарева^{1,*}

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

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

Поступило в редакцию 23 марта 2023 г.

После доработки 20 апреля 2023 г.

Принято к печати 22 апреля 2023 г.

Изучены ИК спектры N-силилметилированных производных N,N'-пропиленмочевины в растворителях различной полярности и в широком температурном интервале. Методом DFT выполнены квантово-химические расчеты геометрических, энергетических и спектральных характеристик этих соединений в изолированном состоянии (газ) и полярной среде (ДМСО). Анализ и сопоставление этих результатов позволили оценить влияние среды на критерии образования и прочности внутримолекулярной дативной связи C=O→Si. Определена зависимость дативной связи O→Si и порядка связей C=O и C–N, включающих атом углерода группы C=O, от энергии взаимодействия НЭП атома кислорода карбонильной группы с σ*-орбиталями аксиальных связей Si–Cl_{ax} и связей C–N а также взаимодействий НЭП атомов азота с σ*-орбиталями связей C=O и C–N.

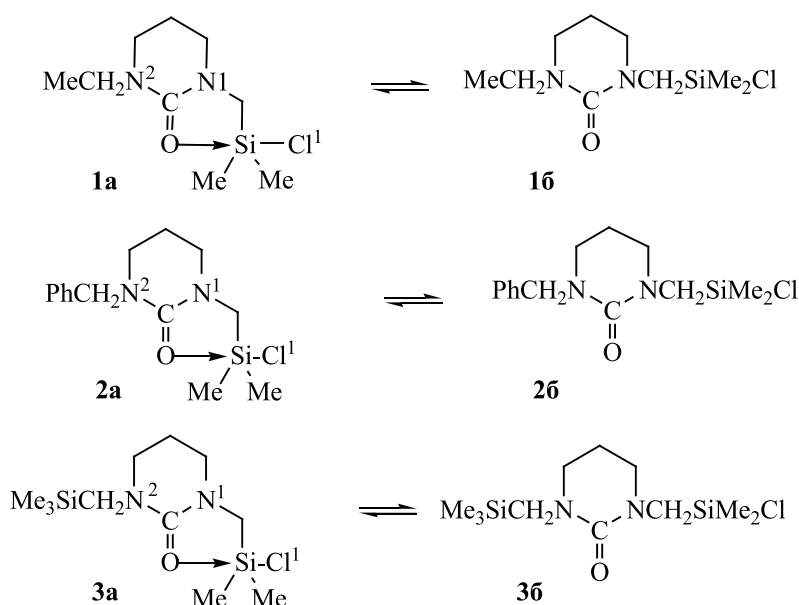
Ключевые слова: N,N'-пропиленмочевина, (O–Si)-хелаты, квантово-химические расчеты, ИК спектроскопия

DOI: 10.31857/S00444460X23050086, **EDN:** DCJEJU

Мочевины широко используют как реагенты и катализаторы в синтетической органической химии, они обладают широким спектром биологической активности и широко распространены в природе [1–4]. Их строение изучено спектральными и квантово-химическими методами [5–9] и показана высокая основность их атома кислорода [10]. Важным следствием этого свойства является способность мочевины к нековалентным взаимодействиям и образованию комплексов [11–18]. (O–Si)-Хелатные N-силилметилированные карбоксамиды и родственные соединения с дативной связью C=O→Si привлекают внимание исследователей как объекты с уникальными структурой, стереодинамическим поведением и реакционной способностью [см., например, обзоры 19–23]. Однако (O–Si)-хелатные N-силилметилированные мочевины с дативной связью C=O→Si все еще мало изучены и

их исследованию посвящено всего несколько статей [24–33]. Методами квантовой химии было показано, что прочность дативной связи C=O→Si в ряду N,N'-бис(силилметил)пропиленмочевин, содержащих у атомов кремния заместители различной природы, зависит от размера экваториальных лигандов, электроотрицательности аксиальных заместителей, изменения донорной способности карбонильной группы и полярности среды [28]. Авторами этой работы выявлены факторы, способствующие существованию N,N'-бис(силилметил)пропиленмочевин в бис-хелатной форме с образованием ранее неизвестной пятицентровой шестизлектронной связи (5c-6e) X–Si←O→Si–X. Однако влияние строения N,N'-бис(силилметил)пропиленмочевин на их спектральные характеристики авторами не обсуждалось.

Схема 1.



Изучение (O–Si)-хелатных соединений методом ИК спектроскопии позволило выявить следующие спектральные критерии образования внутримолекулярной дативной связи $C=O \rightarrow Si$ [34–37]:

- понижение частот валентных колебаний карбонильной группы $\nu(C=O)$ и аксиальной связи $\nu(Si-F_{ax})$ в тригонально-бипирамидальном окружении атома кремния вследствие уменьшения порядков связей $C=O$ и $Si-F_{ax}$ при образовании дативной связи;

- повышение частот валентных колебаний $\nu(C-O)$ в сложноэфирном или $\nu(C-N)$ в амидном фрагментах молекул как следствие увеличения порядка связи $Z-C$ ($Z = O, N$) в результате их дополнительной поляризации при образовании дативной связи $Z-C=O \rightarrow Si$.

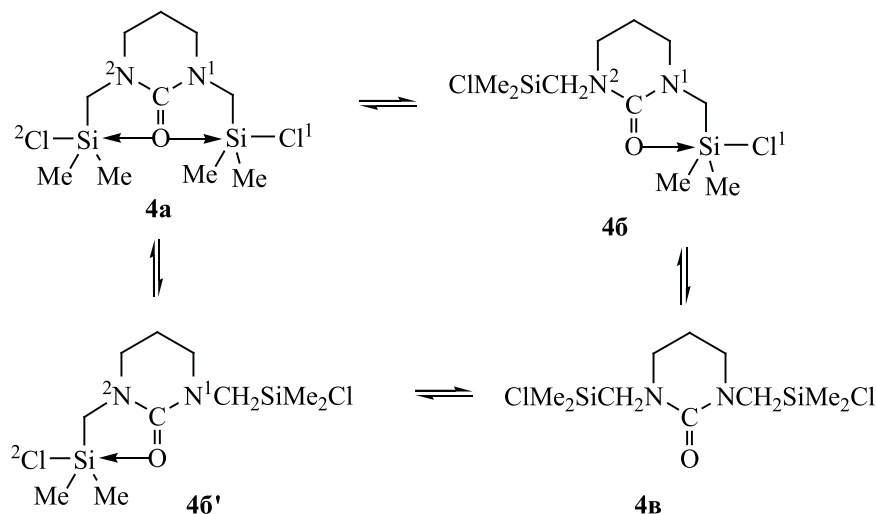
Экспериментальные спектральные критерии образования связи $C=O \rightarrow Si$ были подтверждены при нормально-координатном анализе (ароил-оксиметил)трифторсиланов – ярких представителей (O–Si) хелатных соединений [36].

Ранее мы изучили строение циклической N-[(гидроксидиметилсилил)метил]-N,N'-пропиленмочевины методами ИК спектроскопии и квантовой химии [32]. В продолжение этих исследований, в настоящей работе выполнено

теоретическое и экспериментальное исследование строения N-(хлордиметилсилил)метил-N'-этил-N,N'-пропиленмочевины **1**, N-(хлордиметилсилил)метил-N'-бензил-N,N'-пропиленмочевины **2**, N-(хлордиметилсилил)метил-N'-(триметилсилил)метил-N,N'-пропиленмочевины **3** (схема 1) и бис[N,N'-(хлордиметилсилил)метил]-N,N'-пропиленмочевины **4** (схема 2). В качестве методов исследования использованы квантово-химические DFT расчеты при B3LYP/6-311++G(d,p) уровне теории изолированных молекул (газ) и в полярной среде ДМСО для оценки влияния среды на критерии образования связи $C=O \rightarrow Si$ в соединениях **1–4**. Они включают анализ взаимодействий натуральных связевых орбиталей (NBO), от которых зависит изменение порядка связей $C=O$ и $C-N$, и распределения электронной плотности в координационном узле, а также использование квантовой теории атомов в молекулах (QTAIM). ИК спектры соединений **2** и **4** получены в различных средах, их анализ проводился при сопоставлении с результатами колебательных расчетов в газе и в полярной среде ДМСО. Соединения **1** и **3** являются модельными.

Соединения **1–3** могут существовать как в форме (O–Si)-хелатов с пентакоординированным атомом кремния **1a–3a**, так и в открытой форме с

Схема 2.



тетракоординированным атомом кремния **16–36** (схема 1). В молекуле соединения **4** возможно конкурентное взаимодействие двух силильных групп с одним донорным центром C=O, хорошо известное как перегруппировка «флип-флоп» [38, 39]. Это конкурентное взаимодействие предопределяет возможность существования соединения **4** в нескольких формах:

- (O–Si)-бисхелатной форме **4a**, в которой атом карбонильного кислорода одновременно может участвовать в координации с двумя атомами кремния;
- (O–Si)монохелатных вырожденных формах **4b** и **4b'** при реализации одной внутримолекулярной дативной связи C=O→Si;
- открытой форме **4b'**, с двумя тетракоординированными атомами кремния (схема 2).

Критерии образования дативной связи C=O→Si в Si-содержащих производных N,N'-пропиленмочевины **1–4** и изученных ранее (O–Si)-хелатах с пентакоординированным атомом кремния могут отличаться вследствие различия в электронном строении и механике колебаний молекул. С целью их определения были проведены квантово-химические расчеты геометрических параметров, характеризующих координационный узел изучаемых молекул с пентакоординированным атомом кремния, и аналогичных фрагментов при тетракоординированном кремнии, а также частот и форм

соответствующих нормальных колебаний в газе и в полярной среде ДМСО (табл. 1).

Относительные энергии с коррекцией на нулевые колебания (ΔE_{ZPE}) между более стабильными молекулами **1a–3a** с пентакоординированным атомом кремния и менее стабильными молекулами **16–36** с тетракоординированным атомом кремния составляют ~3 ккал/моль при расчете в газе. Длина дативной связи C=O→Si молекул **1a–3a**, характеризующая ее прочность, находится в интервале 2.314–2.346 Å. Значение зависит от заместителя у второго атома азота и увеличивается в следующем порядке: **3a** < **1a** < **2a**. Длина связи Si–Cl в молекулах **1a–3a** изменяется в обратном порядке: **3a** > **1a** > **2a**, эти значения лежат в интервале 2.200–2.208 Å и увеличены на ~0.08 Å по сравнению с тетракоординированными молекулами **16–36** [2.123(4) Å]. Образование дативной связи C=O→Si приводит к увеличению длины связи C=O (на 0.18 Å) и сокращению длин связей C–N¹ и C–N² (на 0.02 Å) в молекулах **1a–3a** по сравнению с молекулами **16–36**.

У соединения **4** наиболее стабильным является молекула **4b** с одной дативной связью C=O→Si, хотя его значение ΔE_{ZPE} отличается от молекулы **4a** с двумя связями O→Si лишь на 0.11 ккал/моль, а от молекулы **4b'** с двумя тетракоординированными атомами кремния уже на 2.77 ккал/моль подобно соединениям **1–3**. Связь C=O→Si в молекуле **4b**

Таблица 1. Относительные энергии с ZPE коррекцией, длины связей и частоты колебаний^а в соединениях **1–4** (газ, ДМСО)

Молекула	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	$l_{\text{O} \rightarrow \text{Si}}$, Å	$l_{\text{Si-Cl}}$, Å	$l_{\text{C=O}}$, Å	$l_{\text{N}^1\text{-C}}/l_{\text{C-N}^2}$, Å	$\nu_{\text{as}}(\text{C=O, N-C-N})$, см ⁻¹	$\nu_{\text{as}}(\text{N-C-N})$, см ⁻¹	$\nu(\text{Si-Cl})$, см ⁻¹
1a	0	2.326	2.204	1.250	1.362/1.365	1643	1574	360
1b	2.97	—	2.124	1.232	1.382/1.381	1684	1535	449
1a (ДМСО)	0	1.908	2.565	1.290	1.343/1.339	1576	1630	86
1b (ДМСО)	6.79	—	2.141	1.243	1.378/1.374	1625	1533	424
2a	0	2.346	2.200	1.249	1.362/1.368	1641	1569	369
2b	2.61	—	2.124	1.232	1.380/1.385	1681	1532	448
2a (ДМСО)	—	1.928	2.519	1.287	1.342/1.344	1578	1627, 1617	128
3a	0	2.314	2.208	1.251	1.364/1.365	1637	1571	352
3b	2.95	—	2.123	1.232	1.385/1.382	1679	1534	449
3a (ДМСО)	—	1.892	2.604	1.292	1.345/1.337	1571	1632	75
4a	0.11	2.507	2.171	1.250	1.360/1.366	1642	1578	436
		2.753	2.146					404
4b	0	2.362	2.196	1.250	1.362/1.366	1639	1570	454
			2.119 ^б					355
4в	2.77	—	2.122	1.234	1.381/1.381	1675	1536	453
4a (ДМСО)	0.90	1.965	2.473	1.286	1.342/1.343	1584	1626	428
		3.048	2.148					135
4b (ДМСО)	0	1.919	2.541	1.288	1.343/1.341	1577	1626	432
			2.134 ^б					121

^а Немасштабированные частоты нормальных колебаний в гармоническом приближении.^б Связь Si–Cl тетракоординированного атома кремния.

на 0.036, 0.016 и 0.048 Å длиннее, а связь Si–Cl¹ на 0.008, 0.004 и 0.012 Å короче, чем в молекулах **1a**, **2a** и **3a** соответственно. Неожиданным оказался тот факт, что молекула соединения **4** с двумя симметричными дативными связями C=O→Si в исходной структуре в результате оптимизации геометрии переходит в молекулу **4a**, содержащую две дативные связи различной длины (2.507 и 2.753 Å). Они длиннее, чем в молекуле **2a** на 0.161 и 0.407 Å, что свидетельствует об их меньшей прочности, а связи Si–Cl¹ и Si–Cl² короче на 0.029 и 0.054 Å соответственно. Длины связей C=O и C–N¹, C–N² являются практически одинаковыми у молекул **1a–4a** и **4b**, содержащих пентакоординированный атом кремния. Рассчитанные для исследуемых молекул в газе частоты валентных колебаний связей C=O и C–N с вкладом деформационного колебания групп CH₂ находятся в интервале 1685–1530 см⁻¹. Более высокочастотное (1684–1675 см⁻¹) у молекул с тетракоординированным атомом кремния **1b–3b** и **4в** – это антисимметрич-

ное колебание $\nu_{\text{as}}(\text{C=O, N-C-N})$ с большим вкладом колебания связи C=O, а низкочастотное (1536–1532 см⁻¹) – в большей степени $\nu_{\text{as}}(\text{N-C-N})$. В результате образования связи O→Si частота колебания $\nu_{\text{as}}(\text{C=O, N-C-N})$ испытывает низкочастотное смещение в молекулах **1a–3a** на 40 см⁻¹ и в молекулах **4a**, **4b** на 33, 36 см⁻¹. При этом частота колебания $\nu_{\text{as}}(\text{N-C-N})$ повышается у молекул **1a–4a** на 37–42 см⁻¹ и у молекулы **4b** – на 34 см⁻¹. Частота валентного колебания связи Si–Cl для тетракоординированного атома кремния составляет 453–448 см⁻¹. Она значительно ниже для структур с пентакоординированным атомом кремния 404–352 см⁻¹, где это колебание локализовано в основном на связи Si–Cl_{ax} с существенным вкладом колебания O→Si. Сильное смешивание форм колебаний $\nu(\text{O} \rightarrow \text{Si})$ и $\nu(\text{Si-Cl})$ обусловлено как близостью частот этих движений, так и сильным кинематическим взаимодействием двух связей аксиального фрагмента тригональной бипирамиды атома Si, являющихся почти коллинеарными.

Таблица 2. Энергии возмущения второго порядка $E^{(2)}$ для орбитальных взаимодействий двух НЭП (O1 и O2) атома кислородаЭП атома кислорода C=O группы с σ^* -орбиталями связей Si–Cl и C–N, и НЭП атомов азота с σ^* -орбиталями связей C=O и C–N; топологические параметры электронной плотности в критических точках $\rho(r_c)$, $\nabla^2\rho(r_c)$, (a.u.), и энергии O→Si связей ($E_{O\rightarrow Si}$, ккал/мол)

Молекула	$l_{O\rightarrow Si}$	E^2 , ккал/моль			$\rho(r_c)$	$\nabla^2\rho(r_c)$	$E_{O\rightarrow Si}$
		$n_{O1}\rightarrow\sigma^*_{Si-Cl1}$	$n_{O1}\rightarrow\sigma^*_{N1-C}$	$n_{N1}\rightarrow\sigma^*_{N2-C}$			
		$n_{O1}\rightarrow\sigma^*_{Si-Cl2}$	$n_{O1}\rightarrow\sigma^*_{C-N2}$	$n_{N1}\rightarrow\sigma^*_{C=O}$			
		$n_{O2}\rightarrow\sigma^*_{Si-Cl1}$	$n_{O2}\rightarrow\sigma^*_{N1-C}$	$n_{N2}\rightarrow\sigma^*_{C-N1}$			
		$n_{O2}\rightarrow\sigma^*_{Si-Cl2}$	$n_{O2}\rightarrow\sigma^*_{C-N2}$	$n_{N2}\rightarrow\sigma^*_{C=O}$			
1a	2.346	6.87	5.02	–	0.0351	0.0477	9.29
		–	11.39	34.01			
		16.43	18.08	–			
		–	–	33.53			
1a (ДМСО)	1.928	4.73	8.44	–	0.0704	0.2999	36.86
		–	2.22	–			
		–	74.84	85.34			
		–	–	–			
3a	2.314	7.07	5.17	–	0.0356	0.0472	9.43
		–	–	37.35			
		16.00	11.12	–			
		–	17.77	35.63			
3a (ДМСО)	1.892	4.89	8.53	–	0.0723	0.3251	38.46
		–	2.31	–			
		–	73.17	85.28			
		–	–	–			
4a	2.507	5.46	2.27	–	0.0262	0.0505	5.84
		3.11	–	56.40			
	2.753	6.60	16.01	–			
		1.50	18.87	55.12			
4a (ДМСО)	1.965	4.34	7.90	–	0.0622	0.2271	30.03
		1.53	1.71	–			
	3.048	–	76.41	83.32			
		–	–	–			
4б	2.362	6.38	4.78	–	0.0329	0.0484	8.22
		–	–	36.10			
		13.63	11.99	–			
		–	18.49	33.94			
4б (ДМСО)	1.919	4.57	8.45	–	0.0682	0.2861	34.94
		–	2.20	–			
		–	75.63	82.43			
		–	–	–			

При расчетах в полярной среде (ДМСО) на примере молекул **1a** и **1b** с пента- и тетракоординированным атомом кремния показано, что по сравнению с расчетом в газе значение относительной энергии ΔE_{ZPE} между ними увеличилось на 3.82 ккал/мол (табл. 1). Геометрические параметры и частоты колебаний, характеризующие координационный узел, в этих условиях существенно изменяются по сравнению с рассчитанными в газе. Дативные связи $O \rightarrow Si$ в молекулах **1a–3a** и **4b** укорачиваются на 0.42–0.48 Å, в молекуле **4a** длина более короткой связи уменьшается на 0.54 Å, а более длинной увеличивается на 0.30 Å. Разница в их длинах достигает 1.08 Å вместо 0.25 Å при расчете в газе. В соответствии с укорочением связей $O \rightarrow Si$ происходит удлинение связей $Si-Cl$ на 0.3–0.4 Å молекул **1a–3a**, **4b** и у **4a** при более короткой связи $O \rightarrow Si$. Связь $Si-Cl^2$ в молекуле **4a** при более длинной дативной связи $O \rightarrow Si$ остается неизменной. Сильное укорочение, а, следовательно, упрочнение связей $O \rightarrow Si$ в полярной среде у всех молекул с пентакоординированным атомом кремния приводит к удлинению связей $C=O$ на 0.04 Å и укорочению связей $C-N$ на 0.02 Å, т. е. соответственно к уменьшению и увеличению их порядка. Это находит отражение в понижении частот колебаний $\nu_{as}(C=O, N-C-N)$ на 58–67 cm^{-1} и повышении $\nu_{as}(N-C-N)$ на 48–61 cm^{-1} , приводящих к их инверсии (табл. 1).

Анализ орбитальных взаимодействий фрагментов координационного узла выполнен с использованием приближения натуральных связевых орбиталей (NBO) [40, 41]. Энергии возмущения второго порядка $E^{(2)}$ (ккал/моль) были рассчитаны для взаимодействий неподеленных электронных пар НЭП атома кислорода карбонильной группы с σ^* -орбиталями аксиальных связей $Si-Cl_{ax}$ и связей $C-N$, включающих атом углерода группы $C=O$, а также для взаимодействий НЭП атомов азота с σ^* -орбиталями связей $C=O$ и $C-N$ (табл. 2). При переходе от расчета молекул с внутримолекулярной дативной связью $C=O \rightarrow Si$ в газе к расчету в полярной среде энергии взаимодействия $n_O \rightarrow \sigma^*_{Si-Cl}$ понижаются от ~20 до ~5 ккал/моль, что соответствует удлинению связи Si^1-Cl . Увеличение порядка связей $C-N$ происходит при повышении энергий взаимодействия $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-N1}$ и $n_{N2} \rightarrow \sigma^*_{C-N1}$ от 10–20 до 73–76 и от 33–55 до 82–85 ккал/моль соответственно.

Анализ природы внутримолекулярных дативных связей $C=O \rightarrow Si$ в молекулах **1a–3a** и **4a**, **б** выполнен в приближении QTAIM [42] с использованием программы AIM2000–A [43]. Найдены связевые критические точки (ВСТ) и их топологические свойства: электронная плотность $\rho(r_c)$, лапласиан электронной плотности $\nabla^2 \rho(r_c)$ и плотность полной энергии $H(r_c)$ (табл. 2). Энергии этих связей рассчитаны по уравнению (1)

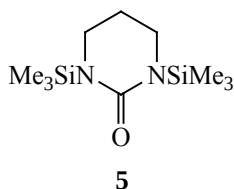
$$E = \frac{1}{2} V_c; V_c - \frac{1}{4} \nabla^2 \rho(r_c) - 2G_c, \quad (1)$$

где G_c плотность локальной кинетической энергии [44].

Топологические свойства их ВСТ молекул **1a–3a** и **4a**, **б**, рассчитанных в газе [значения $\rho(r_c) < 0.05$ а. е., положительные значения $\nabla^2 \rho(r_c)$ и отрицательные значения $H(r_c)$] являются свидетельством взаимодействий закрытых оболочек с частично ковалентным характером. Энергии дативных связей у молекул **1a–3a** и **4b** находятся в достаточно узком интервале 8.22–9.43 ккал/мол, как и их длины 2.314–2.362 Å. Более низкое значение $E_{O \rightarrow Si}$ 5.8 ккал/моль отвечает большей длине связи $O \rightarrow Si$ 2.507 Å у молекулы **4a**. При расстоянии $O \cdots Si$ в этой молекуле, равном 2.753 Å, между атомами кислорода и кремния ВСТ не образуется. У молекул, рассчитанных в полярной среде ДМСО, энергии связей $O \rightarrow Si$ увеличиваются до 30.03–38.46 ккал/моль при соответствующем их укорочении. Значение $\rho(r_c) > 0.05$ а. е. и также положительные значения $\nabla^2 \rho(r_c)$ и отрицательные значения $H(r_c)$ указывают на ковалентный характер этих связей [45–47].

Экспериментально влияние среды на способность атома кремния к пентакоординации в N-силлилметилированных циклических мочевинах **2** и **4** изучалось методом ИК спектроскопии. Спектры этих соединений зарегистрированы в твердом и жидком состояниях, а также в растворах органических растворителей (гептан, циклогексан, дихлорметан, d_5 -пиридин) при варьировании температуры в интервале 64–133°C. Особое внимание при этом уделялось вопросу о возможности существования стабильных форм **4a** и **4b** соединения **4**. В качестве модельного соединения со свободной

Схема 3.



карбонильной группой использовали N,N'-бис-(триметилсилил)-N,N'-пропиленмочевину **5**.

В ИК спектрах соединения **5** в области 1550–1615 см^{-1} присутствуют интенсивные полосы $\nu(\text{C}=\text{O})$, положение максимумов которых зависит от среды, и наиболее высокое значение $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1615 см^{-1} наблюдается в спектре раствора в гептане, а низкое (1595 см^{-1}) – в дихлорметане. Колебанию $\nu(\text{C}-\text{N})$ соответствуют интенсивные полосы при 1480–1490 см^{-1} . В ИК спектрах соединений **2** и **4** в области 1560–1620 см^{-1} находятся интенсивные дублетные полосы. Для растворов в циклогексане значения их максимумов наблюдаются при 1594, 1564 для соединения **2** и 1598, 1563 см^{-1} для соединения **4**. Можно полагать, что дублет обусловлен присутствием в растворах равновесных смесей молекул как с карбонильной группой, участвующей в координации с атомом кремния, так и со свободной группой $\text{C}=\text{O}$. Однако анализ ИК спектров растворов этих соединений в широком интервале температур (от 12 до 64°C в циклогексане и от 18 до –133°C в дихлорметане) показал, что никакого изменения соотношений интенсивностей компонент дублета в этой области спектра и появления новых полос не наблюдается. Кроме того, в области 1480–1550 см^{-1} нет интенсивных полос, сопоставимых с поглощением карбонильной группы. Отсюда следует, что более высокочастотные полосы дублетов (1594–1604 см^{-1}) соответствуют поглощению карбонильных групп, вовлеченных в координацию с атомом кремния, а низкочастотные компоненты (1563–1571 см^{-1}) обусловлены валентными колебаниями с преимущественным вкладом $\nu(\text{C}-\text{N})$. Спецификой образования внутримолекулярных связей $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{Si}$ в соединениях **2** и **4** является очень сильное повышение этих частот по сравнению с модельным соединением **5**, где они находятся в интервале 1480–1487 см^{-1} . Это качественно согласуется с результатами расчетов ча-

стот и форм нормальных колебаний молекул **1a–3a** и **16–36** (табл. 1). Смещение частоты поглощения $\nu(\text{C}=\text{O})$ группы в результате внутримолекулярной координации существенно меньше $\nu(\text{C}-\text{N})$. Однако соединение **5** не является прямым аналогом соединений **2** и **4** со свободными группами $\text{C}=\text{O}$, поскольку отсутствие метиленовых мостиков между атомами азота и тяжелыми атомами кремния в молекуле **5** может приводить к их непосредственной механической связи. В результате эффект тяжелого атома, передаваясь карбонильной группе способен вызывать низкочастотное смещение $\nu(\text{C}=\text{O})$. Отсутствие температурной зависимости в положении максимумов и интенсивности полос колебаний $\nu(\text{C}=\text{O})$ и $\nu(\text{C}-\text{N})$, наблюдаемых в спектрах растворов соединения **4**, вряд ли свидетельствует о существовании соединения **4** исключительно в одной из форм **4a** или **4б**, поскольку вычисленные значения частот обеих форм достаточно близки (табл. 1).

Аргументом в пользу того, что в молекулах **2** и **4** реализуется внутримолекулярная дативная связь $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{Si}$ явились результаты изучения их взаимодействия с дейтерированным пиридином, способным к конкурентному комплексообразованию с атомом кремния. Для ИК спектров растворов соединений **2** и **4** в $\text{Py}-d_5$ и в дихлорметане с добавками $\text{Py}-d_5$ характерно наличие четырех полос в области 1500–1620 см^{-1} . Полосы поглощения 1625, 1507 соединения **2** и 1617, 1509 см^{-1} соединения **4**, очевидно, соответствуют преимущественно колебаниям $\nu(\text{C}=\text{O})$ и $\nu(\text{C}-\text{N})$ в молекулах со свободными карбонильными группами, появившимися в результате разрыва пиридином внутримолекулярных дативных связей $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{Si}$. В термодинамическом равновесии с ними находятся молекулы соединений с группами $\text{C}=\text{O}$, участвующими в образовании дативной связи. Полосы 1595, 1575 соединения **2** и 1586, 1575 см^{-1} соединения **4** соответствуют колебаниям $\nu(\text{C}=\text{O})$ и $\nu(\text{C}-\text{N})$ этих молекул. Изменение температуры раствора соединения **2** в CH_2Cl_2 с добавками $\text{Py}-d_5$ приводит к перераспределению интенсивностей полос в области 1500–1620 см^{-1} . При –8°C в их сложном контуре имеется высокочастотная компонента при 1618 см^{-1} , которая с понижением температуры до –133°C практически исчезает. Наблюдаемый температурный ход полностью обратим. При нагревании раствора в

спектре вновь появляются полосы свободных карбонильных групп ($\sim 1618\text{ см}^{-1}$), принадлежащих менее стабильным молекулам, являющимся, по всей вероятности, комплексами с Ru-d_5 .

В области $500\text{--}200\text{ см}^{-1}$ ИК спектров расположены полосы валентных колебаний $\nu(\text{Si-Cl})$ соединений как тетра-, так и пентакоординированного кремния. Известно, что широкая, средней интенсивности, полоса $\nu(\text{Si-Cl})$ в спектре соединения тетракоординированного кремния – триметилхлорсилане имеет максимум 487 см^{-1} для газообразного состояния и 467 см^{-1} для жидкого вещества [48, 49]. В случае комплексных соединений гексакоординированного кремния ($\text{SiCl}_4 \cdot 2\text{Py}$) характерно смещение этих частот до $324\text{--}280\text{ см}^{-1}$ и сильное смешивание форм колебаний $\nu(\text{Si-Cl})$ и $\nu(\text{Si-N})$ (387 см^{-1}) [50].

В ИК спектре раствора соединения **2** в циклогексане присутствует триплетная полоса, состоящая из широких полос с максимумами $370, 333, 318\text{ см}^{-1}$. Других полос в интервале от 366 до 580 см^{-1} в спектре не обнаружено. По всей вероятности, наблюдаемое поглощение обусловлено смешанными по форме колебаниями с максимальным участием связей Si-Cl и $\text{O} \rightarrow \text{Si}$. Сдвиг в низкочастотную область полосы колебания $\nu(\text{Si-Cl})$ ($\sim 480\text{ см}^{-1}$), характерного для тетракоординированного атома кремния, соответствует наличию внутримолекулярной дативной связи $\text{C=O} \rightarrow \text{Si}$ с атомом хлора в аксиальном положении тригонально-бипирамидального окружения кремния. Наблюдаемое понижение частот $\nu(\text{Si-Cl})$ согласуется с данными, полученными при расчете колебательного спектра молекул **2a** и **2b**.

Информативной явилась область $500\text{--}200\text{ см}^{-1}$ и для соединения **4**, которое может существовать в трех формах (**4a–b**) (схема 2). В низкочастотном ИК спектре этого соединения в растворе циклогексана, кроме полос $380, 337, 300\text{ см}^{-1}$, обусловленных колебаниями связи Si-Cl в молекулах **4a** и/или **4b** с дативной связью $\text{C=O} \rightarrow \text{Si}$, присутствует триплет полос $484, 476, 450\text{ см}^{-1}$. Уменьшение интенсивности полосы 476 см^{-1} при добавлении в раствор пиридина свидетельствует о том, что она обусловлена колебанием $\nu(\text{Si-Cl})$ в молекулах **4b**, где один из атомов кремния тетракоординирован. Доля таких молекул уменьшается в связи с тем, что часть их вступает в комплексообразование с пири-

дином. Понижение температуры раствора соединения **4** в дихлорметане до -133°C приводит к постепенному перераспределению интенсивностей полос 476 и 450 см^{-1} в пользу последней. Температурный ход полностью обратим. Изменение температуры жидкого образца этого соединения от 25 до -133°C приводит к подобной картине. Полоса при 450 см^{-1} , являющаяся низкочастотным плечом на спаде полосы 468 см^{-1} при комнатной температуре, с понижением температуры становится явно выраженной и сопоставимой по интенсивности с полосой 468 см^{-1} . Ее поведение можно объяснить конформационной неоднородностью соединения **4**. При этом полоса при 450 см^{-1} характеризует менее стабильную форму **4a**, у которой, согласно расчету, одна из частот колебания $\nu(\text{Si-Cl})$ ниже, чем частота, относящаяся к тетракоординированному атому кремния молекулы **4b**, а другая выше, чем относящаяся к атому, участвующему в дативном связывании (табл. 1).

Таким образом, квантово-химический расчет (O-Si)-хелатных форм (с пентакоординированным атомом кремния) и открытых форм (с тетракоординированным атомом) кремния N-силилметилированных производных N,N'-пропиленмочевины в изолированном состоянии (газе) на B3LYP/6-311++G(d,p) уровне теории показал, что критерием образования внутримолекулярной дативной связи $\text{C=O} \rightarrow \text{Si}$ является низкочастотный сдвиг валентного колебания $\nu_{\text{as}}(\text{C=O}, \text{N-C-N})$ с более высоким вкладом колебания связи C=O и высокочастотный сдвиг колебания, в которое больший вклад дает колебание $\nu_{\text{as}}(\text{N-C-N})$. В полярной среде (ДМСО), благодаря сильному увеличению высокочастотного сдвига происходит инверсия частоты этих колебаний, проявляющаяся в ИК спектрах в области $1560\text{--}1620\text{ см}^{-1}$. Наблюдаемые как теоретически, так и экспериментально смещения частот колебаний объясняются понижением порядка связей C=O и его повышением у связей C-N . Усиление этого эффекта при повышении полярности среды связано с увеличением энергии возмущения второго порядка $E^{(2)}$ орбитальных взаимодействий НЭП атома кислорода карбонильной группы с σ^* -орбиталями связей C-N^1 $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{N}^1\text{-C}}^*$ от $10\text{--}18$ до $73\text{--}76$ ккал/моль и НЭП атомов азота N^2 с σ^* -орбиталями связей C-N^1 $n_{\text{N}^2} \rightarrow \sigma_{\text{C-N}^1}^*$ от $34\text{--}37$ до $82\text{--}85$ ккал/моль. Вопрос о возможности существо-

вания стабильных форм **4a** и **4b** удалось решить на основании анализа его ИК спектров в области 500–200 см⁻¹ в жидком состоянии, в растворах в циклогексане, дихлорметане и при добавлении пиридина-d₅ при варьировании температуры в интервале 64–133°C. Уменьшение интенсивности полосы при 476 см⁻¹ в результате добавления пиридина-d₅ в раствор свидетельствует о ее принадлежности колебанию $\nu(\text{Si}-\text{Cl})$ в молекулах **4b**, где один из атомов кремния тетракоординирован. Увеличение интенсивности полосы $\nu(\text{Si}-\text{Cl})$ при 450 см⁻¹ в спектрах жидкого соединения **4** и его раствора в дихлорметане происходит с понижением температуры. В соответствии с данными колебательного расчета это является свидетельством принадлежности наблюдаемой полосы менее стабильной форме **4a**, которая существует наряду с формой **4b** и определяет неоднородность соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез соединений описан в работах [29, 51]. ИК спектры соединений **2** и **4** зарегистрированы в растворах органических растворителей (циклогексан, дихлорметан, пиридин-d₅) при варьировании температуры от 12 до 64°C в циклогексане и от 18 до –187°C в дихлорметане. Спектры твердого образца **2** записаны в вазелиновом масле, а жидкого соединения **4** – в микрослое.

Квантово-химические расчеты выполнены с использованием программы Gaussian 09 [52], гибридного функционала B3LYP [53, 54] и базисного набора 6-311G++(d,p) [55] при полной оптимизации геометрии молекул и расчете их колебательных спектров. Принадлежность стационарных точек к минимумам доказана положительными значениями гессиана. Относительные энергии с ZPE коррекцией (ΔE_{ZPE}) рассчитаны по отношению к наиболее стабильным формам. Для учета эффекта полярности среды использовали формализм интегральных уравнений модели поляризуемого континуума (IEF-PCM) с ДМСО в качестве растворителя.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лазарева Наталья Федоровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0877-9656>

Чипанина Нина Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-1786>

Ознобихина Лариса Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0499-4842>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Г.А. Гавриловой за регистрацию низкочастотной области ИК спектров. Работа выполнена с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Volz N., Clayden J. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. Vol. 50. N 51. P. 12148. doi 10.1002/anie.201104037
2. Delebecq E., Pascault J.-P., Boutevin B., Ganachaud F. // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. N 1. P. 80. doi 10.1021/cr300195n
3. Dydio P., Lichosyta D., Jurczak J. // *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. N 5. P. 2971. doi 10.1039/C1CS15006E
4. Singh R.K., Rajavelu K., Montag M., Schechter A. // *Energy Technology.* 2021. Vol. 9. N 8. 2100017. doi 10.1002/ente.202100017
5. Wang F., Ma S., Zhang D., Cooks R.G. // *J. Phys. Chem. (A).* 1998. Vol. 102. N 17. P. 2988. doi 10.1021/jp9804493
6. Pontes R.M., Basso E.A. // *J. Phys. Chem. (A).* 2010. Vol. 114. N 22. P. 6423. doi 10.1021/jp101524y
7. Olah G.A., Prakash G.K.S., Rasul G. // *J. Phys. Chem. (C).* 2008. Vol. 112. N 21. P. 7895. doi 10.1021/jp711727c
8. Clayden J., Hennecke U., Vincent M.A., Hillier I.H., Helliwell M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2010. Vol. 12. N 45. P. 15056. doi 10.1039/c0cp00571a
9. Bryantsev V.S., Firman T.K., Hay B.P. // *J. Phys. Chem. (A).* 2005. Vol. 109. N 5. P. 832. doi 10.1021/jp0457287
10. Laurence C., Gratton J., Berthelot M., Besseau F., Le Questel J.-Y., Lucon M., Ouvrard C., Planchat A., Renault E. // *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75. N 12. P. 4105. doi 10.1021/jo100461z
11. Molina P., Zapata F., Caballero A. // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117. N 15. P. 9907. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00814
12. Turner D.R., Paterson M.J., Steed J.W. // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71. N 4. P. 1598. doi 10.1021/jo052339f

13. Khansari M.E., Johnson C.R., Basaran I., Nafis A., Wang J., Leszczynski J., Hossain Md.A. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. N 23. P. 17606. doi 10.1039/C5RA01315A
14. Dey S.K., Basu A., Chutia R., Das G. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 32. P. 26568. doi 10.1039/C6RA00268D
15. Schiller J., Pérez-Ruiz R., Sampedro D., Marqués-López E., Herrera R., Díaz D. // Sensors. 2016. Vol. 16. N 5. P. 658. doi 10.3390/s16050658
16. Manna U., Kayal S., Nayak B., Das G. // Dalton Trans. 2017. Vol. 46. N 35. P. 11956. doi 10.1039/C7DT02308A
17. Kondo S., Masuda J., Komiyama T., Yasuda N., Takaya H., Yamanaka M. // Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25. N 71. P. 16201. doi 10.1002/chem.201904241
18. Manna U., Nayak B., Das G. // Cryst. Growth Des. 2016. Vol. 16. N 12. P. 7163. doi 10.1021/acs.cgd.6b01370
19. Chuit C., Corriu R.J.P., Reye C., Young J.C. // Chem. Rev. 1993. Vol. 93. N 4. P. 1371. doi 10.1021/cr00020a003
20. Негребецкий В.В., Бауков Ю.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 11. С. 1912; Negrebetsky V.V., Baukov Yu.I. // Russ. Chem. Bull. 1997. Vol. 46. N 11. P. 1807. doi 10.1007/BF02503766
21. Kost D., Kalikhman I. In: The Chemistry of Organic Silicon Compounds / Eds Z. Rappoport, Y. Apeloig. Chichester: Wiley, 1998. Vol. 2. P. 1339.
22. Николлин А.А., Негребецкий В.В. // Усп. хим. Т. 83. № 9. С. 848; Nikolin A.A., Negrebetsky V.V. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 9. P. 848. doi 10.1070/RC2014v083n09ABEH004385
23. Корлюков А.А. // Усп. хим. 2015. Т. 84. № 4. С. 422; Korlyukov A.A. // Russ. Chem. Rev. 2015. Vol. 84. N 4. P. 422. doi 10.1070/RCR4466
24. Пудовик М.А., Кибардина Л.К., Пудовик А.Н. // ЖОХ. 2000. Т. 70. Вып. 4. С. 650; Pudovik M.A., Kibardina L.K., Pudovik A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2000. Vol. 70. N 4. P. 650.
25. Bassindale A.R., Glynn S.J., Taylor P.G., Auner N., Herrschaft B. // J. Organometal. Chem. 2001. Vol. 619. N 1–2. P. 132. doi 10.1016/S0022-328X(00)00562-3
26. Пудовик М.А., Кибардина Л.К., Пудовик А.Н. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 6. С. 971; Pudovik M.A., Kibardina L.K., Pudovik A.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. N 6. P. 971. doi 10.1023/B:RUGC.0000042443.05630.9c
27. Hwu J.R., King K.Y. // Chem. Eur. J. 2005. Vol. 11. N 13. P. 3805. doi 10.1002/chem.200401321
28. Sidorkin V.F., Belogolova E.F., Pestunovich V.A. // Chem. Eur. J. 2006. Vol. 12. N 7. P. 2021. doi 10.1002/chem.200500498
29. Лазарева Н.Ф., Лазарев И.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. Т. 63. № 9. С. 2081; Lazareva N.F., Lazarev I.M. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. N 9. P. 2081. doi 10.1007/s11172-014-0705-5
30. Pestunovich V.A., Albanov A.I., Pogozhikh S.A., Ovchinnikov Yu.E., Lazareva N.F. // J. Mol. Struct. 2012. Vol. 1024. P. 136. doi 10.1016/j.molstruc.2012.05.017
31. Lazareva N.F., Sterkhova I.V., Albanov A.I. // J. Organometal. Chem. 2018. Vol. 867. P. 62. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.01.040
32. Chipanina N.N., Lazareva N.F., Aksamentova T.N., Nikonov A.Yu., Shainyan B.A. // Organometallics. 2014. Vol. 33. N 10. P. 2641. doi 10.1021/om500349s
33. Lazareva N.F., Alekseev M.A., Sterkhova I.V. // Mendeleev Commun. 2022. Vol. 32. N 5. P. 686. doi 10.1016/j.mencom.2022.09.040
34. Фролов Ю.Л., Воронков М.Г. // Металлорг. хим. 1990. Т. 3. № 4. С. 1038.
35. Frolov Yu.L., Voronkov M.G., Gavrilova G.A., Chipanina N.N., Gubanova G.A., D'yakov V.M. // J. Organometal. Chem. 1983. Vol. 244. N 2. P. 107. doi 10.1016/S0022-328X(00)98589-9
36. Gavrilova G.A., Chipanina N.N., Frolov Yu.L., Gubanova L.I. // J. Organometal. Chem. 1991. Vol. 418. N 3. P. 291. doi 10.1016/0022-328X(91)80214-5
37. Бауков Ю.И., Крамарова Е.П., Шупов А.Г., Оленева Г.И., Артамкина О.Б., Албанов А.И., Воронков М.Г., В.А. Пестунович // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 1. С. 127.
38. Auner N., Probst R., Hahn F., Herdtweck E. // J. Organometal. Chem. 1993. Vol. 459. N 1–2. P. 25. doi 10.1016/0022-328X(93)86053-K
39. Berlekamp U.H., Jutzi P., Mix A., Neumann B., Stammeler H.-G., Schoeller W.W. // Angew. Chem. Int. Ed. 1999. Vol. 38. N 13–14. P. 2048. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19990712)38:13/14<2048::AID-ANIE2048>3.0.CO;2-C
40. Weinhold F., Landis C.R. Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
41. Glendening E.D., Reed A.E., Carpenter J.E., Weinhold F. NBO Version 3.1. Pittsburg, PA, CT: Gaussian, Inc. 2003.
42. Bader R.F.W. // Acc. Chem. Res. 1985. Vol. 18. N 1. P. 9. doi 10.1021/ar00109a003
43. Biegler-König F., Schonbohm J., Bayles D. // J. Comput. Chem. 2001. Vol. 22. N 5. P. 545. doi 10.1002/1096-987X(20010415)22:5<545::AID-JCC1027>3.0.CO;2-Y
44. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // Chem. Phys. Lett. 1998. Vol. 285. N 3–4. P. 170. doi 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
45. Cremer D., Kraka E. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1984. Vol. 23. N 8. P. 627. doi 10.1002/anie.198406271

46. Cremer D., Kraka E. // *Croat. Chem. Acta*. 1984. Vol. 57. N 6. P. 1259.
47. Olsson L., Ottosson C.-H., Cremer D. // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. N 28. P. 7460. doi 10.1021/ja00133a019
48. Чумаевский Н.А. Колебательные спектры элементоорганических соединений элементов IYB и YB групп. М.: Наука, 1977.
49. Дернова В.С., Ковалев И.Ф. Колебательные спектры элементов IYB-группы. Саратов: Саратовск. унив., 1979.
50. Beattie I.R., Gilson T.R., Ozin G.A. // *J. Chem. Soc. (A)*. 1968. P. 2772. doi 10.1039/J19680002772
51. Pestunovich, V.A., Lazareva, N.F. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 2. P. 187. doi 10.1007/s10593-007-0030-0
52. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. *Gaussian 09*, revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
53. Becke A.D. // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
54. Lee C., Yang W., Parr R.G. // *Phys. Rev. (B)*. 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
55. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. // *J. Chem. Phys.* 1980. Vol. 72. P. 650. doi 10.1063/1.438955

N-(Chlorodimethylsilyl)methylated Derivatives of N,N'-Propyleneurea. IR Spectra Analysis and Quantum-Chemical Calculations

N. N. Chipanina^a, L. P. Oznobikhina^a, and N. F. Lazareva^{a,*}

^a A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia
*e-mail: nataly_lazareva@irioch.irk.ru

Received March 23, 2023; revised April 20, 2023; accepted April 22, 2023

The IR spectra of *N*-silylmethylated derivatives of *N,N'*-propyleneurea in solvents of different polarity were studied in a wide temperature range. The DFT method was used to perform quantum chemical calculations of geometric, energy and spectral characteristics of these compounds in isolated state (gas) and polar medium (DMSO). Analysis and comparison of these results made it possible to evaluate the influence of the environment on the criteria for the formation and strength of intramolecular dative C=O→Si bonds. The dependence of the dative bond O→Si and the order of the bonds C=O and C–N, including of the carbon atom of the C=O group, on the interaction energy of the LEP of the oxygen atom of the carbonyl group with σ*-orbitals of axial Si–Cl_{ax} and C–N bonds, as well as interactions of LEP of nitrogen atoms with σ*-orbitals of the C=O and C–N bonds.

Keywords: *N,N'*-propyleneurea, (O–Si)-chelates, quantum-chemical calculations, IR spectroscopy

ВОДОРОДНО-СВЯЗАННЫЕ САМОАССОЦИАТЫ N-(6-БРОМЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1-ИЛ)- И N-(7-БРОМБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-2-ИЛ)- N'-(ТРИФЛИЛ)ЭТАНИМИДАМИДА

© 2023 г. Л. П. Ознобихина¹, Н. Н. Чипанина¹, И. В. Стерхова¹, В. В. Астахова¹,
М. Ю. Москалик¹, Б. А. Шанин^{1,*}

¹ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия
*e-mail: bagrat@iriioch.irk.ru

Поступило в редакцию 17 марта 2023 г.

После доработки 18 апреля 2023 г.

Принято к печати 20 апреля 2023 г.

Проанализирована супрамолекулярная структура N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)- и N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимидамида по данным РСА, ИК спектроскопии в различных состояниях в широком температурном интервале и квантово-химических расчетов. Основу супрамолекулярной структуры исследуемых амидинов составляют линейные димеры *E-син*-конформера с водородными связями N–H $\cdots$ O=S, образующие полимерные цепи. Слоистую структуру N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)-N'-(трифлил)этанимидамида образуют контакты C–H $\cdots$ O, C–H $\cdots$ Br и C–H $\cdots$ F, а в случае N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимидамида – контакты C–H $\cdots$ O. Получены карты молекулярного электростатического потенциала исследуемых амидинов и показано их соответствие прочности H-связей и укороченных контактов в обоих соединениях. Сравнение экспериментальных и вычисленных частот $\nu(\text{NH})$ в мономерах и димерах N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)-N'-(трифлил)этанимидамида показало наличие конформационных переходов *E-син* $\rightarrow$ *E-анти* с образованием циклических димеров, доля которых увеличивается при понижении температуры.

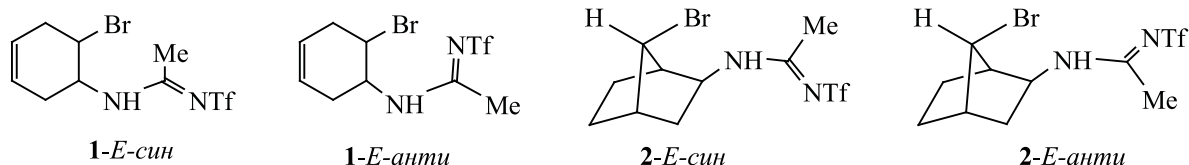
Ключевые слова: N-трифлиламидины, рентгеноструктурный анализ, ИК спектроскопия, супрамолекулярная структура, теоретические расчеты

DOI: 10.31857/S0044460X23050098, **EDN:** DCKHCY

Ранее нами были получены N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)- (1) и N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимидамиды 2 [1, 2] и установлена их молекулярная структура методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Амидины представляют собой биологически активные соединения, активность которых зависит от заместителей у атомов азота, конформационного состава и образования самоассоциатов [3–5]. Последние могут образовываться как за счет связи N–H $\cdots$ N= в димерах, так и благодаря образованию димеров и олигомеров, образующих водородно-связанные

сети [6, 7]. Это могут быть циклические димеры *E-анти*-изомеров, линейные цепи *E-син*-изомеров или комплексы с растворителем или карбоновыми кислотами [8–11]. Основой кристаллических соединений 1 и 2 являются *E-син*-конформеры. Однако, согласно нашим предыдущим исследованиям, в разных фазовых состояниях и растворах N-трифлиламидинов в широком интервале температур присутствуют также *E-анти*-конформеры, концентрация которых зависит от заместителей у атома азота и среды [12–14]. В развитие этих исследований в настоящей работе методами ИК спектроско-

Схема 1.



пии и квантовой химии изучено конформационное строение соединений **1**, **2** и их самоассоциатов, в твердом состоянии, в растворах и в газовой фазе, а также особенности супрамолекулярной структуры в кристаллах.

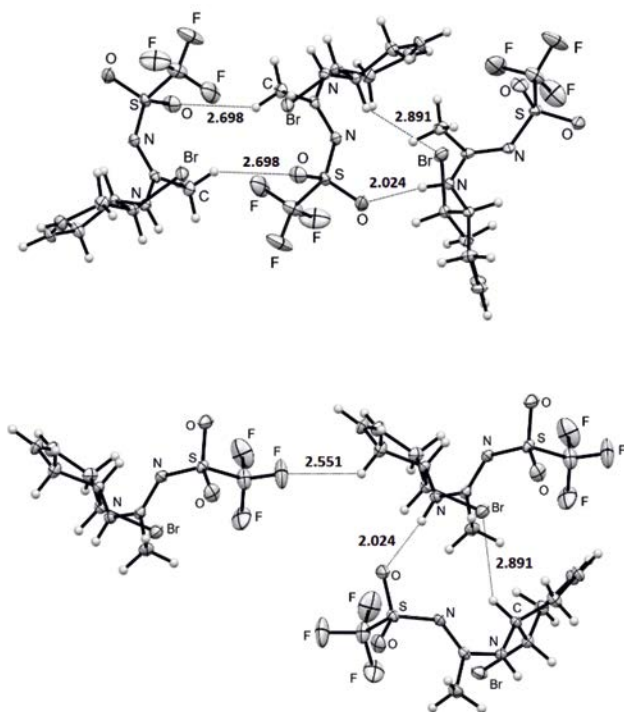
РСА соединений 1 и 2 и зарядовое распределение в их *E*-син и *E*-анти конформерах. Соединения **1** и **2**, по аналогии с ранее исследованными *N*-трифлилацетамидами, могут, в зависимости от среды, существовать в виде *E*-син или *E*-анти-конформеров (схема 1). Строение их молекул по данным РСА было описано [1, 2], однако типы межмолекулярных взаимодействий не рассматри-

вались. На рис. 1 и 2 приведены межмолекулярные связи в тримерах соединений **1** и **2**, представляющих различные фрагменты кристаллической ячейки. В тримерах соединения **1**, кроме межмолекулярной водородной связи $N-H\cdots O=S$ 2.024 Å, есть укороченные контакты $C-H\cdots O=S$ 2.698 Å между водородами метильных групп и вторым атомом кислорода группы SO_2 , замыкающие симметричный 12-членный цикл, а также контакты метиленовых CH групп циклогексенового кольца $C-H\cdots Br$ и $C-H\cdots F$ с невалентным расстоянием 2.891 и 2.551 Å, что меньше суммы соответствующих ван-дер-ваальсовых радиусов 2.72, 3.05 и 2.67 Å [15] (рис. 1). Водородные связи $CH\cdots O$ широко распространены в супрамолекулярном дизайне [16–21], причем короткие контакты с расстояниями более 2.2 Å, согласно квантовой теории атомов в молекулах (QTAIM), характеризуются как слабые взаимодействия с закрытыми оболочками [22, 23].

Кристаллическая структура тримера амидина **2** формируется за счет межмолекулярной водородной связи $N-H\cdots O=S$ и коротких контактов $C-H\cdots O=S$ метиленовых CH -групп цикла. В формирование слоистой структуры амидина **1** наряду со связями $N-H\cdots O=S$ вносят свой вклад короткие контакты $C-H\cdots O$, $C-H\cdots Br$ и $C-H\cdots F$ (рис. 3)

Кристаллическая структура амидина **2**, как и его тримера, формируется за счет водородных связей $N-H\cdots O=S$ и коротких контактов $C-H\cdots O=S$ метиленовых групп цикла (рис. 4).

Как и в ранее изученных *N*-трифлиламидинах [6–8], в молекулах амидинов **1** и **2** формально двойная связь $N=C$ длиннее формально одинарной связи $N-C$; длины связей $N=C$ и $N-C$ в молекуле **1** равны 1.325 и 1.307 Å, а в молекуле **2** – 1.332 и 1.311 Å (рис. 5).

Рис. 1. Тримеры амидина **1** в кристалле.

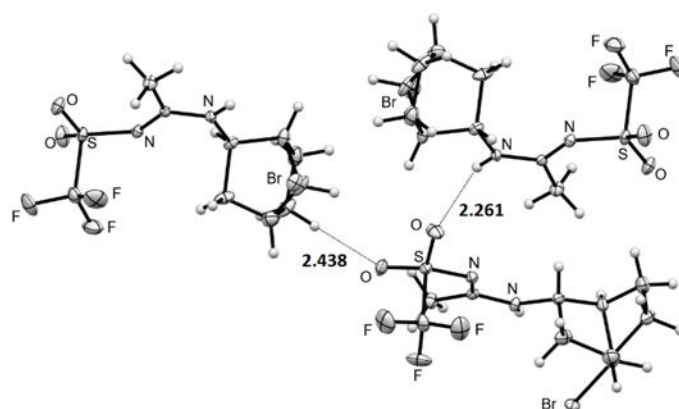


Рис. 2. Тример амидина 2 в кристалле.

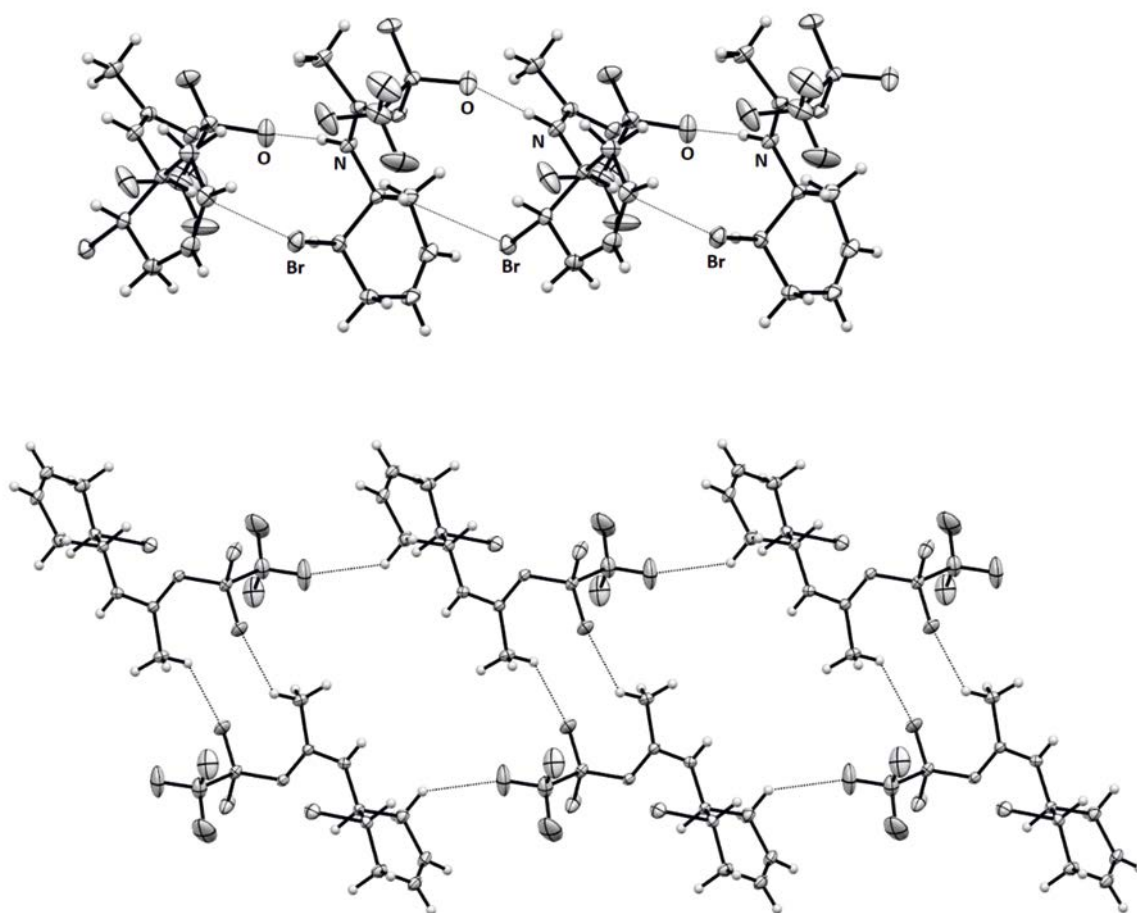
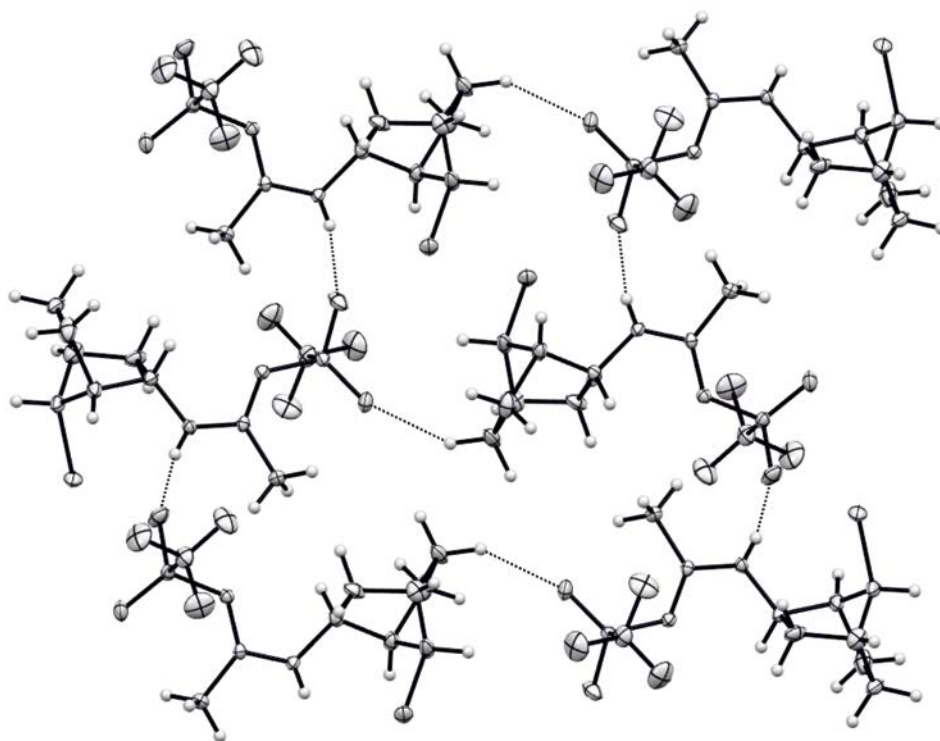


Рис. 3. Фрагменты кристаллической структуры амидина 1.

Рис. 4. Фрагменты кристаллической структуры амидина **2**.

Распределение зарядовой плотности в конформерах соединений **1** и **2** представлено на картах их молекулярного электростатического потенциала (рис. 6, табл. 1). Значения молекулярного электростатического потенциала для протонодонорных центров ранее изученных N-трифлиламидинов находятся в хорошем соответствии с эксперимен-

тально измеренными (РСА) длинами межмолекулярных Н-связей, а следовательно, и их прочностью [13]. Как и в предыдущей работе [14], максимальный отрицательный молекулярный электростатический потенциал в конформерах **1-Е-син** и **2-Е-син** локализован на атомах кислорода сульфонильной группы и составляет от -38 до -40 эВ, что способствует образованию в конформере **1-Е-син** коротких контактов $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 2.698 Å с метильными протонами, у которых молекулярный электростатический потенциал равен 22 – 28 эВ, а в конформере **2-Е-син** – образованию межмолекулярной водородной связи $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 2.438 Å с метиленовыми протонами норборненового цикла, у которых молекулярный электростатический потенциал составляет 23 – 30 эВ. Однако, несмотря на более отрицательную величину молекулярного электростатического потенциала (-40 эВ), на атоме кислорода конформера **2-Е-син**, межмолекулярная водородная связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ в соединении **2** на 0.24 Å длиннее, чем в соединении **1**. Это может быть обусловлено меньшим значе-

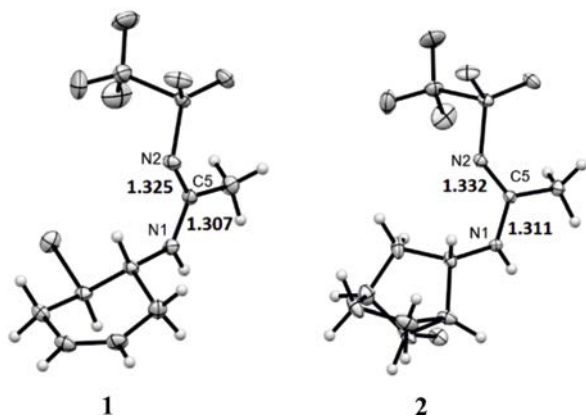
Рис. 5. Длины связей N–C и N=C в амидинах **1** и **2**.

Таблица 1. Некоторые значения молекулярного электростатического потенциала (эВ) для конформеров соединений **1** и **2**

Конформер	O ¹	O ²	=N	F	Br	NH	CH ₃	CH ₂
1-Е-син	–38.55	–37.89		–18.31 –18.25	–7.31	55.98	27.63 25.27 22.17	
1-Е-анти	–50.82	–49.72	–23.88 –21.02	–23.53 –22.45 –20.48		57.69		42.21
2-Е-син	–40.28	–38.79		–19.92 –19.79	–6.68 –6.17	47.09	25.98	30.53 23.86 23.22 22.89 22.73
2-Е-анти	–40.79	–40.54	–21.57 –21.10	–21.73 –21.73	–9.37 –7.16	30.52		38.07 36.96 32.35

нием молекулярного электростатического потенциала у NH группы в конформере **2-Е-син** (47 эВ), чем в конформере **1-Е-син** (56 эВ). Короткие контакты C–H...O=S метильных групп, замыкающие 12-членный цикл в соединении **1**, в соединении **2** отсутствуют, но второй атом кислорода группы SO₂ образует межмолекулярную водородную связь C–H...O=S длиной 2.438 Å с группой CH₂ норборненового цикла, у которой молекулярный электростатический потенциал равен 30 эВ.

Распределение молекулярного электростатического потенциала в *Е-анти*-конформерах **1** и **2** заметно отличается от такового в их *Е-син*-конформерах. Так, в конформере **1-Е-анти** молекулярный электростатический потенциал на атомах кислорода на 10 эВ больше, чем в конформере *Е-син* и составляет –50 эВ. У иминного атома азота и на атомах фтора он понижается до –24 эВ. Почти в два раза молекулярный электростатический потенциал ниже на атомах фтора и иминном атоме азота *Е-анти*-конформеров **1** и **2** (от –18 до –22 эВ). У конформера **1-Е-син** молекулярный электростатический потенциал на иминном атоме азота уменьшается до –8.18, а в случае конформера **2-Е-син** даже меняет знак (7.44 эВ). Отрицательный молекулярный электростатический потенциал на атоме брома (–7.31 эВ) способствует образованию короткого контакта C–H...Br в кристалле.

ИК спектры и квантово-химический расчет мономеров и самоассоциатов амидинов **1** и **2**.

ИК спектры соединения **1** получены для твердого состояния, растворов в четыреххлористом углероде и хлористом метиле в интервале температур 298–153 К и проанализированы при сопоставлении с результатами квантово-химических расчетов частот колебаний конформеров и димеров, являющихся основой супрамолекулярной структуры (табл. 2, 3). Расчеты выполнены в газе и в полярной среде ДМСО, наиболее приближающей геометрические параметры молекул к их кристаллическому или твердому состоянию [24, 25]. В ИК спектрах амидина **1** в KBr и в пленке, полученной испарением из раствора ацетонитрила, наблюдаются интенсивные полосы $\nu(\text{NH})$ при 3290 и 3313 см^{–1} соответственно с низкочастотным плечом при 3233 см^{–1}, характеризующие межмолекулярные водородные связи N–H...O=S полиассоциатов *Е-син*-конформеров. При понижении температуры пленки до 153 К относительная интенсивность низкочастотной компоненты в виде плеча увеличивается, и полоса $\nu(\text{NH})$ становится дублетной с максимумами при 3297 и 3233 см^{–1} одинаковой интенсивности. Это указывает на принадлежность низкочастотной компоненты более стабильному циклическому димеру с двумя межмолекулярными водородными связями N–H...O=S, образованному конформерами **1-Е-анти**.

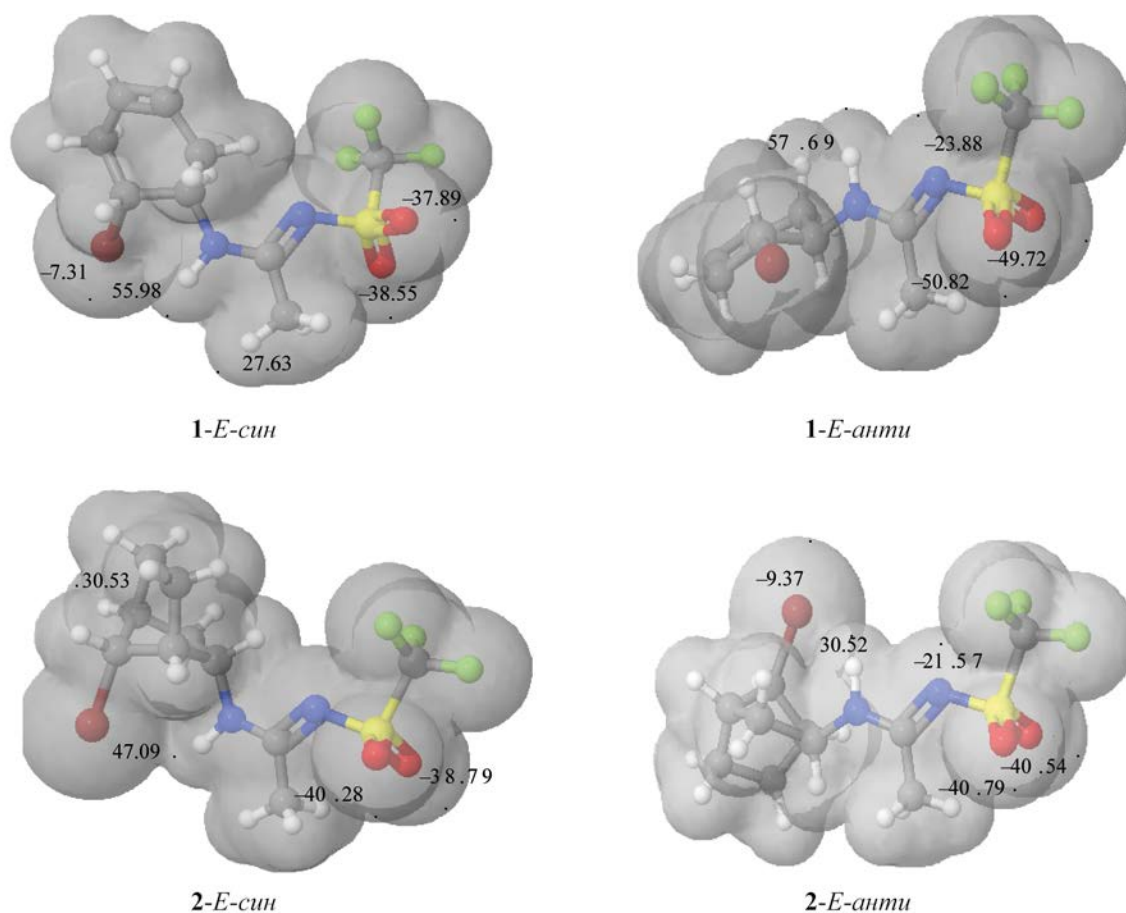


Рис. 6. Максимумы и минимумы на картах молекулярного электростатического потенциала в конформерах 1 и 2.

В спектре раствора соединения **1** в CCl_4 присутствует одиночная полоса $\nu(\text{NH})$ свободных групп NH при 3422 см^{-1} и дублетная полоса $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N}-\text{C})$ с максимумами при 1581 и 1543 см^{-1} , характеризующая *E-син*-конформер. В полярном CH_2Cl_2 полоса $\nu(\text{NH})$ понижается до 3401 см^{-1} , а полоса $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N}-\text{C})$ – до $1562, 1549 \text{ см}^{-1}$.

В спектре амида **1** в КВг полоса колебаний амидинового фрагмента $\text{NH}-\text{CMe}=\text{N}$ имеет вид двух хорошо разрешенных интенсивных полос при 1614 и 1544 см^{-1} , но в спектре пленки при комнатной температуре является триплетной с максимумами при 1589 и 1548 см^{-1} и плечом при 1564 см^{-1} . Согласно расчету, полосы в интервале $1560\text{--}1620 \text{ см}^{-1}$ обусловлены антисимметричными колебаниями фрагмента $\text{NH}-\text{CMe}=\text{N}$. У конформера **1a-E-син** – это высокочастотное колебание 1611 см^{-1} с большим вкладом $\nu_{\text{as}}(\text{N}=\text{C}-\text{N})$ и $\delta(\text{NH})$

и низкочастотное при 1563 см^{-1} с преимущественным вкладом $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{N}-\text{C})$ и $\delta(\text{NH})$ (табл. 2). При расчете в газе и в ДМСО разница частот этих колебаний у **1-E-син**-конформера составляет 48 и 30 см^{-1} соответственно, и согласуется с расстоянием между максимумами дублетной полосы в спектре раствора амида **1** в неполярном CCl_4 , равным 38 см^{-1} , которое понижается в полярном CH_2Cl_2 до 13 см^{-1} . При понижении температуры раствора в CH_2Cl_2 до 215 К полоса $\nu(\text{NH})$ уширяется, смещаясь до 3392 см^{-1} и, вероятно, представляет собой суперпозицию полос свободных групп NH мономеров **1-E-син** и **1-E-анти**. Оба максимума дублетной полосы $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N}-\text{C})$ при этом сдвигаются к низким частотам до 1566 и 1555 см^{-1} .

По данным расчета, линейный и циклический димеры **1-E-син**- D_{lin} и **1-E-анти**- D_{cycl} формируются за счет межмолекулярных водородных связей

Таблица 2. Полные (E_{ZPE}) и относительные энергии (ΔE_{ZPE}), длины связей и частоты^a конформеров соединений **1** и **2** в газе и ДМСО

Конформер	$-E_{\text{ZPE}}$, а. е.	ΔE_{ZPE} , ккал/моль	$l_{\text{C=N}}$, Å	$l_{\text{C-N}}$, Å	$\nu_{\text{as}}(\text{C=N-C})$, см ⁻¹	$\nu(\text{NH})$, см ⁻¹
1-E-син	3881.996311	0	1.308	1.345	1611, 1563	3617
1-E-син ^b	3882.015009	0	1.322	1.333	1594, 1564	3602
1-E-анти	3881.989732	4.13	1.306	1.352	1636	3568
1-E-анти ^b	3882.010369	2.91	1.323	1.335	1612, 1511	3558
2-E-син	3921.295037	0	1.310	1.344	1606, 1569	3599
2-E-син ^b	3921.312160	0	1.325	1.331	1589, 1563	3590
2-E-анти	3921.287252	4.88	1.308	1.349	1629, 1519	3558
2-E-анти ^b	3921.307397	2.99	1.327	1.332	1600, 1511	3544

^a Нешкалированные частоты.^b IEF-PCM, растворитель – ДМСО.**Таблица 3.** Энергии димеризации, длины связей и частоты^a димеров соединений **1** и **2** в газе и ДМСО^b и тримера **1-E-син-T** в газе

Димер	$-E_{\text{dim}}$, ккал/моль	$l_{\text{C=N}}/l_{\text{C-N}}$, Å	Связь	l_{HB} , Å	$\nu_{\text{as}}(\text{C=N-C})$, см ⁻¹	$\nu(\text{NH})_{\text{acc}}$, см ⁻¹
1-E-син-D_{lin}	7.9	1.313/1.339	NH...O=S	1.955	1599	3496
			CH...O=S	2.667	1571	
	4.0 ^b	1.325/1.330	NH...O=S	1.943	1569	3454
			CH...O=S	2.676	1556	
1-E-син-D_{cycl}	6.5	1.314/1.342	CH...O=S	2.243	1608	
			CH...O=S	2.581	1564	
			CH...O=S	2.633		
	1.2 ^b	1.322/1.333	CH...O=S	2.457	1593	
1-E-анти-D_{cycl}	16.8	1.337/1.329	CH...O=S	2.457	1563	
			NH...O=S	2.049	1629	3445
			NH...O=S	2.049		
	3.6 ^b	1.335/1.327	NH...O=S	2.004	1623	3420
1-E-син-T			NH...O=S	2.007		
			NH...O=S ¹	1.949	1626	3545
			CH...O=S ¹	2.296		
			CH...O=S ²	2.241		
2-E-син-D_{lin}	5.9	1.318/1.338	NH...O=S ¹	1.975	1597	3510
		1.317/1.335	NH...Br	2.640	1578	3576
			CH...O=S ¹	2.407		
			CH...O=S	2.473		
2-E-анти-D_{lin}	1.8 ^b	1.327/1.329	NH...O ¹ =S	2.014	1567	3508
			CH...O ¹ =S	2.655	1561	
	11.4	1.333/1.330	NH...O=S	1.983	1621	3429
			CH ₂ ...O=S	2.368		
2-E-анти-D_{cycl}			CH...O=S	2.505		
			CH ₃ ...N	2.525		
	2.3 ^b	1.331/1.329	NH...O=S	2.065	1606, 1602	3487

^a Нешкалированные частоты.^b IEF-PCM, растворитель – ДМСО.

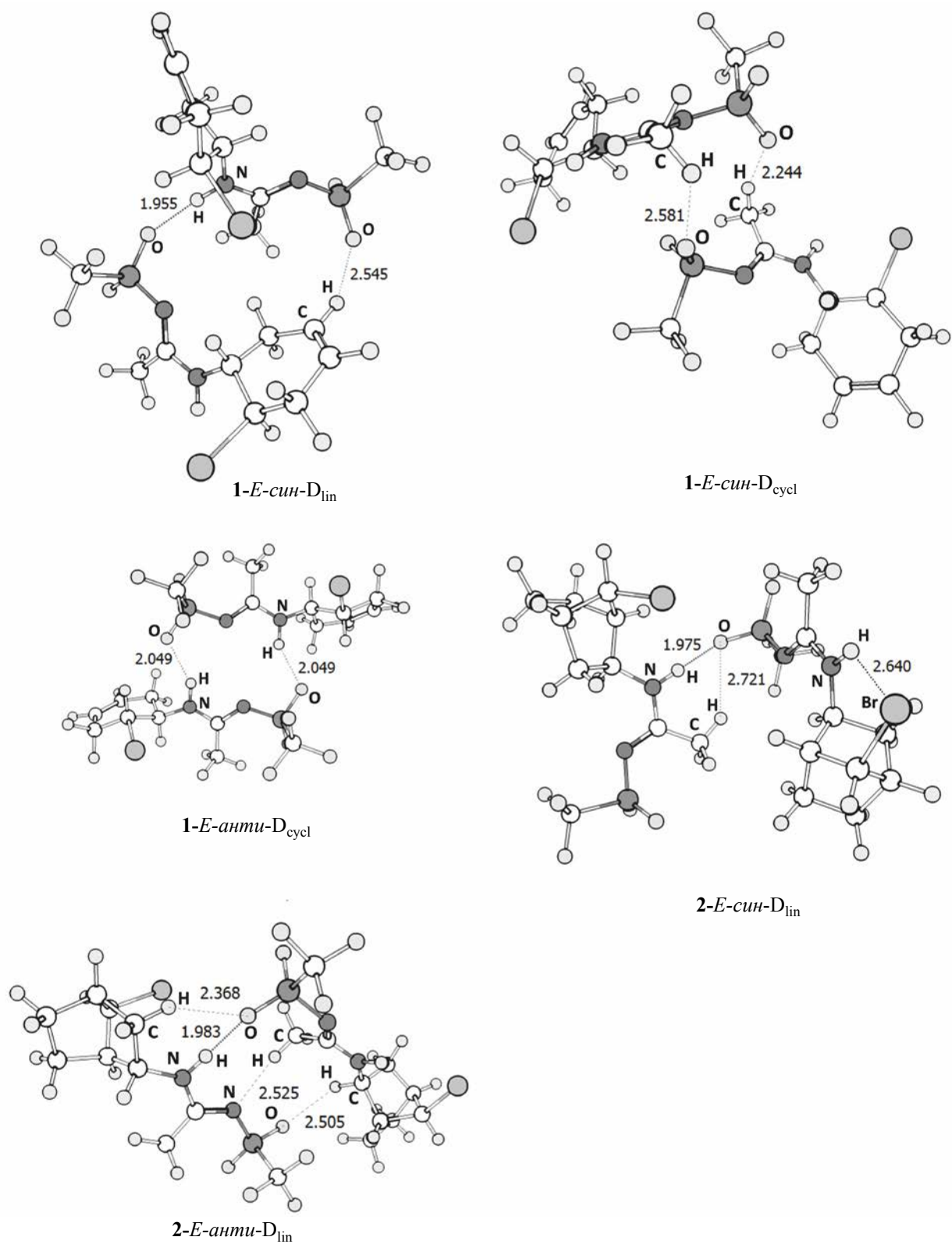


Рис. 7. Рассчитанные структуры димеров соединений 1 и 2.

$\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$, являясь основой супрамолекулярной структуры соединения **1** (рис. 7). Циклический димер **1-E-анти**- D_{cycl} лишь на 0.6 ккал/моль стабильнее линейного, а вычисленная его Н-связей 2.049 Å на 0.094 Å превышает таковую у линейного (табл. 3). В димере **1-E-син**- D_{lin} длина внутримолекулярная водородная связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ короче экспериментальной (2.024 Å) на 0.069 Å и появляется короткий контакт $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 2.667 Å того же атома кислорода с атомом водорода метильной группы. В циклическом димере **1-E-син**- D_{cycl} , менее стабильном на 2 ккал/моль, связи $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 2.243 и 2.581 Å с участием метильных групп замыкают 12-членный цикл, при этом второй атом кислорода образует укороченный контакт $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ с СН-группой кольца. В ДМСО линейный димер **1-E-син**- D_{lin} становится стабильнее, а его межмолекулярная водородная связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ укорачивается до 1.943 Å, что на 0.061 Å короче межмолекулярных водородных связей в циклическом димере, которые в ДМСО укорачиваются до 2.004 и 2.007 Å. Различие вычисленных в газе частот $\Delta\nu(\text{NH})$ ассоциированных групп NH димеров **1-E-син**- D_{lin} и **1-E-анти**- D_{cycl} составляет 51 cm^{-1} и отвечает экспериментальному значению $\Delta\nu(\text{NH}) = 64 \text{ cm}^{-1}$ в спектре пленки амидина **1** при 153 К. Линейный димер **1-E-анти** при оптимизации геометрии переходит в циклический.

Следует отметить отсутствие межмолекулярных контактов между атомами водорода метильных групп и кольца и атомами брома и фтора в димерах амидина **1**, рассчитанных в газе и ДМСО. Для выяснения особенностей супрамолекулярной структуры амидина **1** был рассчитан его тример **1-E-син**-Т в газовой фазе. Структура тримера в газе заметно отличается от экспериментально установленной в кристалле. Наряду с Н-связью $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$, которая укорачивается до 1.949 против 2.024 Å в кристалле, имеющиеся укороченные контакты $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ становятся еще короче и переходят в межмолекулярные Н-связи (2.241 и 2.296 Å). Однако, как и в димерах, короткие контакты $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Br}$ и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$ в тримере отсутствуют.

В ИК спектре твердого соединения **2** в КВг и в пленке наблюдаются одиночные полосы $\nu(\text{NH})$ ассоциированных групп NH амидинового фрагмента при 3306 и 3322 cm^{-1} соответственно, и дублетная полоса $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N}-\text{C})$ с максимумами при 1594,

1539, 1577 и 1554 cm^{-1} . В спектре раствора в CCl_4 ($c \sim 0.1$ моль/л) относительная интенсивность высокочастотной компоненты дублетной полосы $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N}, \text{C}-\text{N})$ снижается, и она проявляется в виде плеча при 1576 cm^{-1} на высокочастотном крыле полосы при 1550 cm^{-1} . В области колебаний $\nu(\text{NH})$ наблюдается полоса свободных групп NH с максимумом при 3434 cm^{-1} и очень интенсивная полоса ассоциированных групп NH при 3318 cm^{-1} . Это свидетельствует о присутствии в растворе, наряду с мономером **2-E-син**, его линейного димера **2-E-син**- D_{lin} , о чем свидетельствует концентрационная зависимость их относительных интенсивностей и разница частот между свободными и ассоциированными группами NH в ИК спектре, равная 116 cm^{-1} и близкая к расчетной 89 cm^{-1} (табл. 2, 3). В растворе в CH_2Cl_2 максимум полосы свободных групп NH смещается до 3412 cm^{-1} , а колебания амидинового фрагмента проявляются в виде интенсивной полосы при 1551 cm^{-1} с высокочастотным плечом при 1605 cm^{-1} . Таким образом, ИК спектр хорошо согласуется с рассчитанным для **2-E-син** конформера.

Согласно расчету, в линейном димере **2-E-син**- D_{lin} длина межмолекулярной водородной связи $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ равна 1.975 Å, что на 0.287 Å короче, чем в кристалле. Второй атом кислорода этой сульфонильной группы участвует в образовании короткого внутримолекулярного контакта с водородом метильной группы $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 2.407 Å. Аналогичный контакт с расстоянием 2.473 Å присутствует и во второй субъединице этого димера. Линейный димер **2-E-анти**- D_{lin} со связью $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ 1.983 Å менее стабилен чем **2-E-син**- D_{lin} на 4.3 ккал/моль.

Таким образом, супрамолекулярная структура кристаллических N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)- и N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимида представляет собой полимерные цепи, образованные межмолекулярными водородными связями $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{S}$ между линейными димерами их *E-син* конформеров. В кристаллах N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)-N'-(трифлил)этанимида существуют также укороченные контакты $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Br}$ и $\text{C}-\text{H}\cdots\text{F}$, а в кристаллах N-(7-бромбицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимида – контакты $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$, формирующие слоистую структуру. Вычисленные значения молекулярного электростатического по-

тенциала согласуются с участием атомов водорода метильных и метиленовых групп в формировании ассоциатов. Максимальный положительный молекулярного электростатического потенциала вычислен у NH-группы *E*-син-конформеров обеих молекул, максимальный отрицательный локализован на сульфонильных атомах кислорода. Методом ИК спектроскопии в различных состояниях при разных температурах и в сочетании с расчетом колебательных частот в молекулах N-(6-бромциклогекс-3-ен-1-ил)- и N-(7-бромбицикло[2.2.1]-гепт-2-ил)-N'-(трифлил)этанимида и их самоассоциатах установлено наличие циклических димеров с межмолекулярной связью N-H...O=S конформеров *E*-анти, содержание которых существенно увеличивается при понижении температуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Амидины **1**, **2** синтезированы по реакции трифламида с 1,4-циклогексadiensом и норборнадиеном в присутствии N-бромсукцинимидов [1, 2]. Диастереомеры **2**-(2*S*,7*S*) и **2**-(2*S*,7*R*) разделены колоночной хроматографией. Анализ молекулярной и кристаллической структуры соединений **1** и **2** выполнен по данным работ [1] и [2] соответственно.

ИК спектры сняты в таблетках KBr, в пленке в интервале 298–153 K, полученной упариванием раствора в ацетонитриле, а также в растворах в CCl₄ и CH₂Cl₂.

Расчеты соединений **1**, **2** и их самоассоциатов, включая колебательные, выполнены с помощью программы Gaussian09 [26] при использовании гибридного функционала B3LYP [27, 28] и базисного набора 6-311++G(d,p) [29] с полной оптимизацией геометрии. Принадлежность стационарных точек к минимумам доказана положительными значениями гессиана. Относительные энергии с ZPE коррекцией (ΔE_{ZPE}) вычислены относительно наиболее стабильной формы. Энергия димеризации E_{dim} молекул **1** и **2** вычислена как разность между полной энергией E_{ZPE} их димеров и суммарной энергией мономеров. Влияние растворителя оценивалось в рамках модели поляризуемого континуума IEF-PCM с ДМСО как растворителем. Молекулярные электростатические потенциалы рассчитаны на уровне теории MP2/aug-cc-pVDZ и проанализированы с использованием Multiwfn 3.3.5 программы [30] на 0.001 а. е. изоповерхности электронной плотности.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Стерхова Ирина Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9660-915X>

Москалик Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9460-3413>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-00036) с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования Сибирского отделения РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moskalik M.Yu., Garagan I.A., Astakhova V.V., Sterkhova I.V., Shainyan B.A. // *Tetrahedron*. 2021. Vol. 88. N 12. 132145. doi 10.1016/j.tet.2021.132145
2. Moskalik M.Yu., Shainyan B.A., Ushakov I.A., Sterkhova I.V., Astakhova V.V. // *Tetrahedron*. 2020. Vol. 76. N 11. 131018. doi 10.1016/j.tet.2020.131018
3. Patai S. *The Chemistry of Amidines and Imidates*. London: John Wiley & Sons, 1975.
4. Patai S, Rappoport Z. *The Chemistry of Amidines and Imidates*. Chichester: John Wiley & Sons, 1991. Vol. 2.
5. Kalz K.F., Hausmann A., Dechert S., Meyer S., John M., Meyer F. // *Chem. Eur. J.* 2016. Vol. 22. N 50. P. 18190. doi.org/10.1002/chem.201603850
6. Raczyńska E., Laurence C. // *Analyst*. 1992. Vol. 117. N 3. P. 375. doi 10.1039/an9921700375
7. Raczyńska E., Laurence C., Berthelot M. // *Analyst*. 1994. Vol. 119. N 4. P. 683. doi 10.1039/AN9941900683
8. Bureiko S.F., Golubev N.S., Kucherov S.Y., Shurukhina A.V. // *J. Mol. Struct.* 2007. Vol. 844–845. P. 70. doi 10.1016/j.molstruc.2007.02.041
9. Ren T., Radak S., Ni Y., Xu G., Lin C., Shaffer K.L., DeSilva V.J. // *Chem. Crystallogr.* 2002. Vol. 32. N 7. P. 197. doi 10.1023/A:1020244020581
10. Anulewicz R., Wawer I., Krygowski T.M., Männle F., Limbach H.H. // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. Vol. 119. N 50. P. 12223. doi 10.1021/ja970699h
11. Kraft A., Peters L., Powell H. // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. N 18. P. 3499. doi 10.1016/S0040-4020(02)00301-0

12. Sterkhova I.V., Fedorova T.E., Moskalik M.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. No 5. P. 807. doi.org/10.1134/S107036322105008X
13. Shainyan B.A., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Sterkhova I.V., Moskalik M.Y., Astakhova V.V., Ganin A.S. // Struct. Chem. 2023. Vol. 34. No 1. P.139. doi 10.1007/s11224-022-02032-9
14. Shainyan B.A., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Sterkhova I.V., Astakhova V.V., Moskalik M.Y. // Struct. Chem. 2023. Vol. 34. doi 10.1007/s11224-023-02127-x
15. Bondi A. // J. Phys. Chem. 1964. Vol. 68. No 3. P. 441. doi.org/10.1021/j100785a001
16. Desiraju G.R. // Acc. Chem. Res. 1996. Vol. 29. N 9. P. 441. doi 10.1021/ar950135n
17. Perras F.A., Marion D., Boishouvier J., Bryce D.L., Plevin M.J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2017. Vol. 56. N 26. P. 7564. doi 10.1002/anie.201702626
18. Bartlett G.J., Woolfson D.N. // Protein Sci. 2016. Vol. 25. N 4. P. 887. doi 10.1002/pro.2896
19. Grzesiek S., Cordier F., Jaravine V., Barfield M. // Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2004. Vol. 45. N 3–4. P. 275. doi 10.1016/j.pnmrs.2004.08.01
20. Subha M.A., Narahari S.G. // Chem. Rev. 2016. Vol. 116. N 5. P. 2775. doi 10.1021/cr500344e
21. Nelyubina Y.V., Antipin M. Y., Cherepanov I.A., Lyssenko K.A. // Cryst. Eng. Comm. 2010. Vol. 12. N 1. P. 77. doi 10.1039/B912147A
22. Bader R.F.W. // Acc. Chem. Res. 1985. Vol. 18. N 1. P. 9. doi 10.1021/ar00109a003
23. Grabowski S.J. // Chem. Rev. 2011. Vol. 111. N 4. P. 2597. doi 10.1021/cr800346f
24. Sterkhova I.V., Shainyan B.A. // J. Phys. Org. Chem. 2015. Vol. 28. N 7. P. 485. doi 10.1002/poc.3441
25. Belogolova E.F., Doronina E.P., Sidorkin V.F., Belogolov M.A. // Comp. Theor. Chem. 2010. Vol. 950. P. 72. doi 10.1016/j.theochem.2010.03.026
26. Frish M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peral-ta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
27. Becke A.D. // J. Chem. Phys. 1993. Vol. 98. N 7. P. 5648. doi 10.1063/1.464913
28. Lee C., Yang W., Parr R.G. // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. P. 785. N 2. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
29. Krishnan R., Binkley J.S., Seeger R., Pople J.A. // J. Chem. Phys. 1980. Vol. 72. P. 650. N 1. doi 10.1063/1.438955
30. Lu T., Chen F. // J. Comput. Chem. 2012. Vol. 33. No 5. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885

Hydrogen Bound Self-Associates *N*-(6-Bromocyclohex-3-yn-1-yl)- and *N*-(7-Bromobicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-*N'*-(triflyl)ethanimidamide

L. P. Oznobikhina^a, N. N. Chipanina^a, and I. V. Sterkhova^a,
V. V. Astakhova^a, M. Yu. Moskalik^a, and B. A. Shainyan^{a,*}

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

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

Received March 17, 2023; revised April 18, 2023; accepted April 20, 2023

The supramolecular structure of *N*-(6-bromocyclohex-3-en-1-yl)- and *N*-(7-bromobicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-*N'*-(triflyl)ethanimidamide was analyzed according to XRD and IR spectroscopy in various states in a wide temperature range and quantum chemical calculations. The supramolecular structure of the studied amidines is based on linear dimers of the *E-syn*-conformer with N–H···O=S hydrogen bonds, which form polymer chains. The layered structure of *N*-(6-bromocyclohex-3-en-1-yl)-*N'*-(triflyl)ethanimidamide is formed by C–H···O, C–H···Br, and C–H···F contacts, and in the case of *N*-(7-bromobicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-*N'*-(triflyl)ethanimidamide by C–H···O contacts. The molecular electrostatic potential maps of the studied amidines were obtained and their correspondence between the strengths of H-bonds and shortened contacts in both compounds was shown. Comparison of experimental and calculated frequencies $\nu(\text{NH})$ in monomers and dimers of *N*-(6-bromocyclohex-3-en-1-yl)-*N'*-(triflyl)ethanimidamide showed the presence of conformational *E-syn* → *E-anti* transitions with the formation of cyclic dimers, the proportion of which increases with decreasing temperature.

Keywords: *N*-triflulamidines, X-ray diffraction analysis, IR spectroscopy, supramolecular structure, theoretical calculations

МНОГОРАЗОВЫЕ Pd-ПОЛИМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ ФЕРРИТОВ ДЛЯ РЕАКЦИИ СУЗУКИ В ИОННОЙ ЖИДКОСТИ

© 2023 г. Н. А. Бумагин^{1,*}

¹ Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Ленинские горы 1/3, Москва, 119991 Россия
*e-mail: bna51@mail.ru

Поступило в редакцию 23 февраля 2023 г.
После доработки 1 мая 2023 г.
Принято к печати 2 мая 2023 г.

На основе магнитных ферритов железа (магнетит), кобальта и никеля, модифицированных 3-аминопропилтриэтоксисиланом (APTES), получены гибридные материалы Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd (M = Fe, Co, Ni) с защитным палладиевым покрытием. Новые Pd-полиметаллические композиты, благодаря синергическому эффекту, проявляют высокую каталитическую активность в реакции Сузуки в водном растворе ионной жидкости. Разработанные катализаторы легко извлекаются из реакционной смеси с помощью магнитной декантации и могут быть использованы несколько раз повторно без видимой потери каталитической активности.

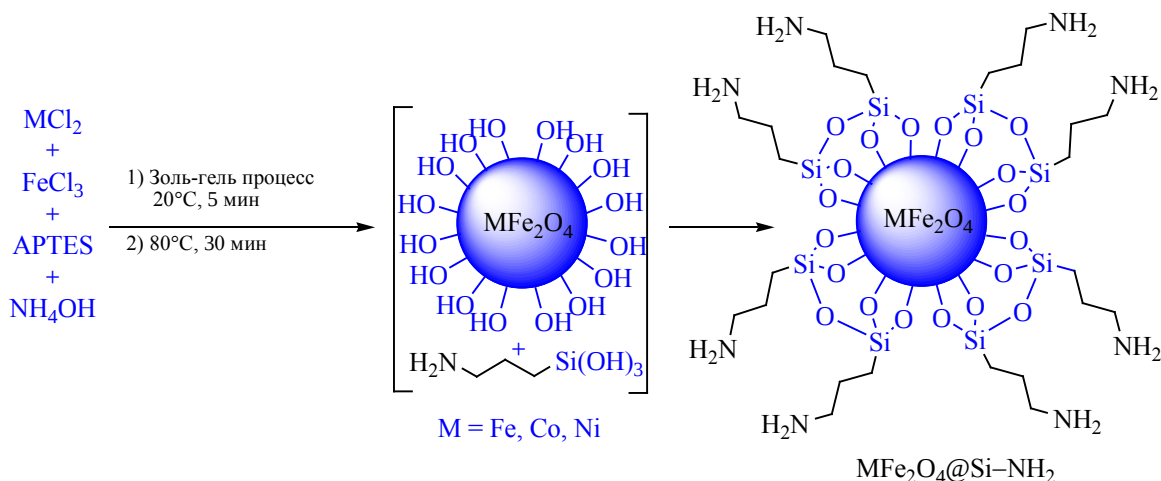
Ключевые слова: палладий, ферриты, APTES, Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd композиты, реакция Сузуки, ионная жидкость

DOI: 10.31857/S0044460X23050104, **EDN:** DCKPPW

Первостепенными задачами исследований каталитических реакций кросс-сочетания являются разработка более активных катализаторов, предпочтительно многоразовых, дизайн и синтез новых лигандов, детальное изучение механизмов каталитических процессов, модификация условий их проведения, установление строения каталитически активных частиц, расширение круга и типов субстратов [1–9]. Еще одним перспективным и практически востребованным направлением в области катализа реакций кросс-сочетания является применение воды вместо токсичных и трудно регенерируемых органических растворителей, поскольку она является самым доступным, безопасным и экологически чистым растворителем [10, 11]. С практической точки зрения востребованы исследования по созданию активных мно-

горазовых гетерогенных катализаторов, особенно магнитных, поскольку они легко извлекаются из реакционной среды с помощью внешнего магнита [12–14]. Применение в катализе многоразовых гетерогенных катализаторов позволяет заметно снизить расходы на дорогостоящий палладий и, кроме того, уменьшить количество остаточного металла в целевых продуктах кросс-сочетания, что особенно важно при синтезе фармацевтических препаратов. Одно из перспективных решений этой проблемы заключается в разработке би- и полиметаллических катализаторов Pd/M, поскольку, благодаря синергическому эффекту, вызванному переносом электронной плотности с электроположительного металла (например, железо, кобальт, никель и др.) на менее электроположительный палладий, становится возможным создание эффективных ката-

Схема 1.



лизаторов с невысоким содержанием дорогостоящего палладия [15]. Подробный анализ проблем и достижений в области гетерогенного катализа полиметаллическими наночастицами переходных металлов и магнитно-отделяемыми композитами представлен в недавних обзорах [16–18].

В продолжение наших исследований [19–31] по созданию эффективных каталитических систем для реакций кросс-сочетания в данной работе сообщается о разработке на основе ковалентно модифицированных 3-аминопропилтриэтоксисиланом (APTES) ферритов $\text{MFe}_2\text{O}_4@ \text{Si-NH}_2$ ($\text{M} = \text{Fe, Co, Ni}$) новых магнитных полиметаллических материалов $\text{Pd-Fe-Co-Ni/MFe}_2\text{O}_4@ \text{Si-NH}_2@ \text{Pd}$ **1–3** с защитным палладиевым покрытием и их испытании в качестве многоразовых катализаторов реакции Сузуки в водном растворе ионной жидкости.

Дизайн нового каталитического материала заключался в создании Pd-содержащих полиметаллических нанокомпозитов на магнитном ядре, состоящем из наночастиц ферритов железа (магнетит), кобальта или никеля MFe_2O_4 . Для повышения устойчивости частиц ферритов к агрегации, а магнетита к окислению кислородом воздуха в маггемит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, их обычно покрывают слоем функционального неорганического или органического полимера [32]. В качестве модификатора нами был выбран легко доступный APTES, который способен ковалентно связываться с поверхностью различ-

ных оксидных носителей и содержит способную к комплексообразованию с переходными металлами NH_2 -группу. В результате металлы-активаторы и палладий будут равномерно распределяться по поверхности носителя, создавая оптимальные условия для формирования высокодисперсных полиметаллических композитов. В описанных методах модификации ферритов, например, Fe_3O_4 , их непосредственно обрабатывают APTES [33] или вначале при действии тетраэтоксисилана покрывают слоем SiO_2 , а затем полученный гибридный материал $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ функционализируют APTES [34]. Эти процедуры очень продолжительны по времени, требуют большого расхода модификаторов (TEOS, APTES) и органических растворителей, в среде которых обычно проводится процесс модификации. Нами разработан эффективный синтез ферритов модифицированным методом соосаждения [35], который заключается в обработке водных растворов $\text{MCl}_2\text{-FeCl}_3$ (1:2) ($\text{M} = \text{Fe, Co, Ni}$) раствором APTES в водном аммиаке с последующим непродолжительным нагреванием полученного геля. По сути, метод представляет собой золь-гель процесс, включающий стадии образования соответствующих гидроксидов, их дегидратацию с образованием золя MFe_2O_4 и далее геля [36]. Одновременно протекает процесс перекрестной дегидратации между поверхностными гидроксильными группами соответствующего фер-

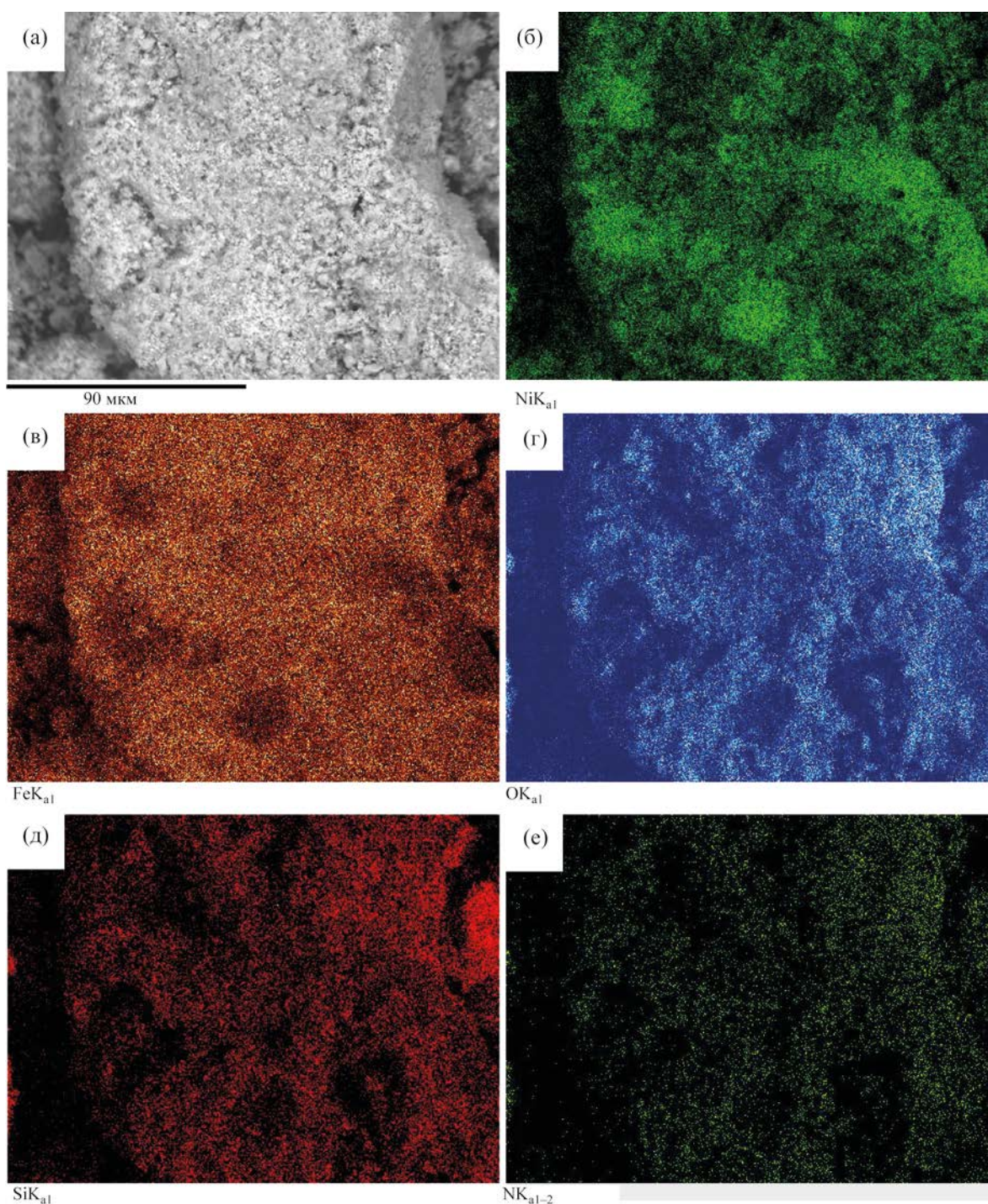


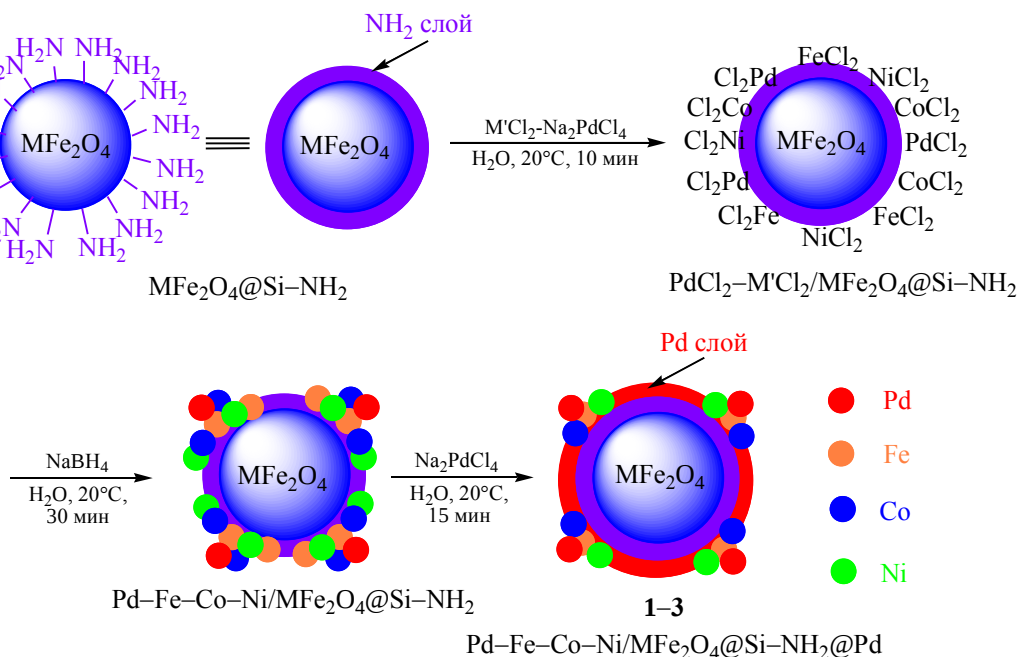
Рис. 1. СЭМ-Изображение (масштаб 90 мкм) $\text{NiFe}_2\text{O}_4@\text{Si-NH}_2$ (а) с картами распределения элементов: никеля (б), железа (в), кислорода (г), кремния (д) и азота (е).

рита и гидролизовавшегося в водной среде APTES (схема 1).

В результате были синтезированы модифицированные APTES ферриты железа (магнетит), ни-

кея и кобальта $\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si-NH}_2$ (атомы углерода опущены) в виде черных магнитных порошков, содержащих, по данным элементного анализа, по ~ 2.8 мас% азота (~ 2.0 ммоль/г) и ~ 7.2 мас%

Схема 2.



(~6.0 ммоль/г) углерода, т. е. соотношение N:C = 1:3 во всех образцах равно ожидаемому. На рис. 1 представлены микрофотография композита $NiFe_2O_4@Si-NH_2$ с картами распределения элементов.

На модифицированные APTES ферриты $MFe_2O_4@Si-NH_2$ была нанесена смесь солей $FeCl_2$, $CoCl_2$, $NiCl_2$ и Na_2PdCl_4 из водного раствора. Адсорбция солей происходит довольно быстро (~10 мин), о чем свидетельствует полное обесцвечивание раствора. В результате были получены композиты $PdCl_2-M'Cl_2/MFe_2O_4@Si-NH_2$ ($M' = Fe, Co, Ni$) с адсорбированными хлоридами железа, кобальта, никеля и палладия. Последующим восстановлением полученных композитов избытком боргидрида натрия в воде были синтезированы полиметаллические композиты $Pd-Fe-Co-Ni/MFe_2O_4@Si-NH_2$. Поскольку эти материалы содержат коррозионно неустойчивое железо, они были дополнительно обработаны тетрахлорпалладатом натрия. В итоге, были получены полиметаллические композиты $Pd-Fe-Co-Ni/MFe_2O_4@Si-NH_2@Pd$ [$M = Fe$ (1), Co (2), Ni (3)] с защитным Pd-покрытием (схема 2).

По данным атомно-абсорбционного анализа, композиты **1–3** содержат по ~0.3 ммоль Pd/г и суммарно по ~0.7 ммоль металлов активаторов/г. Для сравнения активности в катализе по аналогичной схеме из Na_2PdCl_4 и $Fe_3O_4@Si-NH_2$ был получен композит $Pd-Fe_3O_4@Si-NH_2$ **4** с таким же содержанием палладия (~0.3 ммоль/г), как и в полиметаллических композитах. По данным СЭМ и ЭДС-анализа, композиты **1–4** характеризуются равномерным распределением по поверхности азотсодержащего модификатора, железа, кобальта, никеля и палладия, которые находятся в металлическом состоянии, так как ЭДС-анализ не выявил в составе композитов хлора. На рис. 2 представлены микрофотография композита $Pd-Fe-Co-Ni/CoFe_2O_4@Si-NH_2@Pd$ **2** с картами распределения элементов.

Испытание каталитической активности и проверка возможности регенерации полученных полиметаллических магнитных композитов **1–3** были проведены на модельной реакции 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой. Для оптимизации условий реакции и расширения синтетического потенциала новых катализаторов

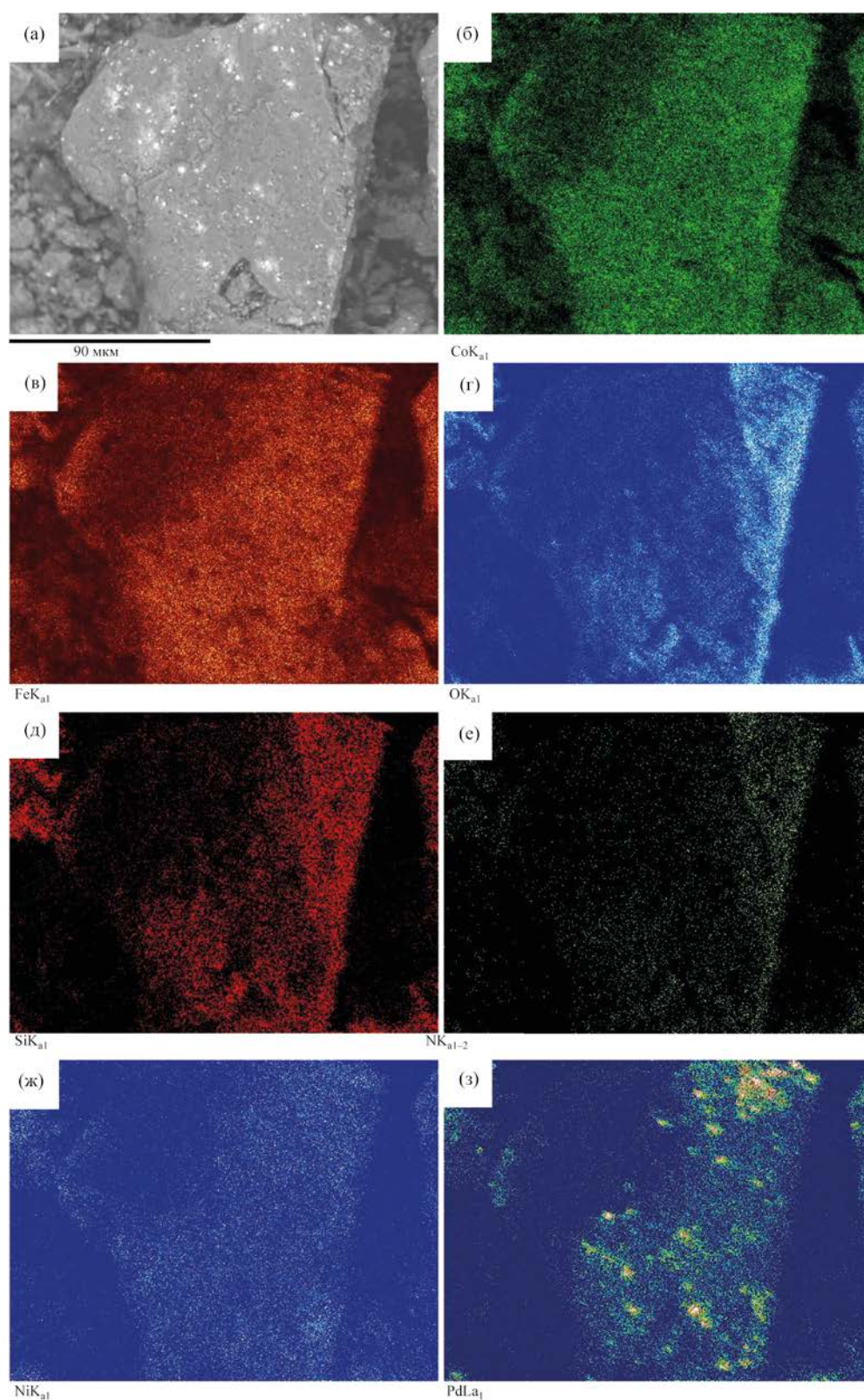
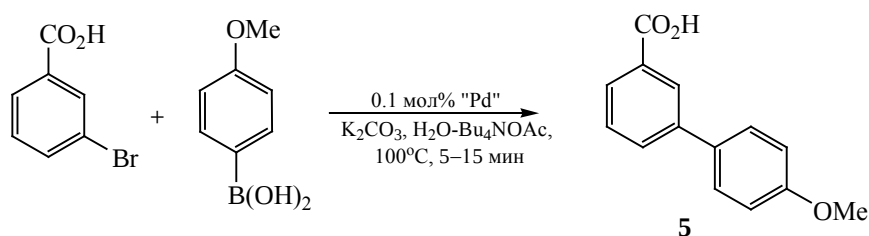


Рис. 2. СЭМ-Изображение (масштаб 90 мкм) композита $\text{Pd-Fe-Co-Ni/CoFe}_2\text{O}_4@\text{Si-NH}_2@\text{Pd}$ 2 (а) с картами распределения элементов: кобальта (б), железа (в), кислорода (г), кремния (д), азота (е), никеля (ж) и палладия (з).

Таблица 1. Катализ полиметаллическими композитами Pd-Fe-Co-Ni/MFe₂O₄@Si-NH₂@Pd **1–3** реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой^a



"Pd" = Pd-Fe-Co-Ni/MFe₂O₄@Si-NH₂@Pd (**1–3**), Pd-Fe₃O₄@Si-NH₂ (**4**).

№ опыта	Катализатор		t, °C	Время, мин	Выход, % ^b
1	Pd-Fe-Co-Ni/Fe ₃ O ₄ @Si-NH ₂ @Pd (1)		100	5	96 (100)
2 ^в			100	15	77
3	Pd-Fe-Co-Ni/CoFe ₂ O ₄ @Si-NH ₂ @Pd (2)		100	5	98 (100)
4 ^в			100	15	81
5	Pd-Fe-Co-Ni/NiFe ₂ O ₄ @Si-NH ₂ @Pd (3)		100	5	97
6 ^в			100	15	78
7	Pd-Fe ₃ O ₄ @Si-NH ₂ (4)		100	30	96 (100)
8 ^в			100	30	36
Рецикл	1	2	3	4	5
1 , 5 мин	97	96	96	94	95
2 , 5 мин	95	97	95	96	94 (100)
3 , 5 мин	97	96	94 (100)	95	96

^a Условия реакции: 1 ммоль AgBr, 1.2 ммоль AgB(OH)₂, 2.5 ммоль K₂CO₃, 0.1 мол% Pd (3.3 мг **1–4**), 5 мл 20%-ного водного раствора Bu₄NOAc, кипячение.

^b Препаративные выходы. В скобках приведены выходы по данным спектроскопии ЯМР ¹H.

^в В 5 мл воды.

было изучено влияние добавок ионных жидкостей на эффективность катализа в водной среде. Благодаря своим уникальным химическим и физическим свойствам, таким как нелетучесть, негорючесть, термическая стабильность и контролируемая смешиваемость, ионные жидкости привлекают большое внимание исследователей в качестве экологически чистых сред для проведения органических реакций и каталитических процессов [37]. Результаты исследований катализируемых палладием реакций кросс-сочетания в среде ионной жидкости детально проанализированы в обзоре [38]. К сожалению, в отличие от традиционных органических растворителей доступность ионных жидкостей из-за их высокой стоимости довольно ограничена. Кроме того, для достижения высоких выходов в среде ионной жидкости часто требуется использовать большое количество палладиевого катализатора (2–5 мол% Pd) [38]. Другой более до-

ступной альтернативой, как отмечалось выше, является природный «зеленый» растворитель – вода. Однако большинство органических субстратов, используемых в реакциях кросс-сочетания, нерастворимы в воде. Для решения этой проблемы мы испытали комбинацию ионной жидкости с водой. В качестве ионной жидкости использован тетрабутиламмонийацетат (Bu₄NOAc), легко получаемый в виде водного раствора с количественным выходом из доступного 20%-ного раствора Bu₄NOH при действии уксусной кислоты. Выбор Bu₄NOAc в качестве ионной жидкости обусловлен имеющимися в литературе данными по его эффективному применению в качестве добавки в реакции Сузуки с участием 2-галогендезапуринов в среде водного ацетонитрила [39].

Реакции проводили в присутствии полиметаллических магнитных композитов **1–3** (0.1 мол% Pd) в среде 20%-ного водного раствора ионной жид-

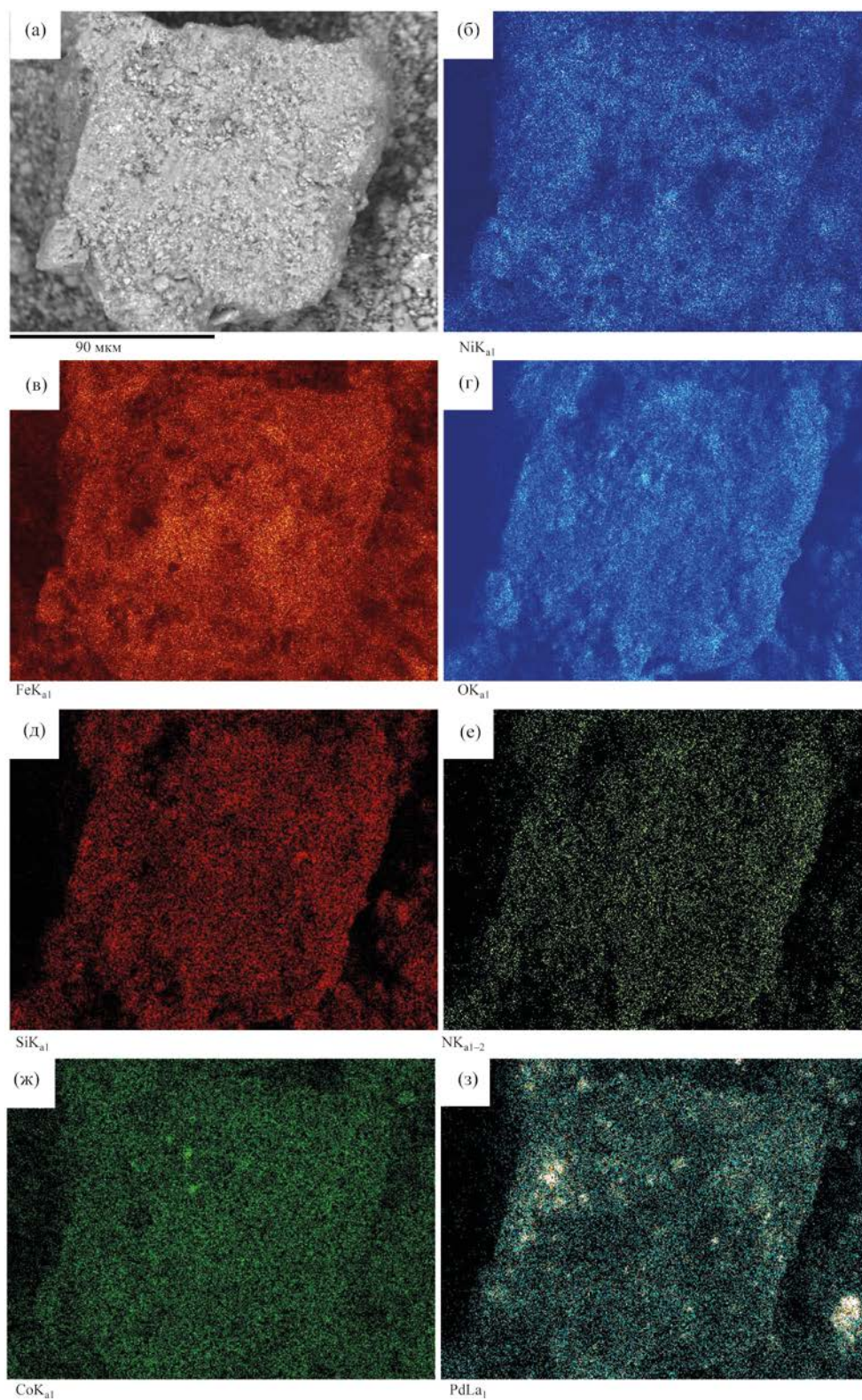
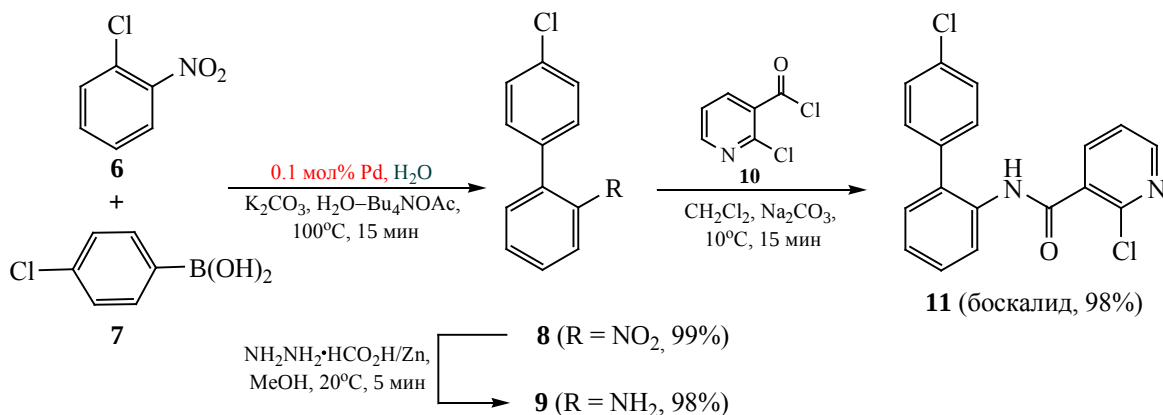


Рис. 3. СЭМ-Изображения (масштаб 90 мкм) регенерированного после 5 рециклов композита $\text{Pd-Fe-Co-Ni/NiFe}_2\text{O}_4@\text{Si-NH}_2@\text{Pd}$ **3** (а) с картами распределения элементов: никеля (б), железа (в), кислорода (г), кремния (д), азота (е), кобальта (ж) и палладия (з).

Схема 3.



"Pd" = Pd–Fe–Co–Ni/CoFe₂O₄@Si–NH₂@Pd (**2**).

кости Bu₄NOAc при температуре кипения воды в присутствии в качестве основания K₂CO₃. Важно отметить, что для осуществления реакции не требуется применения инертной атмосферы, реакции проводились на воздухе. Результаты тестирования полиметаллических магнитных композитов представлены в табл. 1.

Как видно из полученных данных, активность всех катализаторов **1–3** в растворе ионной жидкости очень высокая (продолжительность реакции составляет не более 5 мин) и после 5 рециклов остается практически на одном уровне [TON (число оборотов катализатора) до 10³, TOF (частота оборотов катализатора) до 1.2×10⁴ ч^{–1}]. Природа магнитного основания ожидаемо не влияет на выход продукта кросс-сочетания – 4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты **5** (оп. № 1, 3 и 5). В отсутствие ионной жидкости при проведении реакций в воде активность катализа заметно снижается, но остается достаточно высокой. За 15 мин выход продукта кросс-сочетания достигает 77–81% (оп. № 2, 4 и 6). Анализ реакционных смесей методом атомно-абсорбционной спектроскопии после завершения реакций и отделения катализатора с помощью магнитной декантации не выявил наличия в растворе палладия на уровне чувствительности метода (~1 м. д.). Полученный в отсутствие более электроположительных металлов-активаторов монометаллический катализатор Pd–Fe₃O₄@Si–NH₂ **4** проявляет замет-

но меньшую активность: в ионной жидкости или в воде при 100°C за 30 мин выход целевого продукта составил 96 и 36% соответственно (оп. № 7 и 8). Высокая активность новых катализаторов может быть связана с тем, что в полученных полиметаллических композитах палладий достаточно прочно связывается с поверхностью металл(Fe–Co–Ni)-ферритного(MFe₂O₄) носителя, и только незначительная часть нанесенного палладия, обладающего высокой, благодаря синергическому эффекту, реакционной способностью в реакции окислительного присоединения, принимает участие в катализе за счет обратимого перехода в раствор. В итоге катализатор сохраняет свой состав и активность. На рис. 3 приведены СЭМ изображения с данными ЭДС анализа композита Pd–Fe–Co–Ni/NiFe₂O₄@Si–NH₂@Pd **3** после 5 рециклов. Из представленных на рис. 3 данных можно сделать вывод о сохранении морфологии катализатора и дисперсности нанесенного палладия.

Синтетические возможности новых полиметаллических катализаторов на основе ферритов были проверены далее в синтезе практически важных соединений, таких как боскалид и дифлунизал, с использованием реакции Сузуки. Boscalid® [40] [2-хлор-N-(4'-хлордифенил-2-ил)никотинамид] является активным ингредиентом, присутствующим в нескольких фунгицидах (Emerald, Endura и Pristine), разработанных BASF и реализуемых на рынке с 2003 года. Текущий общий объем произ-

водства этого фунгицида может превышать 1000 т в год [41]. Боскалид характеризуется низкой токсичностью, высокой эффективностью и отсутствием перекрестной резистентности с другими фунгицидами. Он оказывает значительное подавляющее воздействие на серую гниль, черную пятнистость и мучнистую росу [42]. Хотя детальная информация в запатентованном BASF способе отсутствует, общая 3-стадийная схема синтеза боскалида включала: (1) катализируемое Pd кросс-сочетание 2-нитрохлорбензола с 4-хлорфенилборной кислотой (реакция Сузуки), (2) восстановление промежуточного нитробинарила и (3) ацилирование полученного на 2 стадии ариланилина в амид. Описанные в литературе методы синтеза боскалида характеризуются недостаточной эффективностью: высокий расход дорогостоящих Pd катализаторов, лигандов и эмульгаторов, большая длительность стадий кросс-сочетания и восстановления, часто в жестких условиях, применение опасных органических растворителей и сравнительно невысокий, не превышающий 90%, суммарный выход целевого продукта [43–46]. С целью интенсификации каждой стадии синтеза, увеличения выхода целевых продуктов и сокращения отходов нами разработана усовершенствованная методика синтеза боскалида (схема 3).

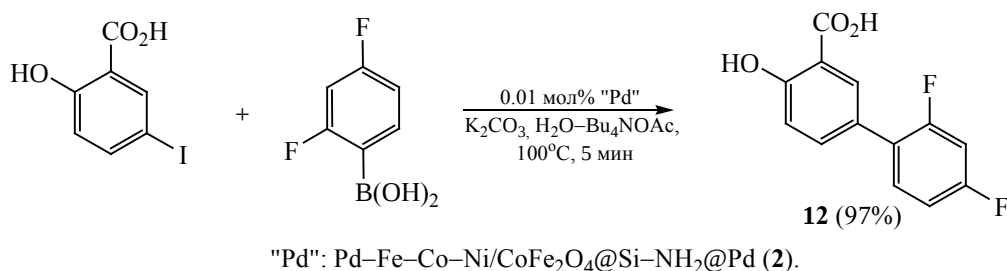
Для оптимизации первой стадии синтеза – реакции Сузуки с участием 2-нитрохлорбензола **6** и 4-хлорфенилборной кислоты **7** – мы использовали активный многоразовый магнитный палладиевый катализатор Pd–Fe–Co–Ni/CoFe₂O₄@Si–NH₂@Pd **2** (0.1 мол% Pd) на основе модифицированного феррита кобальта. Реакцию проводили в среде 20%-ного водного раствора ионной жидкости Bu₄NOAc при температуре кипения воды в присутствии в качестве основания K₂CO₃ на воздухе. Для упрощения процедуры отделения катализатора и выделения целевого продукта использовали избыток основания (3 ммоль K₂CO₃ на ммоль ArCl в 5 мл воды). В этих условиях, по данным ТСХ, реакция завершается за 15 мин с образованием ожидаемого 2-нитро-4'-хлор-1,1'-бифенила **8**. Следует отметить, что окончание реакции можно фиксировать также визуально по всплытию органической фазы, так как плотность образующегося бинарила меньше плотности водной фазы, а исходного арилхлорида больше. После завершения реакции реакцию

смесь охлаждают до комнатной температуры, катализатор отделяют с помощью внешнего магнита, промывают водой, спиртом и используют повторно еще 2 раза. Полученный нитрохлорбифенил **8** отфильтровывали, промывали водой и сушили. Усредненный выход 2-нитро-4'-хлор-1,1'-бифенила **8** в 3 экспериментах (при 5 ммоль загрузке исходных соединений) на одной порции катализатора составил 99%. Чистота полученного нитросоединения **8** без перекристаллизации и хроматографии, по данным ЯМР и элементного анализа, была не менее 99%. Количественный выход и высокая чистота целевого продукта кросс-сочетания при незначительной продолжительности реакции, использование многоразового магнитного палладиевого катализатора, доступного неорганического основания и ионной жидкости, простота выделения, а также проведение реакции в воде – самом экологически безопасном растворителе, исключили необходимость дальнейшей оптимизации процесса по катализатору, растворителю, основанию и методу выделения.

Из множества разработанных к настоящему времени методов и реагентов для восстановления нитро группы [47] нами была выбрана высокоэффективная и повсеместно доступная система на основе моноформата гидразиния NH₂NH₂·HCO₂H [48] и цинковой пыли в метаноле. Реакция восстановления протекает экзотермично и завершается менее, чем за 5 мин, давая 4'-хлорбифенил-2-амин **9** с выходом 98%. После перекристаллизации из гексана чистота полученного аминсоединения **9**, по данным ЯМР и элементного анализа, составила ~99%.

Заключительную стадию синтеза боскалида – ацилирование амина **9** – проводили в среде безводного хлористого метилена, высушенного над P₂O₅ и перегнанного непосредственно перед синтезом, поскольку 2-хлорникотиноилхлорид **10** гидролитически очень неустойчив и легко превращается в соответствующую кислоту при действии воды. Выход боскалида сильно зависел от применяемого основания. Так, в присутствии Et₃N (2 экв.) выход целевого амида **11** составил 67%, K₂CO₃ (2 экв.) – 92%, Na₂CO₃ (2 экв.) – 95%. Установлено, что, если количество карбоната натрия увеличить до 3 экв., то выход боскалида становится количественным. Необходимо отметить, что перед применением

Схема 4.



в синтезе коммерческий реактив (Na₂CO₃, безводный, ЧДА, ГОСТ 83-79) необходимо тщательно измельчить и дополнительно высушить (150°C, 1 ч).

Синтетический потенциал разработанных катализаторов был проверен также на примере синтеза лекарственной субстанции – дифлунизала (схема 4). Из 2,4-дифторфенилборной кислоты и 5-йодсалициловой кислоты при катализе Pd–Fe–Co–Ni/CoFe₂O₄@Si–NH₂@Pd **2** композитом (0.01 мол% Pd) в водном растворе ионной жидкости при 100°C за 5 мин с количественным выходом была получена 4-гидрокси-(2',4'-дифтор)бифенил-3-карбоновая кислота **12** (дифлунизал) — нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с анальгетическим и жаропонижающим эффектом. Дифлунизал примерно в 20 раз эффективнее в тесте на гиперчувствительность и в 9 раз эффективнее при лечении адьювантного артрита, чем аспирин [49, 50].

Для сравнения можно привести недавно предложенный метод получения этого соединения реакцией 5-йодсалициловой кислоты с 2,4-дифторфенилтрифторборатом калия в среде глубокого эвтектического растворителя на основе хлорида холина и глицерина при катализе 1 мол% Pd(OAc)₂ (60°C, 5 ч, выход 98%). При использовании вместо трифторбората калия соответствующей арилборной кислоты выход дифлунизала в этих условиях уменьшался до 52% [51].

Таким образом, на основе модифицированных APTES ферритов железа, кобальта и никеля получены магнитные полиметаллические гибридные материалы Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd, которые являются высокоэффективными катализаторами реакции Сузуки в водном растворе ион-

ной жидкости, легко отделяются от реакционной среды магнитной декантацией и могут быть использованы многократно без потери активности. Полученные данные могут быть полезны при разработке «зеленых» технологий катализа в тонком органическом синтезе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 в DMSO-*d*₆, или CDCl₃. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 6890N, оборудованном капиллярной колонкой Agilent HP-5ms (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм) и детектором Agilent 5975C inert MSD, ионизация ЭУ с энергией электронов 70 эВ (температура испарителя – 250°C). Элементный анализ проведен на элементном CHNS-анализаторе vario Micro cube. Содержание палладия в полиметаллических композитах, реакционных смесях и продуктах кросс-сочетания определено методом ААС на спектрометре АО Аквилон МГА-915. Микрофотографии СЭМ получены на сканирующем электронном микроскопе Zeiss LEO EVO 50 XVP, оборудованном анализатором Oxford Instruments EDX INCA Energy 350. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck Silica gel 60 F₂₅₄. Температуры плавления определяли на приборе Кюфлера. Реагенты и растворители (Aldrich, Acros Organics и Merck) использовали без дополнительной очистки.

Методика синтеза композитов Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd (1–3). 20 ммоль FeCl₃·6H₂O, 10 ммоль MCl₂ (M = Fe, Co, Ni) в виде соответствующих кристаллогидратов и 0.1 мл конц. HCl

(~1 ммоль) растворяли в 50 мл воды, предварительно насыщенном аргоном. Через 30 мин к полученным растворам при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона быстро прибавляли по 6 ммоль APTES, предварительно растворенного в 20 мл 25%-ного водного аммиака. Образовавшиеся черные гели нагревали при 80°C в атмосфере аргона 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры маточные растворы декантировали с помощью внешнего магнита, черные осадки промывали водой, этиловым спиртом, диэтиловым эфиром (3×20 мл) и сушили при комнатной температуре в вакууме масляного насоса в течение 3 ч. Выход модифицированных APTES ферритов $\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ составил 2.81–2.86 г. По данным элементного анализа, образцы содержат по ~2.8% азота (~2 ммоль/г) и ~7.2% углерода (~6 ммоль/г), т. е. соотношение N:C = 1:3 равно теоретическому. Далее к 1 г каждого из композитов $\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ прибавляли раствор, содержащий по 0.3 ммоль кристаллогидратов FeCl_2 , CoCl_2 , NiCl_2 и 0.1 ммоль Na_2PdCl_4 в 5 мл воды, и перемешивали при 20°C до полного обесцвечивания растворов (~10 мин). Затем к полученным суспензиям $\text{PdCl}_2-\text{M}'\text{Cl}_2/\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ (M = Fe, Co, Ni) в атмосфере аргона по каплям прибавляли раствор 6 ммоль NaBH_4 в 6 мл воды. После завершения выделения водорода (~30 мин) полученные гибридные материалы $\text{Pd}-\text{Fe}-\text{Co}-\text{Ni}/\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ с помощью магнитной декантации отделяли от маточного раствора, последовательно промывали водой, этиловым спиртом, диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушили при 80°C в течение 1 ч. Выход композитов $\text{Pd}-\text{Fe}-\text{Co}-\text{Ni}/\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ составил 1.03–1.07 г. Для повышения устойчивости композиты были обработаны палладием: к 0.5 г каждого из композитов при перемешивании прибавляли 2 мл воды и 1 мл 0.1 М водного раствора Na_2PdCl_4 (0.1 ммоль), перемешивание продолжали до полного обесцвечивания раствора Na_2PdCl_4 . Маточный раствор декантировали с помощью магнита, остаток промывали последовательно водой, этиловым спиртом, диэтиловым эфиром (3×5 мл) и сушили при 80°C в течение 1 ч. Выход каждого из композитов $\text{Pd}-\text{Fe}-\text{Co}-\text{Ni}/\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2@\text{Pd}$ с защитным Pd-покрытием составил ~0.51 г. По данным атомно-абсорбционного анализа, композиты

1–3 содержат по ~0.3 ммоль Pd/г и суммарно по ~0.7 ммоль металлов активаторов/г. Для сравнения активности в катализе по аналогичной схеме из Na_2PdCl_4 и $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ был получен композит $\text{Pd}-\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2$ **4**, содержащий такое же количество палладия (~0.3 ммоль/г), как и полиметаллические композиты **1–3**.

Реакция Сузуки при катализе композитами $\text{Fe}-\text{Co}-\text{Ni}/\text{MFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2@\text{Pd}$ **1–4 (общая методика).** Предварительно 3.3 мг (0.1 мол% Pd) одного из композитов **1–4** в 5 мл 20% водного раствора Bu_4NOAc (или в 5 мл воды) диспергировали на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Затем к полученному коллоидному раствору прибавляли 1.20 ммоль 4-метоксифенилборной кислоты, 1.00 ммоль 3-бромбензойной кислоты и 0.35 г (2.50 ммоль) K_2CO_3 . Реактор, снабженный обратным холодильником, помещали в предварительно нагретую до 160°C силиконовую баню, реакционную смесь интенсивно перемешивали 5–30 мин при кипении (выходы целевого соединения указаны в табл. 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ (элюент – гексан– Et_2O , 3:1) с применением калибровочных растворов соответствующего биарила и арилбромиды (при мольном соотношении 1:1 и 9:1). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой, катализатор отделяли с помощью внешнего магнита, промывали водой, этанолом и использовали повторно. Реакционную смесь далее фильтровали, добавляли 15 об% этилового спирта, нагревали до ~50°C и медленно подкисляли уксусной кислотой при перемешивании. В итоге сформировались хорошо фильтрующиеся осадки, и без применения хроматографических методов получились аналитически чистые образцы продукта кросс-сочетания – 4'-метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты **5**. Выход продукта в опытах № 1, 3, 7 и двух опытах по рециклам (табл. 1) определяли также методом ЯМР ^1H при использовании тетрахлорэтана (0.5 ммоль) в качестве внутреннего стандарта.

Для регенерации ионной жидкости водный маточный раствор после отделения катализатора и выделения продукта реакции упаривали на ротаторном испарителе досуха. Твердый остаток экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), растворитель удаляли на ротаторном испарителе и получали

0.91–0.96 г (91–96%) тетрабутиламмонийацетата, который может быть использован повторно.

4'-Метокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота (5). Выход 0.224 г (98%) (оп. № 3), белый кристаллический порошок, т. пл. 203–204°C (т. пл. 202–203°C [52]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.83 с (3H, MeO), 7.05 д. д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 6.8, 2.1), 7.56 т (1H, H^{Ar} , J 7.7), 7.66 д. д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 6.8, 2.1), 7.83–7.94 м (2H, H^{Ar}), 8.11 д. д (1H, H^4 , J 7.8, 2.0), 13.12 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 55.2 (MeO), 114.5 ($\text{C}^{3',5'}$), 126.8 (C^5), 127.5 (C^2), 127.9 ($\text{C}^{2',6'}$), 129.2 (C^6), 130.6 (C^4), 131.45 (C^3), 131.57 (C^1), 140.2 (C^1), 159.2 (C^4), 167.3 (COOH). Найдено, %: C 73.60; H 5.39. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

2-Нитро-4'-хлор-1,1'-бифенил (8). Согласно общей методике смесь 5 ммоль 2-нитрохлорбензола **6**, 6 ммоль 4-хлорфенилборной кислоты **7**, 15 ммоль K_2CO_3 и 16.5 мг катализатора $\text{Pd}-\text{Fe}-\text{Co}-\text{Ni}/\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Si}-\text{NH}_2@\text{Pd}$ **2** (0.1 мол% Pd) в 25 мл 20%-ного водного раствора ионной жидкости Bu_4NOAc интенсивно перемешивали при кипячении 15 мин. В конце этого периода времени наблюдалось всплытие органической фазы (продукта кросс-сочетания). После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, катализатор отделяли с помощью внешнего магнита, промывали водой, этиловым спиртом и использовали повторно еще 2 раза. Закристаллизовавшийся продукт кросс-сочетания отфильтровывали, промывали водой и сушили 10 ч при комнатной температуре. Усредненный выход в 3 экспериментах (при 5 ммоль загрузке исходных соединений) на одной порции катализатора **3** составил 99% (1.145 г, 1.169 г и 1.157 г). Желтый кристаллический порошок, т. пл. 61–62°C (т. пл. 59°C [53]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., (J , Гц): 7.26 д. д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 8.1, 1.3), 7.42 д. д (3H, $\text{H}^{6,2',6'}$, J 8.1, 1.3), 7.53 т. д (1H, H^4 , J 8.0, 1.2), 7.63 т. д (1H, H^5 , J 7.6, 1.2), 7.89 д. д (1H, H^3 , J 8.0, 1.2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 124.3 (C^3), 128.6 (C^4), 128.9 ($\text{C}^{2',6'}$), 129.3 ($\text{C}^{3',5'}$), 131.9 (C^6), 132.5 (C^5), 134.5 (C^1), 135.2 (C^4), 135.9 (C^1), 149.1 (C^2). Найдено, %: C, 61.62; H, 3.53; Cl, 15.12; N, 5.94. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 61.69; H 3.45; Cl 15.17; N 5.99.

4'-Хлорбифенил-2-амин (9). Суспензию нитросоединения 2-нитро-4'-хлор-1,1'-бифенила **8** (5 ммоль) и цинковой пыли (10 ммоль) в 5 мл метанола перемешивали в атмосфере аргона с раствором (10 М.) моноформата гидразиния (2 мл, 20 ммоль) при комнатной температуре. Реакция протекала с выделением тепла. После завершения реакции (<5 мин, контроль по ТСХ) в реакционную смесь добавляли 5 мл метанола и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле, промывали насыщенным раствором хлорида натрия для удаления избытка моноформата гидразиния и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли на ротационном испарителе и получали 0.995 г (98%) 4'-хлорбифенил-2-амин **9** в виде бесцветного масла, которое постепенно кристаллизовалось. Выход 0.995 г (98%), белые кристаллы, т. пл. 48–49°C (т. пл. 47–48°C [54]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.63 уш. с (2H, NH_2), 6.78 д. д (1H, H^3 , J 7.9, 1.0), 6.85 т. д (1H, H^5 , J 7.6, 1.0), 7.11 д. д (1H, H^6 , J 7.6, 1.5), 7.19 т. д (1H, H^4 , J 7.9, 1.0), 7.38–7.46 м (4H, $\text{H}^{2',3',5',6'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 115.7 (C^3), 118.7 (C^5), 126.2 (C^1), 128.8 (C^6), 128.9 ($\text{C}^{2',6'}$), 130.3 (C^4), 130.4 ($\text{C}^{3',5'}$), 133.0 (C^4), 137.8 (C^1), 143.4 (C^2). Масс-спектр, m/z (I , %): 205 [$^{37}\text{Cl}-\text{M}$] $^+$ (27), 204 (12), 203 [$^{35}\text{Cl}-\text{M}$] $^+$ (100), 202 (13), 169 (17), 168 (55), 167 (34), 166 (16), 83 (26). Найдено, %: C 70.69; H 5.01; N 6.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NCl}$. Вычислено, %: C 70.77; H 4.95; N 6.88; Cl 17.41.

2-Хлор-N-(4'-хлордифенил-2-ил)никотинамид (11). К раствору 5 ммоль амина **9** в 10 мл безводного хлористого метилена прибавляли 15 ммоль Na_2CO_3 , предварительно тщательно измельченного и высушенного при 150°C в течение 1 ч, охлаждали до 10°C и по каплям прибавляли раствор 5.1 ммоль хлорангидрида **10** в 10 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при данной температуре 15 мин. По данным ТСХ, за это время реакция полностью закончилась. В реакционную смесь прибавляли 10 мл воды, органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl и сушили Na_2SO_4 . Растворитель удаляли на ротационном испарителе и получали после перекристаллизации из этанола 1.681 г (98%) 2-хлор-N-(4'-хлордифенил-2-ил)никотинамида **11**. Кристаллический порошок белого

цвета, т. пл. 145–146°C (т. пл. 143°C [55]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д. (J , Гц): 7.25–7.27 м (2H, $\text{H}^{5',\text{Py}(5)}$), 7.30–7.34 м (3H, $\text{H}^{4,3',5'}$), 7.39–7.47 м (3H, $\text{H}^{6,2',6'}$), 8.07 д. д (1H, H^3 , J 7.6, 2.0), 8.20 с (1H, NH), 8.35–8.40 м (2H, $\text{H}^{\text{Py}(4,6)}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 122.3 (C^3), 122.9 ($\text{C}^{\text{Py}(5)}$), 125.2 (C^5), 128.9 (C^6), 129.2 ($\text{C}^{3',5'}$), 130.3 (C^4), 130.8 ($\text{C}^{2',6'}$), 131.1 ($\text{C}^{\text{Py}(3)}$), 132.3 (C^2), 134.2 (C^1), 134.3 (C^4), 136.3 ($\text{C}^{1'}$), 140.0 ($\text{C}^{\text{Py}(4)}$), 146.6 ($\text{C}^{\text{Py}(2)}$), 151.2 ($\text{C}^{\text{Py}(6)}$), 162.5 (CO).

4-Гидроксиди-(2',4'-дифтор)бифенил-3-карбоновая кислота (12) получали по общей методике из 5 ммоль 5-иодсалициловой кислоты и 6 ммоль 2,4-дифторфенилборной кислоты в присутствии 12.5 ммоль K_2CO_3 и 1.7 мг катализатора $\text{Pd-Fe-Co-Ni/CoFe}_2\text{O}_4\text{@Si-NH}_2\text{@Pd}$ **2** (0.01 мол% Pd) в 25 мл 20%-ного водного раствора Bu_4NOAc при кипячении реакционной смеси в течение 5 мин. Выход 0.243 г (97%), белый кристаллический порошок, т. пл. 211–212°C (т. пл. 210–211°C [49]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 7.06 д (1H, H^5 , J 8.8 Гц), 7.16 д. д. д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 8.1, 8.1, 2.2 Гц), 7.33 д. д. д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 9.9, 9.9, 2.2 Гц), 7.56 д. д (1H, $\text{H}^{6'}$, J 15.4, 8.8 Гц), 7.66 д (1H, H^6 , J 8.1 Гц), 7.91 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д. (J , Гц): 105.1 д. д ($\text{C}^{3'}$, J_{CF} 27.1, 25.8), 112.1 д. д ($\text{C}^{5'}$, J_{CF} 20.8, 2.8); 113.2 (C^3); 117.6 (C^5); 123.7 д. д ($\text{C}^{1'}$, J_{CF} 12.5, 4.2); 125.1 (C^1), 130.3 д (C^2 , J_{CF} 2.8), 131.5 д. д ($\text{C}^{6'}$, J_{CF} 9.7, J_{CF} 4.2), 135.8 д (C^6 , J_{CF} 2.8), 158.9 д. д ($\text{C}^{2'}$, J_{CF} 226.1, 12.5), 160.7 (C^4), 161.8 д. д ($\text{C}^{4'}$, J_{CF} 224.7, 12.5), 171.6 (COOH). Найдено, %: C 62.32; H 3.29. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.41; H 3.22. F 15.19; O 19.18.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Бумагин Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8371-900X>.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-08-00413).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 5 2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beiranvand M., Habibi D. // J. Mol. Struct. 2023. Vol. 1273. Article no. 134174. doi 10.1016/j.molstruc.2022.134174
2. Sutar D.J., Zende S.N., Kadam A.N., Mali M.G., Mhaldar P.M., Tapase A.S., Bathula C., Lee S.W., Gokavi G.S. // J. Organomet. Chem. 2023. Vol. 983. Article no. 122541. doi 10.1016/j.jorganchem.2022.122541
3. Асаченко А.Ф., Топчий М.А., Зелинский Г.Е., Лимарёв И.П., Дороватовский П.В., Вологжанина А.В., Волошин Я.З. // ЖНХ. 2020. Т. 65. С. 1308; Asachenko A.F., Topchiy M.A., Zelinskii G.E., Limarev I.P., Dorovatovskii P.V., Vologzhanina A.V., Voloshin Ya.Z. // Russ. J. Inorg. Chem. 2020. Vol. 65. P. 1494. doi 10.1134/S0036023620100022
4. Лагода Н.А., Видяева Е.В., Ларина Е.В., Курохтина А.А., Шмидт А.Ф. // ЖНХ. 2021. Т. 57. С. 92; Lagoda N.A., Vidyayeva E.V., Larina E.V., Kurokhtina A.A., Schmidt A.F. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 71. doi 10.1134/S1070428021010103
5. Бумагин Н.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. С. 1483; Bumagin N.A. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 1483. doi 10.1007/s11172-021-3243-y
6. Бумагин Н.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. С. 2034; Bumagin N.A. // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 2034. doi 10.1007/s11172-021-3314-0
7. Кинжалов М.А., Лузянин К.В. // ЖНХ. 2022. Т. 67. С. 54; Kinzhalov M.A., Luzyanin K.V. // Russ. J. Inorg. Chem. 2022. Vol. 67. P. 48. doi 10.1134/S0036023622010065
8. Бумагин Н.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 102; Bumagin N.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 63. doi 10.1134/S1070363222010091
9. Бумагин Н.А. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 769; Bumagin N.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 832. doi 10.1134/S1070363222050127
10. Polshettiwar V., Decottignies A., Len C., Fihri A. // ChemSusChem. 2010. Vol. 3. P. 502. doi 10.1002/cssc.200900221
11. Yousaf M., Zahoor A.F., Akhtar R., Ahmad M., Naheed S. // Mol. Diversity. 2020. Vol. 24. P. 821. doi 10.1007/s11030-019-09988-7
12. Vasquez-Céspedes S., Betori R.C., Cismesia M.A., Kirsch J.K., Yang Q. // Org. Proc. Res. Dev. 2021. Vol. 25. P. 740. doi 10.1021/acs.oprd.1c00041
13. Polshettiwar V., Luque R., Fihri A., Zhu M., Bouhrara M., Basset J.M. // Chem. Rev. 2011, Vol. 111. P. 3036. doi 10.1021/cr100230z
14. Jose D.E., Kanchana U.S., Mathew T.V. // J. Nanopart. Res. 2022. Vol. 24. N 89. doi 10.1007/s11051-022-05472-w

15. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Алексеев Р.С., Поткин В.И. // ХГС. 2019. Т. 55. С. 508; *Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Alexeyev R.S., Potkin V.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. P. 508. doi 10.1007/s10593-019-02492-8
16. Rai R.K., Tyagi D., Gupta K., Singh S.K. // Catal. Sci. Technol. 2016. Vol. 6. P. 3341. doi 10.1039/C5CY02225H
17. Kalantari F., Ramazani A., Heravi M.R.P. // Curr. Org. Chem. 2019. Vol. 23. P. 136. doi 10.2174/1385272823666190206142328
18. Chopani S.M.H., Asadi S., Herav M.M. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. P. 2216. doi 10.2174/1385272824999200914111559
19. Бумагин Н.А. // Вестн. Московск. унив. Сер. 2. Химия. 2022. С. 213; *Bumagin N.A.* // Moscow Univ. Chem. Bull. 2022. Vol. 77. P. 156. doi 10.3103/S002713142203004X
20. Kletskov. A.V., Bumagin N.A., Petkevich S.K., Dikusar E.A., Lyakhov A.S., Ivashkevich L.S., Kolesnik I.A., Potkin V.I. // Inorg. Chem. 2020. Vol. 59. P. 10384. doi 10.1021/acs.inorgchem.0c01035
21. Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I. // Synthesis. 2020. Vol. 52. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
22. Бумагин Н.А., Поткин В.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. С. 321; *Bumagin N.A., Potkin V.I.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 321. doi 10.1007/s11172-016-1306-2
23. *Bumagin N.A.* // Catal. Commun. 2016. Vol. 79. P. 17. doi 10.1016/j.catcom.2016.02.016
24. Бумагин Н.А., Петкевич С.К., Клецков А.В., Ливанцов М.В., Голанцов Н.Е., Поткин В.И. // ХГС. 2013. Т. 49. С. 1633; *Bumagin N.A., Petkevich S.K., Kletskov A.V., Livantsov M.V., Golantsov N.E., Potkin V.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 49. P. 1515. doi 10.1007/s10593-014-1403-9
25. Быков В.В., Бумагин Н.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. С. 1399; *Bykov V.V., Bumagin N.A.* // Russ. Chem. Bull. 1997. Vol. 46. P. 1344. doi 10.1007/BF02495939
26. *Bumagin N.A., Gulevich Y.V., Beletskaya I.P.* // J. Organomet. Chem. 1985. Vol. 282. P. 421. doi 10.1016/0022-328X(85)87200-4
27. *Bumagin N.A., Gulevich Y.V., Beletskaya I.P.* // J. Organomet. Chem. 1985. Vol. 285. P. 415. doi 10.1016/0022-328X(85)87385-X
28. Бумагин Н.А., Бумагина И.Г., Белецкая И.П. // Докл. АН СССР. 1984. Т. 274. С. 818; *Bumagin N.A., Bumagina I.G., Beletskaya I.P.* // Doklady Akad. Nauk SSSR (Dokl. Chem.). 1984. Vol. 274. P. 39.
29. Бумагин Н.А., Калиновский И.О., Пономарев А.Б., Белецкая И.П. // Докл. АН СССР. 1982. Т. 265. С. 1138; *Bumagin N.A., Kalinovskiy I.O., Ponomarev A.B., Beletskaya I.P.* // Doklady Akad. Nauk SSSR (Dokl. Chem.). 1982. Vol. 265. P. 262.
30. Кашин А.Н., Бумагина И.Г., Бумагин Н.А., Бакунин В.Н., Белецкая И.П. // ЖОрХ. 1981. Т. 17. С. 905; *Kashin A.N., Bumagina I.G., Bumagin N.A., Bakunin V.N., Beletskaya I.P.* // Russ. J. Org. Chem. 1981. Vol. 17. P. 789.
31. Кашин А.Н., Бумагина И.Г., Бумагин Н.А., Белецкая И.П. // ЖОрХ. 1981. Т. 17. С. 21; *Kashin A.N., Bumagina I.G., Bumagin N.A., Beletskaya I.P.* // Russ. J. Org. Chem. 1981. Vol. 17. P. 18.
32. Kalantari F., Ramazani A., Heravi M.R.P. // Curr. Org. Chem. 2019. Vol. 23. P. 136. doi 10.2174/1385272823666190206142328
33. Saif B., Wang C., Chuan D., Shuang S. // J. Biomater. Nanobiotechnol. 2015. Vol. 6. P. 267. doi 10.4236/jbmb.2015.64025
34. Liu F., Niu F., Peng N., Su Y., Yang Y. // RSC Adv. 2015. Vol. 5. P. 18128. doi 10.1039/c4ra15968c
35. Massart R // IEEE Trans. Magn. 1981. Vol. 17. P. 1247. doi 10.1109/TMAG.1981.1061188
36. Hasany S.F., Abdurahman N.H., Sunarti A.R., Jose R. // Current Nanoscience. 2013. Vol. 9. P. 561. doi 10.2174/15734137113099990085
37. Singh S.K., Savoy A.W. // J. Mol. Liq. 2020. Vol. 297. Article no. 112038. doi 10.1016/j.molliq.2019.11203843
38. Li J., Yang S., Wu W., Jiang H. // Eur. J. Org. Chem. 2018. P. 1284. doi 10.1002/ejoc.201701509
39. Savitha B., Sajith A.M., Joy M.N., Khader K.K.A., Muralidharan A., Padusha M.S.A., Bodke Y.D. // Austr. J. Chem. 2015. Vol. 69. P. 618. doi 10.1071/CH15420
40. Eicken K., Goetz K., Harreus A., Ammermann A., Lorenz G., Rang H. Pat. EP 0545099B (1993).
41. Torborg C., Beller M. // Adv. Synth. Catal. 2009. Vol. 351. P. 3027. doi 10.1002/adsc.200900587
42. Engel S., Oberding T. Pat. WO 2006/092429A1 (2006).
43. Glasnov T.N., Kappe C.O. // Adv. Synth. Catal. 2010. Vol. 352. P. 3089. doi 10.1002/adsc.201000646
44. Volovych I., Neumann M., Schmidt M., Buchner G., Yang J.-Y., Wölk J., Sottmann T., Strey R., Schomäcker R., Schwarzea M. // RSC Adv. 2016, Vol. 6, P. 58279. doi 10.1039/c6ra10484c
45. Drageset A., Elumalai V., Bjorsvik H.-R. // React. Chem. Eng. 2018. Vol. 3, P. 550. doi 10.1039/C8RE00049B
46. Takale B.S., Thakore R.R., Mallarapu R., Gallou F., Lipshutz B.H. // Org. Process Res. Dev. 2020. Vol. 24. P. 101. doi 10.1021/acs.oprd.9b00455
47. Orlandi M., Brenna D., Harms R., Jost S., Benaglia M. // Org. Proc. Res. Dev. 2018. Vol. 22. P. 430. doi 10.1021/acs.oprd.6b00205
48. Gowda S., Gowda B.K.K., Gowda D.C // Synth. Commun. 2003. Vol. 33. P. 281. doi 10.1081/SCC-120015713

49. Hannah J., Ruyle W.V., Jones H., Matzuk K.W., Kelly K.W., Witzel B.E., Holtz W.J., Houser R.A., Shen T.Y., Sarett L.H., Lotti V.J., Risley E.A., Van Arman C.G., Winter C.A. // *J. Med. Chem.* 1978. Vol. 21. P. 1093. doi 10.1021/jm00209a001
50. Brogden R.N., Heel R.C., Pake G.E., Speight T.M., Avery G.S. // *Drugs.* 1980. Vol. 19. P. 84. doi 10.2165/00003495-198019020-00002
51. Dilauro G., Garcia S.M., Tagarelli D., Vitale P., Perna F.M., Capriati V. // *ChemSusChem.* 2018. Vol. 11. P. 3495. doi 10.1002/cssc.201801382
52. Marti-Centelles V., Burgete M.I., Galindo F., Izquierdo M.A., Kumar D.K., White A.J.P., Luis S.V., Vilar R. // *J. Org. Chem.* 2012. Vol. 77. P. 490. doi 10.1021/jo202077v
53. Elumalai V., Sandtorv A.H., Bjorsvik H.-R. // *Eur. J. Org. Chem.* 2016. P. 1344. doi 10.1002/ejoc.201501487
54. Huntress E.H., Seikel M.K. // *J. Am. Chem. Soc.* 1939. Vol. 61. P. 816. doi 10.1021/ja01873a014
55. Felpin F.-X., Fouquet E., Zakri C. // *Adv. Synth. Catal.* 2009. Vol. 351. P. 649. doi 10.1002/adsc.200800783

Reusable Pd-Polymetallic Catalysts Based on Magnetic Ferrites for Suzuki Reaction in Ionic Liquid

N. A. Bumagin^{a,*}

^a *Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

**e-mail: bna51@mail.ru*

Received February 23, 2023; revised May 1, 2023; accepted May 2, 2023

Based on magnetic ferrites of iron (magnetite), cobalt and nickel modified with 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) hybrid materials Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd (M = Fe, Co, Ni) with a protective palladium coating were synthesized. Due to the synergistic effect, new Pd-polymetallic composites exhibit high catalytic activity in the Suzuki reaction in an aqueous solution of an ionic liquid. The developed catalysts are easily removed from the reaction mixture by magnetic decantation and can be reused several times without loss of catalytic activity.

Keywords: palladium, ferrites, APTES, Pd–Fe–Co–Ni/MFe₂O₄@Si–NH₂@Pd composites, Suzuki reaction, ionic liquid

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ СВОЙСТВА 4-[(ГЕКСИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-3,5-ДИМЕТИЛ- 1-ФЕНИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛА ПРИ ИЗВЛЕЧЕНИИ ПАЛЛАДИЯ(II) ИЗ АЗОТНОКИСЛЫХ РАСТВОРОВ

© 2023 г. Г. Р. Анпилогова^{1,*}, Л. А. Баева¹, Р. М. Нугуманов¹

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия

*e-mail: hisam@anrb.ru

Поступило в редакцию 10 марта 2023 г.

После доработки 21 марта 2023 г.

Принято к печати 28 марта 2023 г.

Изучена экстракция Pd(II) из азотнокислых растворов комплексобразующим реагентом 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолом (разбавитель – хлороформ). Реагент с высокой эффективностью экстрагирует Pd(II) из растворов 0.5–5 моль/л HNO₃. Установлено, что из 2 М. растворов HNO₃ палладий(II) извлекается по координационному механизму с образованием экстрагируемого соединения [Pd(NO₃)₂μ-L]_{*n*} (*n* > 2). Палладий(II) количественно реэкстрагируется азотнокислым раствором тиомочевины. Реагент перспективен для концентрирования Pd(II) из азотнокислых растворов и высокоселективного отделения его от Fe(III), лантанидов(III), Al(III), Cu(II) и Ni(II).

Ключевые слова: экстракция, палладий(II), азотная кислота, 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол

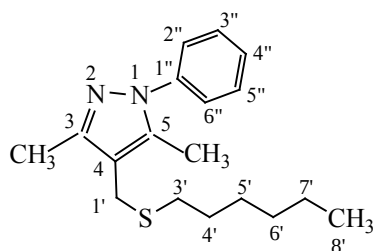
DOI: 10.31857/S0044460X23050116, **EDN:** DCMKKO

Высокоактивные жидкие отходы – азотнокислые (2–4 моль/л HNO₃) рафинаты ПУРЕКС-процесса, образуются в больших объемах при переработке отработавшего ядерного топлива. Они содержат актиниды; лантаниды; цветные и тяжелые металлы – продукты коррозии оборудования; осколочные благородные металлы – Pd (до 0.005 моль/л), Rh, Ru, Ag – и до 0.010 моль/л радиолитической HNO₂. Платиновые металлы негативно влияют на процесс стеклования жидких отходов, что значительно уменьшает срок эксплуатации оборудования и ухудшает условия хранения остеклованных отходов. В связи с этим поиск оптимального способа извлечения осколочных платиновых металлов из рафинатов ПУРЕКС-процесса до настоящего времени остается актуальным [1–3].

Поскольку мировое потребление палладия стабильно превышает его производство из первичного (рудного) сырья [4], то рафинаты ПУРЕКС-процесса рассматриваются в качестве потенциального вторичного ресурса данного металла. Из шести изотопов осколочного палладия только один ¹⁰⁷Pd (содержание 17%) является радиоактивным с мягким β-излучением (энергия излучения *E*_{max} 35 кэВ). В работе [5] обсуждаются возможные области промышленного применения осколочного Pd. Актуально также извлечение Pd из азотнокислых растворов переработки электронного скрапа и отработанных нанесенных катализаторов с отделением его от таких сопутствующих элементов, как Fe, Al, Cu, Ni, Zn и др. [6].

Перспективным гидрометаллургическим методом извлечения Pd(II) из азотнокислых растворов

Схема 1.



Реагент L

является жидкостная экстракция [1]. Литературные данные последних лет [6–12] показывают актуальность синтеза и поиска новых эффективных и селективных экстрагентов палладия(II), удовлетворяющих требованиям, изложенным в работе [1] (быстрое извлечение палладия(II), возможность легкой реэкстракции, химическая и радиационная устойчивость, простой синтез, невысокая цена и др.). Высоким экстракционным сродством и хорошей селективностью по отношению к палладию(II) в азотнокислых средах характеризуются комплексообразующие экстрагенты, содержащие электронодонорные атомы серы или/и азота [1], такие как

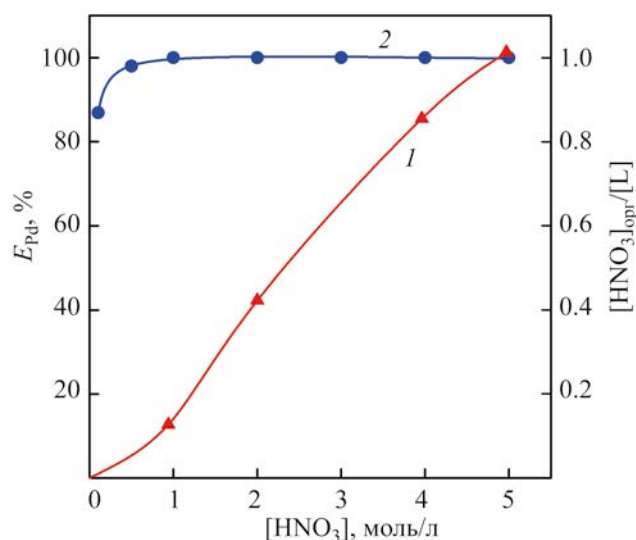


Рис. 1. Зависимость экстракции HNO₃ (1) и степени извлечения палладия(II) (2) реагентом L от исходной концентрации HNO₃ в водной фазе. 1 – c_L 0.030 моль/л, время контакта фаз – 10 мин; 2 – c_{Pd} 0.0052 моль/л, c_L 0.010 моль/л, время контакта фаз – 45 мин.

N,N,N',N'-тетраалкилзамещенные тио- и дитиодигликольамиды [7, 13, 14], дигликольтио- и дитиоамид [8], функционализированные по верхнему ободу тиоэфирными группами каликс[4,6]арены [15], пинцрные лиганды SCS-типа [16], 4-метилбензол-1,2-дитиол [17], 1-бензоил-3-[6-(3-бензоилтиоуреидо)гексил]тиомочевина [18], производные 5-амино-1,2,4-тиадиазола [19]; слабоосновные азотсодержащие гетероциклические соединения: производные 1,2,4-триазола – промышленные реагенты пропиконазол, тебуконазол и пенконазол [20], хелатообразующие реагенты N,N-диоктил-2-[3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетамид [11] и N,N'-диэтил-N,N'-дитолил-2,9-диамид-1,10-фенантролин [12]. Равновесие экстракции палладия(II) из азотнокислых растворов перечисленными комплексообразующими реагентами устанавливается быстрее (за 15–60 мин), чем диалкилсульфидами (за 12 ч при экстракции дигептилсульфидом [21]). Полидентатные реагенты извлекают палладий(II) эффективнее монодентатных [8, 15, 16].

Синтезированный нами комплексообразующий реагент – 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразол – с высокой эффективностью и селективностью извлекает Pd(II) из растворов 0.1–6 моль/л HCl (разбавитель – толуол). В экстрагируемом комплексном и, предположительно, полимерном соединении $[PdCl_2\mu-L]_n$ ($n > 2$), полученном при кислотности водной фазы 1 моль/л HCl, реагент является мостиковым бидентатным лигандом, координированным к ионам палладия(II) через донорные атомы азота N² и тиоэфирной серы [22]. Целью данной работы является изучение экстракционных свойств 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола (хлороформ) применительно к извлечению палладия(II) из азотнокислых растворов.

Слабоосновные свойства 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1H-пиразола (далее реагент L) обусловлены наличием в его структуре пиразольного кольца с фенильным заместителем у атома N¹ (схема1) [22].

Изотерма экстракции азотной кислоты реагентом L (рис. 1, кривая 1) имеет характерную для слабоосновных гетероциклических экстрагентов [20] S-образную форму. При кислотности водной фазы 1.95 моль/л HNO₃ методом сдвига экстракционного равновесия определено значение сольват-

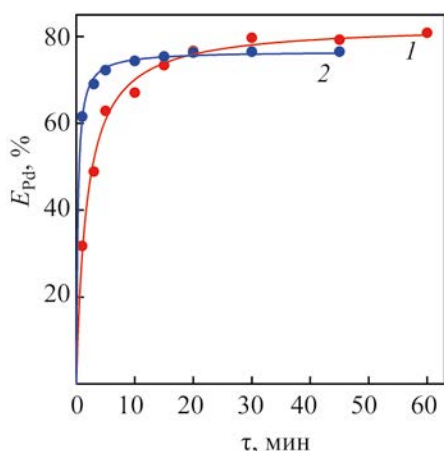
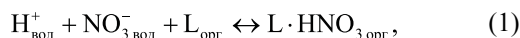


Рис. 2. Кинетические кривые экстракции палладия(II) из азотнокислых растворов. 1 – 1 моль/л HNO_3 , c_{Pd} 0.0052 моль/л, c_{L} 0.0040 моль/л; 2 – 4.0 моль/л HNO_3 , c_{Pd} 0.0052 моль/л, c_{L} 0.0038 моль/л.

ного числа азотной кислоты, равное единице (в диапазоне исходных концентраций реагента $[\text{L}]$ 0.010–0.040 моль/л тангенс угла наклона прямолинейной зависимости логарифма коэффициента распределения кислоты от логарифма концентрации свободного экстрагента $[\text{L}]-[\text{HNO}_3]_{\text{орг}}$ равен 0.966, коэффициент прямолинейной корреляции R^2 0.998). Предположен сольватный механизм экстракции кислоты (1):



Для области исходных концентраций реагента в органической фазе c_{L} 0.010–0.040 моль/л, числа экспериментальных точек 4 и P 0.95 по t -распределению Стьюдента оценен доверительный интервал концентрационной константы экстракции кислоты из раствора 1.95 моль/л HNO_3 : K_{ex} 0.19±0.01. Основность реагента L сопоставима с основностью пенконазола, извлечение кислоты которым из растворов 1.95–2.95 моль/л HNO_3 происходит с образованием монотомов согласно уравнению (1) и характеризуется значением K_{ex} 0.33±0.1 (разбавитель – хлороформ + 15 об% n -октанола) [20]. Реагент L вследствие низкой основности при контакте с умеренно кислыми растворами полностью не протонируется. Так, отношение концентрации кислоты в органической фазе, извлечен-

ной реагентом, к исходной концентрации реагента $[\text{HNO}_3]_{\text{орг}}/[\text{L}]$ изменяется от 0 до 0.85 с ростом кислотности водной фазы от 0.1 до 4 моль/л HNO_3 (рис. 1, кривая 1). В ИК спектре экстрагируемого соединения кислоты, полученного при кислотности водного раствора 5 моль/л HNO_3 ($[\text{HNO}_3]_{\text{орг}}/[\text{L}] = 1.01$) и выделенного из экстракта после испарения разбавителя, полоса поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ сдвинута на 25 см^{-1} в низкочастотную область относительно ее положения в спектре реагента L (1572 см^{-1}). Следовательно, взаимодействие реагента с кислотой осуществляется через атом N^2 пиразольного цикла.

Время установления равновесия экстракции палладия(II) реагентом L из 1 и 4 М. растворов HNO_3 составляет 30 мин (рис. 2), что меньше, чем при экстракции палладия(II) из 1 М. раствора HNO_3 раствором пенконазола в хлороформе (50–60 мин) [20] и значительно меньше, чем при экстракции раствором дигептилсульфида в бензоле (более 12 ч) [21]. В неравновесных условиях палладий(II) быстрее извлекается реагентом L из более кислого раствора, что обусловлено, вероятно, увеличением концентрации акванитратных комплексов $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_{4-m}(\text{NO}_3)_m]^{2-m}$ ($m = 1, 2$) в водной фазе [21, 23], экстрагирующихся, возможно, быстрее аквакомплекса $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. Из азотнокислых растворов реагент L (хлороформ) извлекает палладий(II) в 2–3 раза быстрее, чем из солянокислых с аналогичной концентрацией кислоты (1 и 4 моль/л HCl) [22]. Более высокая скорость экстракции палладия(II) из азотнокислых растворов по сравнению с солянокислыми характерна для органических сульфидов [21, 24]. Далее экстракцию палладия(II) и ионов сопутствующих металлов изучали при времени контакта фаз 45 мин.

Палладий(II) с высокой эффективностью извлекается реагентом L из растворов 0.5–5 моль/л HNO_3 (рис. 1, кривая 2). Установлено, что 0.030 М. раствором реагента L из водных растворов с исходной концентрацией ионов металла c_{M} 0.010 моль/л в области концентраций 0.1–5 моль/л HNO_3 не экстрагируются Cu(II) , Ni(II) , Fe(III) и Al(III) , а Pr(III) не извлекается из растворов 2–4 моль/л HNO_3 , имитирующих кислотность рафинатов ПУРЕКС-процесса. Это позволяет с высокой селективностью отделять палладий(II) от данных сопутствующих элементов.

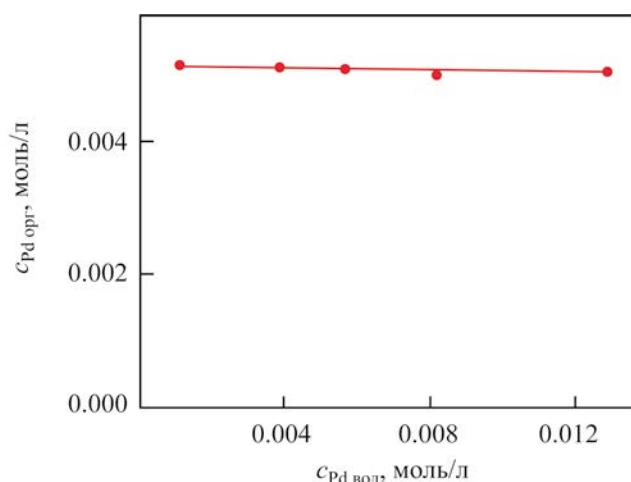


Рис. 3. Изотерма экстракции палладия(II) из растворов 2 моль/л HNO_3 раствором реагента L (c_L 0.0050 моль/л).

Увеличение концентрации NaNO_3 до 2 моль/л и NaNO_2 до 0.5 моль/л не оказывает заметного влияния на степень извлечения палладия(II) ($E_{Pd} > 99.9\%$) из раствора, содержащего 0.0050 моль/л Pd(II) и 2 моль/л HNO_3 , раствором 0.051 моль/л реагента L. Это дает возможность использовать экстрагент для эффективного извлечения палладия(II) из азотнокислых растворов с высоким солевым фоном, а также в присутствии радиолитической HNO_2 .

Изотерма экстракции палладия(II) из растворов 2 моль/л HNO_3 практически не имеет начального участка и сразу выходит на плато (рис. 3), что свидетельствует об очень высокой эффективности экстрагента. Сольватное число палладия(II), определенное методом насыщения органической фазы (рис. 4), равно 1 [$c_{Pd\text{ орг.}}:c_L = 1:(0.99-1.01)$]. Различие в стехиометрии экстракции определяет более высокую эффективность реагента L по сравнению с диалкилсульфидами [21] и производными 1,2,4-триазола – пенконазолом и тебуконазолом [20], извлекающих палладий(II) по координационному механизму с образованием экстрагируемых комплексных соединений типа $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\text{L}_2]$. Так, в сопоставимых условиях палладий(II) экстрагируется из 1 М. раствора HNO_3 пенконазолом (c_{Pd} 0.010 моль/л, c_L 0.020 моль/л, хлороформ) и реа-

гентом L (c_{Pd} 0.0052 моль/л, c_L 0.010 моль/л, хлороформ) с коэффициентами распределения 13.3 [20] и $\sim 10^4$ соответственно.

Экстрагируемое соединение палладия(II), выделенное из экстракта, насыщенного при кислотности водной фазы 2 моль/л HNO_3 , хорошо растворимо в хлороформе и ацетоне, мало растворимо в толуоле и этаноле и нерастворимо в гексане и воде. Элементный состав соединения соответствует формуле $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\text{L}$, что хорошо согласуется со значением сольватного числа. Электронный спектр раствора экстрагируемого соединения в хлороформе относительно растворителя не содержит разрешенных полос. В спектре, записанном относительно раствора реагента L в хлороформе соответствующей концентрации, присутствует широкая интенсивная полоса поглощения переноса заряда с максимумом при 288 нм (ϵ 6890) и широкая полоса поглощения низкой интенсивности в виде плеча с максимумом около 406 нм ($\epsilon \sim 600$). Полосу поглощения в видимой области спектра можно отнести к $d-d$ -переходам в ионе палладия(II), находящемся в поле лигандов плоскоквадратной геометрии. В спектрах растворов комплексных соединений палладия(II) с трибутилфосфиноксидом и трифенилфосфиноксидом типа $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\text{L}_2]$ в дихлорэтаноле полоса, соответствующая $d-d$ -переходам, находится около 400 нм [25].

В ИК спектре экстрагируемого соединения (вазелиновое масло), аналогично спектрам экстрагируемых нитратных комплексов палладия(II) с фосфиноксидами [25], дигептилсульфидом [21] и пенконазолом [20], присутствуют полосы поглощения колебаний связей монодентатно координированного нитрат-иона симметрии C_{2v} : очень интенсивные полосы при 1514 и 1263 cm^{-1} , относящиеся к $\nu_{as}(\text{NO}_2)$ и $\nu_s(\text{NO}_2)$ соответственно, полоса средней интенсивности при 964 cm^{-1} , относящаяся к $\nu(\text{NO})$, и полосы низкой интенсивности при 790 и 781 cm^{-1} , относящиеся к внеплоскостным деформационным колебаниям нитрат-иона. Смещение полос поглощения валентных колебаний связи $\text{C}=\text{N}$ в низкочастотную область на 14 cm^{-1} в спектре соединения относительно ее положения в спектре реагента L может указывать на координацию реагента к иону Pd(II) через атом N^2 пиразольного кольца. Отсутствие в ИК спектре экстраги-

руемого соединения полос поглощения валентных и деформационных колебаний связей координированной или ассоциированной посредством водородной связи воды, свидетельствует об отсутствии воды в соединении.

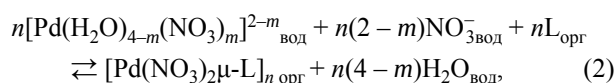
Изменения химических сдвигов сигналов ядер атомов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C экстрагируемого соединения по сравнению с положением соответствующих сигналов в спектрах реагента L аналогичны наблюдаемым в спектрах комплексного соединения $[\text{PdCl}_2\mu\text{-L}]_n$ ($n > 2$), образующегося при экстракции палладия(II) реагентом L из 1 М. раствора HCl [22]. В спектре ЯМР ^1H изучаемого соединения наблюдается смещение синглетных сигналов протонов метильных групп C^3CH_3 и C^5CH_3 на 0.37 м. д. в слабое поле и на 0.13 м. д. в сильное поле соответственно. Значительное дезэкранирование протонов группы C^3CH_3 , расположенной рядом с атомом N^2 , позволяет предположить участие этого гетероатома в образовании донорно-акцепторной связи с ионом палладия(II). В спектре ЯМР ^{13}C экстрагируемого соединения сигналы углеродных атомов гетероцикла C^5 и C^3 испытывают слабopольное смещение на 4.6 и 3.8 м. д. соответственно, а сигнал атома C^4 сдвинут в сильное поле на 3.1 м. д. Полученные данные подтверждают координацию реагента L через атом N^2 в соответствии с работой [22].

В спектре ЯМР ^1H экстрагируемого соединения наибольшее слабopольное смещение в ряду сигналов протонов гексилсульфанилметильного заместителя испытывают мультиплетные сигналы протонов метиленовых групп $1'\text{-CH}_2$ ($\Delta\delta = 0.37$ м. д.) и $3'\text{-CH}_2$ ($\Delta\delta = 0.27$ м. д.), соседних с атомом серы. В спектре ЯМР ^{13}C среди сигналов углеродных атомов тиоэфирного заместителя наибольшим изменением химсдвига характеризуются сигналы атомов $\text{C}^{1'}$ ($\Delta\delta = 5.7$ м. д.) и $\text{C}^{3'}$ ($\Delta\delta = 2.3$ м. д.), соседних с гетероатомом. Эти данные, согласно работе [22], указывают на координацию реагента через атом тиоэфирной серы.

Совокупность полученных спектральных данных позволяет утверждать, что экстрагируемое соединение является нейтральным нитратным комплексом палладия(II) с реагентом L, в котором нитрат-ионы координированы монодентатно, а координация реагента L к ионам металла осуществ-

ляется через электронодонорные атомы серы и азота N^2 . Как и хлорокомплекс $[\text{PdCl}_2\mu\text{-L}]_n$ ($n > 2$) [22], изучаемое соединение, вероятно, является полимерным (олигомерным) комплексом типа $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\mu\text{-L}]_n$ ($n > 2$) с реагентом L в качестве мостикового лиганда.

Экстракция палладия(II) из 2 М. растворов HNO_3 осуществляется нейтральной формой реагента L по координационному механизму и с учетом существования комплексных форм палладия(II) в водной фазе $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_{4-m}(\text{NO}_3)_m]^{2-m}$ ($m = 0, 1, 2$) [23] может быть описана уравнением (2).



где $n > 2$.

Высокая эффективность экстрагента позволяет полностью извлекать Pd(II) при небольшом стехиометрическом избытке реагента L за короткое время, что существенно для экстракции из кислых высокоактивных рафинатов ПУРЕКС процесса [1, 2], а также использовать реагент L для концентрирования палладия(II). Так, степень извлечения палладия(II) из 2 М. раствора HNO_3 , содержащего 0.0051 моль/л палладия(II), раствором 0.010 моль/л реагента L при времени контакта фаз 2 и 5 мин составляет 97.8 и $> 99.9\%$ соответственно. Десятикратное концентрирование с полным ($>99.9\%$) извлечением палладия(II) из данного азотнокислого раствора при объемном соотношении водной и органической фаз $\text{B}:\text{O} = 10:1$ и c_L 0.080 моль/л достигается при времени контакта фаз 10 мин.

Установлено, что для эффективной реэкстракции палладия(II) могут быть использованы слабoкислые (0.1–0.5 моль/л HNO_3) растворы тиомочевина. Из экстракта, содержащего 0.0051 моль/л палладия(II), при $\text{B}:\text{O} = 1:1$ и времени контакта фаз 15 мин раствором 0.8 моль/л тиомочевины (0.1 моль/л HNO_3) реэкстрагируется 95.5% палладия(II).

Таким образом, проведенные исследования показали, что 4-[(гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразол (разбавитель – хлороформ) является высокоэффективным экстрагентом палладия(II) из азотнокислых растворов, в том

числе из растворов с высоким солевым фоном и содержащих до 0.05 моль/л NaNO_2 . Экстракция палладия(II) из 2 М. растворов HNO_3 осуществляется нейтральной формой реагента L по координационному механизму с образованием экстрагируемого соединения типа $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\mu\text{-L}]_n$ ($n > 2$), в котором реагент координирован к ионам Pd(II) через донорные атомы S и N^2 . Возможность эффективной реэкстракции палладия(II) азотнокислым раствором тиомочевины позволяет использовать экстрагент многократно. Реагент L может найти применение для концентрирования и высокоселективного отделения палладия(II) от Fe(III), лантанидов(III), Al(III), Cu(II) и Ni(II) экстракцией из азотнокислых растворов переработки электронного лома, катализаторов и отработавшего ядерного топлива.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4-[(Гексилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пирозол (реагент L) синтезировали методом гетероциклизации 3-[(гексилсульфанил)метил]пентан-2,4-диона с помощью фенилгидразина в среде этанола при нагревании и очищали хроматографически [26]. Индивидуальность соединения подтверждали данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также электронной спектроскопии поглощения, которые соответствовали приведенным в литературе [22, 26]. Чистота соединения составляла не менее 95% по данным газожидкостной хроматографии и спектроскопии ЯМР. Растворы реагента L в хлороформе готовили по точным навескам.

В работе использовали растворители гексан и хлороформ квалификации ХЧ (АО «ЭКОС-1»); для приготовления водных растворов использовали следующие реактивы: раствор $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ч. (Завод химических компонентов «Экотек»), предварительно обработанный азотной кислотой для разрушения гидролизированных и полиядерных форм палладия(II) [27]; HNO_3 квалификации ХЧ (ООО Научно-производственная «Камская химическая компания»); $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ квалификации ХЧ (ЗАО «Уралхимресурс»); $\text{Pr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ квалификации ХЧ (Новосибирский завод редких металлов); $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ квалификации ЧДА (Донецкий завод химреактивов); $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ квалификации ЧДА (АО ЛенРеактив); $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ квали-

фикации ЧДА (АО Уральский завод химических реактивов); NaNO_3 квалификации ЧДА (ООО «ХлоренХима»); NaNO_2 квалификации ЧДА (ОАО «Азот», Березники); тиомочевину (99%, Китай). В работе использовали свежеприготовленные азотнокислые растворы палладия(II).

Спектрофотометрические исследования и определение концентрации Pd(II) проводили на спектрофотометре Specord M40. ИК спектры соединений регистрировали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu) в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ (тонкая пленка или вазелиновое масло). Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker Avance-III [500.13 (^1H), 125.76 МГц (^{13}C)], растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Концентрацию Pd(II) в азотнокислых растворах определяли спектрофотометрическим методом с хлоридом олова(II) [28], в экстрагируемом соединении и тиомочевинном реэкстракте – аналогично после перевода навески соединения и аликвоты реэкстракта в солянокислые растворы известным способом [28]. Концентрацию Fe(III), Al(III), Pr(III), Cu(II) и Ni(II) в водных растворах определяли комплексонометрическими методами аналогично [20, 22]. Концентрацию ионов металлов в органической фазе рассчитывали по разности концентраций в водной фазе до и после экстракции. Концентрацию азотной кислоты в экстракте при изучении ее экстракции определяли методом двухфазного титрования [20]. Концентрацию кислоты $[\text{HNO}_3]_{\text{орг}}$ экстрагированной реагентом L, рассчитывали по разности концентраций кислоты в экстракте и извлеченной разбавителем в отсутствие экстрагента.

Экстракцию ионов металлов и азотной кислоты и реэкстракцию палладия(II) осуществляли в делительных воронках при температуре $19 \pm 1^\circ\text{C}$, В:О = 1:1 и интенсивном перемешивании, разбавитель – хлороформ. Время расслоения фаз составляло 30–60 с. Экстракцию азотной кислоты проводили при времени контакта фаз 10 мин, достаточном для установления экстракционного равновесия.

Экстрагируемое соединение палладия(II) $[\text{Pd}(\text{NO}_3)_2\mu\text{-L}]_n$ ($n > 2$) получали в условиях насыщения органической фазы. Раствор 0.060 моль/л реагента L в хлороформе перемешивали с 0.010 М.

раствором палладия(II) в 2 моль/л HNO_3 при $\text{B}:\text{O} = 8:1$ в течение 45 мин. Из насыщенного экстракта соединение высаживали и промывали гексаном, затем сушили на воздухе. Порошок светло-желтого цвета, начинает разлагаться при нагревании до 128°C . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 т (3H, $8'$ - CH_3 , 3J 6.9), 1.10–1.50 м (6H, $5', 6', 7'$ - CH_2), 1.72–1.92 м (2H, $4'$ - CH_2), 2.14 с (3H, C^5CH_3), 2.68 с (3H, C^3CH_3), 2.64–2.88 м (2H, $3'$ - CH_2), 3.70–4.20 м (2H, $1'$ - CH_2), 7.40–7.80 м (5H, $2'', 3'', 4'', 5'', 6''$ -CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 11.5 (C^5CH_3), 12.4 (C^3CH_3), 14.0 ($\text{C}^{8'}$), 22.4 ($\text{C}^{7'}$), 27.2 ($\text{C}^{4'}$), 28.4 ($\text{C}^{5'}$), 30.9 ($\text{C}^{1'}$), 31.2 ($\text{C}^{6'}$), 34.3 ($\text{C}^{3'}$), 111.5 ($\text{C}^{4''}$), 128.6 ($\text{C}^{2'', 6''}$), 131.0 ($\text{C}^{4''}$), 129.9 ($\text{C}^{3'', 5''}$), 137.4 ($\text{C}^{1''}$), 143.9 ($\text{C}^{5''}$), 151.7 ($\text{C}^{3''}$). Найдено, %: C 40.09; H 5.17; N 9.63; Pd 19.79; S 6.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{PdS}$. Вычислено, %: C 40.57; H 4.92; N 10.51; Pd 19.97; S 6.02.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анпилогова Галина Рудольфовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6541-3285>

Баева Лариса Асхатовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4475-8556>

Нугуманов Радик Маратович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8649-2680>

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН и Региональному центру коллективного пользования «Агидель» за предоставленную возможность проведения элементного анализа и регистрации ИК и ЯМР спектров соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (темы № 123011300044-5 и № 122031400274-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ruhela R., Singh A.K., Tomar B.S., Hubli R.C. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 46. P. 24344. doi 10.1039/C4RA0202024C
2. Татарчук В.В., Дружинина И.А., Корда Т.М., Ренард Э.В., Торгов В.Г. // Химия в интересах устойчивого развития. 2003. Т. 11. № 3. С. 559; Tatarchuk V.V., Druzhinina I.A., Korda T.M., Renard E.V., Torgov V.G. // Chem. Sustain. Dev. 2003. Vol. 11. N 3. P. 547.
3. Tateno H., Park K.C., Tsukahara T. // Chem. Lett. 2018. Vol. 47. N 3. P. 318. doi 10.1246/cl.171035
4. Cowley A. // PGM Market Report May 2022. Johnson Matthey PLC, 2022. 60 p.
5. Kolarik Z. // Platinum Metals Rev. 2005. Vol. 49. N 2. P. 79. doi 1595/147106705X35263
6. Mastretta R., Poirot R., Bourgeois D., Meyer D. // Solv. Extr. Ion Exch. 2019. Vol. 37. N 2. P. 140. doi 10.1080/07366299.2019.1630073
7. Mowafy E.A., Mohamed D., Alshammari A. // Sep. Sci. Technol. 2015. Vol. 50. N 15. P. 2352. doi 10.1080/01496395.2015.1056359
8. Huang H., Huang C., Wu Y., Ding S., Liu N., Su D., Lv T. // Hydrometallurgy. 2015. Vol. 156. P. 6. doi 10.1016/j.hydromet.2015.05.002
9. Mowafy E.A., Mohamed D. // Orient. J. Chem. 2017. Vol. 33. N 5. P. 2377. doi 10.13005/ojc/330530
10. Торгов В.Г., Ткачев С.В., Ус Т.В. // ЖХХ. 2019. Т. 64. № 4. С. 438. doi 10.1134/S0044457X19040196; Torgov V.G., Tkachev S.V., Us T.V. // Russ. J. Inorg. Chem. 2019. Vol. 64. N 4. P. 543. doi 10.1134/S0036023619040193
11. Song L., Wang X., Li L., Wang Z., Xu H., He L., Li Q., Ding S. // Hydrometallurgy. 2022. Vol. 211. Article ID 105888. doi 10.1016/j.hydromet.2022.105888
12. Xiao Q., Song L., Wang X., Xu H., He L., Li Q., Ding S. // Sep. Purif. Technol. 2022. Vol. 280. Article ID 119805. doi 10.1016/j.seppur.2021.119805
13. Ruhela R., Sharma J.N., Tomar B.S., Murali M.S., Hubli R.C., Suri A.K. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 30. P. 3929. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.099
14. Ruhela R., Tomar B.S., Sharma J.N., Seshagiri T.K., Adya V.C., Hubli R.C., Suri A.K. // Sep. Sci. Technol. 2013. Vol. 48. N 7. P. 1049. doi 10.1080/01496395.2012.724140
15. Torgov V., Kostin G., Korda T., Stoyanov E., Kalchenko V., Drapailo A., Kasyan O., Wipff G., Varnek A. // Solv. Extr. Ion Exch. 2005. Vol. 23. N 6. P. 781. doi 10.1080/07366290500294970
16. Gandhi M.R., Yamada M., Haga K., Shibayama A. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article ID 8709. doi 10.1038/s41598-017-09053-z
17. Nowier H.G. // Arab J. Nucl. Sci. Appl. 2014. Vol. 47. N 1. P. 53.

18. Turanov A.N., Karandashev V.K., Proshin A.N. // *Solv. Extr. Ion Exch.* 2008. Vol. 26. N 4. P. 360. doi 10.1080/07366290802182865
19. Туранов А.Н., Карандашев В.К., Прошин А.Н. // *ЖНХ.* 2009. Т. 54. № 11. С. 1930; Turanov A.N., Karandashev V.K., Proshin A.N. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2009. Vol. 54. N 11. P. 1849. doi 10.1134/S0036023609110278
20. Анпилогова Г.Р., Хисамутдинов Р.А., Голубятникова Л.Г., Муринов Ю.И. // *ЖОХ.* 2017. Т. 87. Вып. 1. С. 138; Anpilogova G.R., Khisamutdinov R.A., Golubyatnikova L.G., Murinov Yu.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. Vol. 87. N 1. P. 132. doi 10.1134/S1070363217010212
21. Шмидт В.С., Шорохов Н.А., Никитин С.Д. // *ЖНХ.* 1986. Т. 31. № 4. С. 998.
22. Анпилогова Г.Р., Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Муринов Ю.И. // *ЖНХ.* 2020. Т. 65. № 1. С. 104; Anpilogova G.R., Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Murinov Yu.I. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2020. Vol. 65. N 1. P. 106. doi 10.1134/S0036023620010027
23. Fujii T., Egusa S., Uehara A., Kirishima A., Yamagishi I., Morita Y., Yamana H. // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2011. Vol. 290. N 2. P. 475. doi 10.1007/s10967-011-1284-7
24. Татарчук В.В., Дружинина И.А., Корда Т.М., Торгов В.Г. // *ЖНХ.* 2002. Т. 47. № 12. С. 2082; Tatarchuk V.V., Druzhinina I.A., Korda T.M., Torgov V.G. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2002. Vol. 47. N. 12. P. 1917.
25. Шорохов Н.А., Шмидт В.С. // *ЖНХ.* 1983. Т. 28. № 5. С. 1240.
26. Баева Л.А., Нугуманов Р.М., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К. // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 3. С. 439; Baeva L.A., Nugumanov R.M., Fatykhov A.A., Lyapina N.K. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. N 3. P. 444. doi 10.1134/S1070428018030120
27. Анпилогова Г.Р., Кондратьева Е.В., Афзалетдинова Н.Г., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И. // *ЖНХ.* 1996. Т. 41. № 3. С. 447; Anpilogova G.R., Kondrat'eva E.V., Afzaletdinova N.G., Khisamutdinov R.A., Murinov Yu.I. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 1996. Vol. 41. N. 3. P. 429.
28. Гинзбург С.И., Езерская Н.А., Прокофьева И.В., Федоренко Н.В., Шленская В.И., Бельский Н.К. *Аналитическая химия платиновых металлов.* М.: Наука, 1972. 616 с.

Extraction Properties of 4-[(Hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole in the Palladium(II) Recovery from Nitric Acid Solutions

G. R. Anpilogova^{a,*}, L. A. Baeva^a, and R. M. Nugumanov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: hisam@anrb.ru

Received March 10, 2023; revised March 21, 2023; accepted March 28, 2023

Palladium(II) extraction from nitric acid solutions with a complex-forming reagent, 4-[(hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole, was studied using chloroform as a diluent. The reagent extracts Pd(II) with high efficiency from 0.5–5 M. HNO₃ solutions. It has been established that palladium(II) is extracted from 2 M. HNO₃ solutions by a coordination mechanism with the formation of the extracted compound [Pd(NO₃)₂μ-L]_n (n > 2). Palladium(II) is quantitatively stripped with a nitric acid solution of thiourea. The reagent is promising for the concentration of Pd(II) from nitric acid solutions and its highly selective separation from Fe(III), lanthanides(III), Al(III), Cu(II), and Ni(II).

Keywords: extraction, palladium(II), nitric acid, 4-[(hexylsulfanyl)methyl]-3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazole

СТРУКТУРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЯБЛОЧНОГО ПЕКТИНА С ИМИДАЗОЛОМ И МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ L-ГИСТИДИНА

© 2023 г. Р. Х. Мударисова^{1,*}, О. С. Куковинец², С. В. Колесов¹

¹ Уфимский институт химии Уфимского исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

² Уфимский университет науки и технологий, Уфа, 450014 Россия
*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Поступило в редакцию 22 февраля 2023 г.
После доработки 4 апреля 2023 г.
Принято к печати 21 апреля 2023 г.

Спектральными методами проведено термодинамическое и структурное исследование комплексообразования яблочного пектина со структурными аналогами гистидина: имидазолом и его метиловым эфиром. Определены состав, константы устойчивости комплексов и стандартные термодинамические характеристики (ΔH° , ΔG° , ΔS°) процесса комплексообразования. Показан определяющий вклад имидазольного фрагмента аминокислоты в устойчивость комплекса пектин–гистидин. Этерификация карбоксильной группы гистидина, переводение его в метиловый эфир, оказывает несущественное влияние на эффективность комплексообразования с пектином, приводя лишь к небольшому усилению связывания.

Ключевые слова: яблочный пектин, этерификация аминокислоты, комплексообразование, константы устойчивости

DOI: 10.31857/S0044460X23050128, **EDN:** DCNJOX

Ароматические аминокислоты и их производные играют важную роль в химических и биохимических процессах, проходящих в живых клетках, и входят структурным фрагментом в состав множества фармацевтических препаратов [1–5]. Однако ароматические аминокислоты в составе фармацевтических композиций химически неустойчивы и разрушаются под действием света и влаги, а также сильно агрегируют [1, 2]. В последнее время для стабилизации и предотвращения агрегирования аминокислот предлагается использовать полисахариды [6–10], комплексообразование с которыми может повысить стабильность и биологическую активность полученных продуктов. Выбор полисахаридов неслучаен. Это связано с их биосовместимостью, биоразлагаемостью,

разнообразной собственной биологической активностью и нетоксичностью, а также с широкими возможностями их химической модификации и наличием сравнительно простых методов получения разнообразных лекарственных форм на их основе в виде растворов, гелей, пленок, мембран, биоконструкционных материалов, нано- и микро-частиц [11–19].

Среди полисахаридов важное место отводится пектинам, которые обладают разнообразной биологической активностью и широко используются для создания новых высокоэффективных препаратов с низкой токсичностью, иммуномодулирующим, антибактериальным, гепатопротекторным действием [20–27]. Из широкого круга ароматических аминокислот можно выделить гистидин

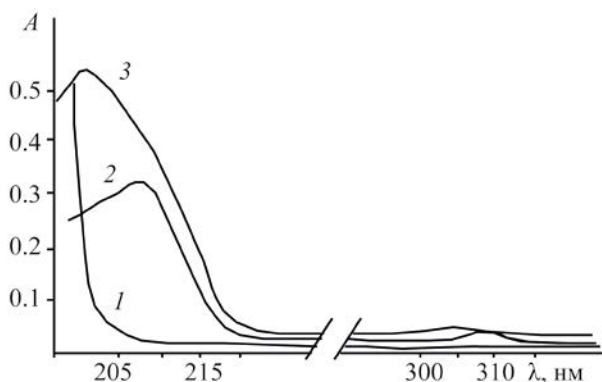


Рис. 1. Электронные спектры поглощения водных растворов пектина (1), Im (2), комплекса пектин–Im (3). $c \cdot 10^{-4}$ моль/л, pH 7.0, 298 K, l 1 см, растворитель – вода.

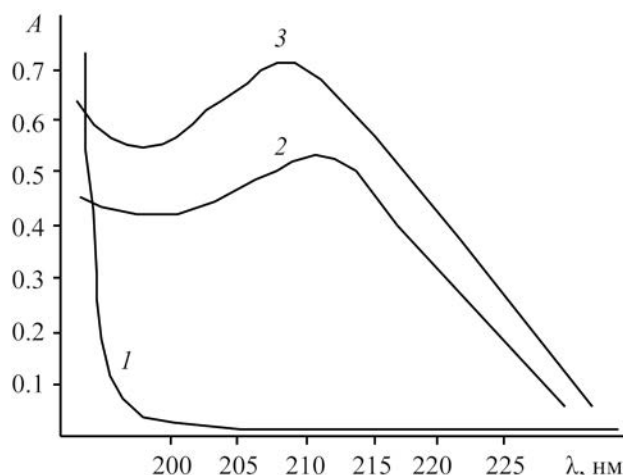


Рис. 2. Электронные спектры поглощения водных растворов пектина (1), HisOMe (2), комплекса пектин–HisOMe (3). $c \cdot 10^{-4}$ моль/л, pH 7, 298 K, l 1 см, растворитель – вода.

(His), который входит в состав активных центров многих ферментов и является предшественником биогенного амина – гистамина. Ранее модификацией яблочного пектина гистидином нами были получены комплексы с более высокой устойчивостью по сравнению с комплексами пектина с рядом других ароматических аминокислот, в частности, с фенилаланином (Phe) и триптофаном (Trp), что может быть обусловлено различным вкладом функциональных групп модифицирующего агента в данный параметр [6, 7]. Анализируя константы связывания пектина, модифицированного ароматическими аминокислотами различного строения следует отметить, что комплекс пектин–His стабильнее чем пектин–Trp в 1.5–4.3 раз и в 22–69 раз более устойчивый чем пектин–Phe в зависимости от температуры процесса. Очевидно, присутствие различных по своему характеру функциональных групп в боковой цепи аминокислот обуславливает изменение эффективного заряда на атоме азота аминокислоты, что приводит к перераспределению электронной плотности на данном атоме и отражается на устойчивости образующихся комплексов. Поэтому для понимания механизма взаимодействия пектина с His представляется важным определение вклада функциональных групп модификатора в устойчивость образующегося полимерного комплекса и оценить влияние структурных фраг-

ментов аминокислоты на характер комплексообразования и термодинамику данного процесса. Для выяснения роли гетероциклического фрагмента His выбран имидазол (Im), основные свойства аминокислоты в алифатической части His усилены переводением карбоксильной группы в метиловый эфир (HisOMe).

Целью данной работы является изучение комплексообразования имидазола и метилового эфира гистидина с яблочным пектином и выявление влияния структуры комплексообразователя и полимерной матрицы на эффективность их взаимодействия.

Взаимодействие пектина с модифицирующим агентом изучалось методами УФ, ИК, ^{13}C ЯМР спектроскопии, поляриметрии и элементного анализа. Были исследованы спектры поглощения модифицирующего агента и смесей модифицирующего агента с пектином в водных растворах при ионной силе 0.1. В УФ спектре Im присутствуют две полосы поглощения (рис. 1). Одна из них при 207 нм относится к π – π^* -переходам 6-электронной системы ядра, вторая при 310 нм относится к n – π^* -переходу электронов неподеленной пары атома азота и имеет невысокую интенсивность. Добавление пектина к водным растворам Im приводит к гиперхромному эффекту и коротковолновому сдвигу обеих полос поглощения Im. В

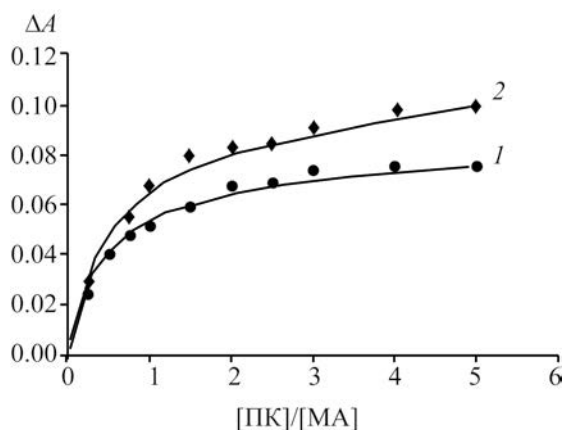


Рис. 3. Кривые насыщения смеси Im и пектина (1) и смеси HisOMe и пектина (2). с 10^{-4} моль/л, pH 7, 298 К, l 1 см, растворитель – вода.

УФ спектре HisOMe имеется одна интенсивная полоса поглощения при 211 нм, которая относится к $n-\pi^*$ -переходу 6-электронной системы ядра (рис. 2). При добавлении пектина к водному раствору HisOMe интенсивность полосы поглощения HisOMe заметно возрастает, а максимум поглощения сдвигается в коротковолновую область до 209 нм. Увеличение интенсивности и сдвиг максимума поглощения в системах пектин–модифицирующий агент вызвано образованием комплексных соединений [28].

Для определения состава комплексов пектин–модифицирующий агент использовали метод молярных отношений [29]. На рис. 3 представлены

характерные кривые, полученные методом молярных отношений для систем пектин-модифицирующего агента из которых следует, что состав комплексов составляет 1:1, который подтвержден данными элементного анализа, представленными в экспериментальной части.

Формирование комплексов пектин-модифицирующего агента подтверждают данные ИК и ЯМР ^{13}C спектроскопии. При взаимодействии пектина с Im в спектре ЯМР ^{13}C происходит сдвиг сигналов всех атомов углерода имидазольного кольца. Наиболее значительное смещение на 0.1 м. д. можно отметить для атомов углерода C^4 и C^5 (табл. 1). В спектре ЯМР ^{13}C смеси пектина и HisOMe наиболее значительное смещение на 2.19 м. д. можно отметить для атома углерода C^5 , непосредственно связанного с азотом кольца в положении 3 (табл. 1). Таким образом, в спектрах ЯМР ^{13}C комплексов пектин–модифицирующий агент в результате происходящего между ними взаимодействия химические сдвиги сигналов атомов углерода имидазольного кольца, а также сигнала атома углерода карбонильной группы HisOMe существенно отличаются от их стандартных значений в спектрах исходных модифицирующих агентов. Эти изменения указывают на участие пиррольного атома азота модифицирующего агента в комплексообразовании с пектином.

Образование комплексов также подтверждается сравнением ИК спектров исходных веществ и полученных соединений. В спектре комплекса

Таблица 1. Значения химических сдвигов ^{13}C CH_n -групп индивидуальных веществ и их комплексов

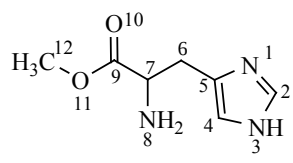
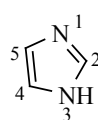
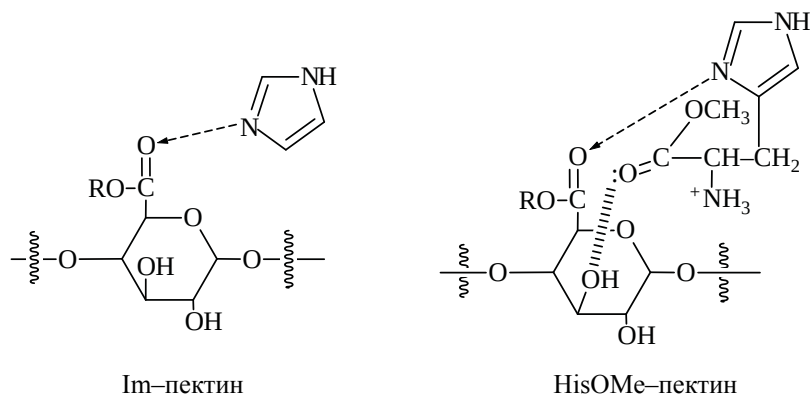
Атом						
	HisOMe	пектин–HisOMe	$\Delta\delta$, м. д.	Im	пектин–Im	$\Delta\delta$, м. д.
C^2	135.88	135.18	–0.70	135.92	135.84	0.08
C^4	117.13	117.56	0.43	122.67	121.57	0.10
C^5	130.79	128.60	–2.19	122.67	121.57	0.10
C^6	27.91	26.41	–1.50	–	–	–
C^7	54.42	53.79	–0.63	–	–	–
C^9	171.59	170.16	–1.43	–	–	–
C^{12}	53.02	52.46	–0.56	–	–	–

Схема 1.

R = H, CH₃.

пектин–Im наблюдается сглаживание и смещение максимумов полосы поглощения $\nu(\text{OH})$ пектина с 3314 до 3267 см^{-1} , колебания полосы поглощения $\nu(\text{C–O–C})$ пиранозного кольца гликозида сдвигаются на 5–8 см^{-1} в высокочастотную область. Происходит уменьшение интенсивности и значительное смещение максимума полосы поглощения $\nu(\text{C=O})$ пектина на 21 см^{-1} в область больших длин волн. Также следует отметить изменение контура и сдвиг полосы поглощения $\nu(\text{N=CH})$ с 1576 до 1602 см^{-1} , что свидетельствует о донорно-акцепторном взаимодействии пиридинового атома азота с карбонильной группой пектина. Кроме того, сдвиг полосы поглощения $\nu(\text{NH})$ в низкочастотную область на 26 см^{-1} с максимумом 3149 см^{-1} также говорит о том, что взаимодействие Im с пектином осуществляется за счет неподеленной пары атома азота имидазольного кольца и карбонильной группы биополимера. Согласно спектральным данным, предполагаемая структура комплекса пектин–Im представлена на схеме 1.

В ИК спектре комплекса пектин–HisOMe наблюдается сильное уширение и смещение максимумов полосы поглощения $\nu(\text{OH})$ пектина с 3314 до 3361 см^{-1} , колебания полосы поглощения $\nu(\text{C–O–C})$ пиранозного кольца гликозида сдвигаются на 6–10 см^{-1} в высокочастотную область. Также следует отметить изменение контура и положения полосы поглощения валентных колебаний имидазольного кольца в области 3061–3067 см^{-1} , тогда как деформационные колебания дан-

ной связи смещаются к 1616 см^{-1} по сравнению с 1601 см^{-1} для чистого HisOMe. Нельзя исключить и дополнительное связывание кислородсодержащих групп пектина с карбонильной функцией HisOMe, что подтверждается уменьшением интенсивности и значительным сдвигом полосы поглощения $\nu(\text{C=O})$ HisOMe с 1769 до 1733 см^{-1} . Следовательно, помимо взаимодействия карбонильной группы пектина с атомом азота имидазольного кольца имеет место связывание карбоксильной группы HisOMe с гидроксильными группами пектина. Об этом же свидетельствуют и изменения химического сдвига для атома C⁹ на 1.43 м. д. в сильное поле в спектре ЯМР ¹³C комплекса. Предполагаемая структура комплекса пектин–HisOMe показана на схеме 1.

Константы устойчивости и термодинамические параметры комплексообразования приведены в табл. 2, из которой следует, что устойчивость систем пектин–His, пектин–Im и пектин–HisOMe находится примерно на одном уровне. Это может свидетельствовать об определяющем вкладе имидазольного фрагмента гистидина в устойчивость полимерного комплекса пектин–His. Метильный заместитель в HisOMe оказывает незначительное влияние на эффективность комплексообразования с пектином, приводя к небольшому усилению связывания. Знак и величина термодинамических параметров, связанных с различными индивидуальными видами взаимодействий в процессах ассоциации с биополимерами, были охарактери-

Таблица 2. Константы устойчивости и термодинамические характеристики комплексов

Образец	T, К	$\beta_k \times 10^{-3}$, л/моль	ΔH° , кДж/моль	ΔS° , Дж/(моль·К)	ΔG° , кДж/моль
Пектин–Im	273	13.0±2.0	–10.5±1.0	40.5±2.0	–22.4±1.0
	298	10.0±1.0			
	313	6.1±1.0			
Пектин–His	273	13.3±2.0	–13.7±1.0	30.6±1.5	–22.7±1.0
	298	11.0±1.5			
	313	6.9±1.5			
Пектин–HisOMe	273	20.0±2.0	–19.8±1.0	11.9±1.0	–23.3±1.0
	298	14.0±1.0			
	313	7.6±1.0			

зованы в работе [30]. Положительное значение ΔS часто считается свидетельством гидрофобного взаимодействия. Взаимодействие через водородные связи между молекулами характеризуется отрицательными значениями ΔS и ΔH , а электростатическое взаимодействие – положительным значением ΔS . Процессы комплексообразования пектина с модифицирующим агентом характеризуются отрицательными значениями энтальпии и положительными значениями энтропии, т. е. связывание пектина с модификаторами энтальпийно-энтропийно благоприятно ($\Delta H^\circ < 0$, $\Delta S^\circ > 0$, табл. 2). Видимо, при комплексообразовании пектина с модифицирующими агентами основной вклад вносят не только электростатические силы и водородные связи, но и гидрофобные взаимодействия. Отрицательные значения изменения энергии Гиббса свидетельствуют о самопроизвольной реакции комплексообразования между модифицирующим агентом и пектином.

Таким образом, доказано образование межмолекулярных комплексов яблочного пектина с имидазолом и метиловым эфиром гистидина. Определены термодинамические характеристики комплексообразования, которые позволяют оценить стабилизирующее действие модифицирующих агентов. Были выявлены следующие особенности влияния строения и свойств модификаторов на комплексообразование с пектином. Во-первых, присутствие имидазольного фрагмента в молекулах модифицирующего агента является благоприятным для связывания с пектином и определяется ее участием в образовании донор-

но-акцепторной связи с карбонильной группой полисахарида. Во-вторых, присутствие аминокислотной группы в молекуле HisOMe и His обуславливает повышение экзотермичности взаимодействия и устойчивости полимерных комплексов. Кроме того, метильный заместитель в молекуле HisOMe повышает донорную способность карбонильной группы, что также приводит к повышению устойчивости комплексного соединения. Выявленные закономерности влияния строения модифицирующих агентов на комплексообразование дают возможность прогнозировать устойчивость комплексов. Поскольку от устойчивости полимерных комплексов, используемых в качестве носителей лекарственных соединений, зависит их транспорт и распределение в организме, влияние сопряжения пектина с аминокислотами необходимо учитывать при целенаправленном конструировании разнообразных лекарственных форм. Так, большие константы устойчивости комплекса пектин–His по сравнению с такими системами как пектин–Trp и пектин–Phe позволяют предполагать повышение пролонгированности действия при прохождении через ЖКТ. В то же время, образование мягких комплексов пектин–Trp и пектин–Phe также важно при создании лекарственных полимерсодержащих препаратов, если необходимо более быстрое высвобождение действующего компонента из комплексного соединения. Дальнейшее изучение поведения полученных комплексов в условиях приближенных к живому организму позволят более детально понять скорость десорбции аминокислоты и возможность управления этими процессами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В экспериментах использовали пектин товарной марки Unipectine XPP 240 с молекулярной массой 26000 Да, степенью метоксилирования 66%, влажностью 2.3% и содержанием свободных карбоксильных групп 7.7%. Определение степени метоксилирования, влажности и содержания свободных карбоксильных групп пектина проводили по методике [31]. Определение степени метоксилирования пектина проводили следующим образом: к 0.1 г пектина прибавляли 10 мл дистиллированной воды, затем прибавляли 1 каплю индикатора Хинтона (желтый раствор). Титровали раствором NaOH (0.1 н.) до красного окрашивания. Учитывали объем (V_1), израсходованного раствора NaOH, затем к пробе добавляли 1 мл раствора NaOH (0.5 н.) и оставляли на 2 ч. После этого прибавляли 1 мл раствора HCl (0.5 н.) и вновь оттитровывали раствором NaOH. Учитывали объем (V_2), пошедший на титрование. Степень метоксилирования в процентах вычисляли по формуле (1).

$$\Xi = \frac{V_2}{V_1 + V_2} \times 100\%. \quad (1)$$

Влажность пектина определяли следующим образом: 1.0 г пектина сушили при 80–85°C в вакуумном сушильном шкафу до достижения постоянной массы. Расчет производили по формуле (2).

$$B = \frac{P - P_1}{P_2} \times 100\%, \quad (2)$$

где B – влажность, %; P – масса влажного образца, г; P_1 – масса высушенного образца, г.

Содержание свободных карбоксильных групп пектина определяли следующим образом: к 1.0 г пектина, смоченного спиртом (во избежание комкования), прибавляли 100 мл дистиллированной воды, нагретой до 40°C, при перемешивании. Растворяли в течение 2 ч и оттитровывали 0.1 н. NaOH с фенолфталеином до слабо-розовой окраски. Содержание свободных карбоксильных групп COOH (K_c) вычисляли по формуле (3).

$$K_c = \frac{V(\text{NaOH})}{m} \times 0.45\%, \quad (3)$$

где $V(\text{NaOH})$ – объем 0.1 н. NaOH, израсходованный на титрование, мл (1 мл NaOH соответствует 0.0045 г карбоксильных групп); m – масса навески образца, г.

His, HisOMe, Im марки ХЧ использовали без дополнительной очистки и сушили в вакуумном шкафу перед взятием навесок до постоянной массы при 343 К. Спектры ЯМР ^{13}C растворов образцов в D_2O регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz. ИК спектры записывали на спектрометре Shimadzu IR-Prestige-21 (700–3600 cm^{-1} , вазелиновое масло). Величину удельного вращения измеряли на поляриметре PerkinElmer (модель 141). УФ спектры водных растворов соединений снимали в кварцевых кюветах толщиной 1 см на спектрофотометре UV-VIS SPECORD M-40. Кислотность растворов контролировали на pH-метре АНИОН 4100. Необходимую кислотность раствора создавали растворами HCl и NaOH. Состав образующихся соединений при взаимодействии пектин с модифицирующим агентом определяли спектрофотометрическим методом мольных отношений [29]. Молярные отношения пектин–модифицирующий агент варьировали от 50:1 до 1:20. В сериях растворов с постоянной концентрацией модифицирующего агента, равной 1×10^{-4} моль/л, концентрацию пектина изменяли от 1×10^{-5} до 1×10^{-3} моль/л. Ионную силу поддерживали постоянной, равной 0.1 моль/л (NaCl, ХЧ).

По методу мольных отношений [29] спектральные изменения для раствора пектин–модифицирующий агент описываются уравнением (4).

$$\frac{[\text{MA}]_0}{A - A_0} = \left(\frac{1}{\epsilon - \epsilon_0} + \frac{1}{(\epsilon - \epsilon_0)\beta_k[\text{ПК}]}, \right) \quad (4)$$

где A и A_0 – оптические плотности растворов в присутствии и в отсутствие пектина; $[\text{MA}]_0$ – начальная концентрация соответствующего модификатора; ϵ и ϵ_0 – молярные экстинкции соответствующего состава; β_k – константа устойчивости; $[\text{ПК}]$ – концентрация пектина.

Из графика зависимости $[\text{MA}]_0/(A - A_0)$ от $1/[\text{ПК}]$ по тангенсу угла наклона находили константу устойчивости комплексов.

Тепловые эффекты реакции образования комплексов были вычислены по уравнению Вант-Гоффа в интегральной форме (5) [29].

$$\Delta H^\circ = 4.575(\lg \beta_K^2 / \beta_K^1) / (1/T_1 - 1/T_2). \quad (5)$$

Изменение энтропии вычислено по формуле (6).

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta G) / T, \Delta G = -RT \ln \beta_K, \quad (6)$$

где ΔH – тепловой эффект реакции, ΔS – энтропия реакции, ΔG – изменение свободной энергии, T – средняя температура, β_K – константа устойчивости.

Общая методика получения комплекса пектинам-модифицирующего агента. Пектин в количестве 5.5 осново-ммоль растворяли в 20 мл воды. Модифицирующий агент (5.5 ммоль) растворяли в 20 мл воды и доводили pH до 7.0. Количество исходных веществ брали исходя из полученных спектрофотометрических данных по составу образующегося комплекса, определенных методом мольных отношений, которые составили 1:1. К раствору пектина при интенсивном перемешивании прибавляли раствор модифицирующего агента при комнатной температуре. Реакцию проводили в течение 3 ч для осуществления полноты реакции. По окончании реакции продукт выделяли осаждением этиловым спиртом, переосаждали снова из воды в спирт, осадок отделяли и промывали 3 раза спиртом, затем диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Установлено, что выход комплекса пектин–His через 1 ч составил 79.3%, 2 ч – 84.9%, 3 ч – 85.6%, 4 ч – 85.4%. Выход комплекса пектин–HisOMe составил через 1 ч – 80.0%, 2 ч – 81.4%, 3 ч – 83.2%, 4 ч – 83.1%. Выход комплекса пектин–Im составил через 1 ч – 86.50%, 2 ч – 90.84%, 3 ч – 93.1%, 4 ч – 93.1%. Полученные комплексы анализировали на содержание углерода, водорода и азота на анализаторе марки EUKO EA-3000.

Пектин–His. Выход 85.6%, $\alpha_D^{20}(\text{H}_2\text{O})$ 99. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3127–3560 (OH), 1635 (C=O, COO⁻), 1148–1018 (C–O, C–C), 1593–1568 (N=CH), 1085 (N–H). УФ спектр, λ_{max} , нм: 206. Найдено, %: C 42.83; H 5.23; N 11.25. Вычислено, %: C 44.38; H 5.33; N 11.40.

Пектин–HisOMe. Выход 83.2%. $\alpha_D^{20}(\text{H}_2\text{O})$ 115. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3000–3750 (OH), 1733 (C=O, COO⁻), 1146–1018 (C–O, C–C), 1616 (N=CH), 1078 (N–H). УФ спектр, λ_{max} , нм: 209. Найдено, %: C 45.57; H 5.59; N 11.32. Вычислено, %: C 45.22; H 5.51; N 12.17.

Пектин–Im. Выход 93.1%, $\alpha_D^{20}(\text{H}_2\text{O})$ 151. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3267 (OH), 3143 (N–H), 1751 (C=O), 1141–1019 (C–O, C–C), 1640 (N=CH). УФ спектр, λ_{max} , нм: 203. Найдено, %: C 42.46; H 5.39; N 12.08. Вычислено, %: C 42.93; H 4.92; N 11.48.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мударисова Роза Ханифовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-3124>

Колесов Сергей Викторович ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5790-3452>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2022–2024 г. г., а также государственного задания «Развитие фундаментальных основ управления структурой полимеров и кинетикой процесса в каталитической полимеризации, направленной модификации синтетических и биогенных полимеров и получение полимерных систем для биомедицинских приложений» (№ 1021062311391-0-1.4.4) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23050128 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Якубке Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки. Москва.: Мир, 1985. 82 с.
2. Хазова О.А. Аминокислоты. Москва.: Предтеча, 2010. 64 с.
3. Fürst P., Stehle P. // J. Nutr. 2004. Vol. 134. P. 1558. doi 10.1093/jn/134.6.1558S

4. Almeida M.C., Resende D.I.S.P., da Costa P.M., Pinto M.M.M., Sousa E. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 209. P. 112945. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112945
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Харьков: Торсинг, 1997. Т. 2. 590 с.
6. Мударисова Р.Х., Куковинец О.С., Колесов С.В., Новоселов И.В. // ЖФХ. 2021. Т. 95. № 9. С. 1379; Mudarisova R.Kh., Kukovinets O.S., Kolesov S.V., Novoselov I.V. // Russ. J. Phys. Chem. (A). 2021. Vol. 95. N 9. P. 1835. doi 10.1134/S003602442109017X
7. Мударисова Р.Х., Вакульская А.А., Куковинец О.С., Колесов С.В. // Вестн. Баш. унив. 2022. Т. 27. № 1. С. 51. doi 10.33184/bulletin-bsu-2022.1.9
8. Jahed V., Vashghani-Farahani E., Bagheri F., Zarrabi A., Jensen H.H., Larsen K.L. // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2020. Vol. 27. P. 102217. doi 10.1016/j.nano.2020.102217
9. Morris V.B., Sharma C.P. // Int. J. Pharm. 2010. Vol. 389. P. 176. doi 10.1016/j.ijpharm.2010.01.037
10. Ghaffari S.B., Sarrafzadeh M.H., Salami M., Khorramizadeh M.R. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. Vol. 151. P. 428. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.141
11. Liu L.S., Fishman M.L., Hicks K.B. // Cellulose. 2007. Vol. 14. P. 15. doi 10.1007/s10570-006-9095-7
12. Wang Y., Han Q., Wang Yi., Qin D., Luo Q., Zhang H. // Colloids and Surfaces (A). 2020. Vol. 597. P. 1. doi 10.1016/j.colsurfa.2020.124763
13. George D., Maheswari P.U., Begum K.M.M.S. // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 236. P. 116101. doi 10.1016/j.carbpol.2020.116101
14. Yan C., Liang N., Li Q., Yan P., Sun S. // Carbohydrate Polymers. 2019. Vol. 216. P. 129. doi 10.1016/j.carbpol.2019.04.024
15. Do N.H.N., Truong Q.T., Le P.K., Ha A.C. // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 294. P. 119726. doi 10.1016/j.carbpol.2022.119726
16. Jantrawut P., Bunrueangtha J., Suerthong J., Kant-rong N. // Materials. 2019. Vol. 12. P. 1628. doi 10.3390/ma12101628
17. Zhao B., Li L., Lv X., Du J., Gu Z., Li Z., Cheng L., Li C., Hong Y. // J. Controlled Release. 2022. Vol. 349. P. 662. doi 10.1016/j.jconrel.2022.07.024
18. Vanoli V., Delleani S., Casalegno M., Pizzetti F., Makvandi P., Haugen H., Mele A., Rossi F., Castiglione F. // Carbohydrate Polymers. 2023. Vol. 301. P. 120309. doi 10.1016/j.carbpol.2022.120309
19. Li D., Li J., Dong H., Li X., Zhang J., Ramaswamy S., Xu F. // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol. 185. P. 49. doi 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.088
20. Espinoza C.L., Carvajal-Millán E., Balandrán-Quintana R., López-Franco Y., Rascón-Chu A. // Molecules. 2018. Vol. 23. P. 942. doi 10.3390/molecules23040942
21. Noreena A., Nazlic Z., Akrama J., Rasulb I., Manshaa A., Yaqoobc N., Iqbald R., Tabasuma S., Zuber M., Ziaa K. // Int. J. Biol. Macromol. 2017. Vol. 101. P. 254. doi 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.029
22. Mudarisova R., Kukovinets O., Sagitova A., Novoselov I. // Biointerface Res. Appl. Chem. 2023. Vol. 13. P. 211. doi 10.33263/BRIAC133.210.
23. Zaitseva O., Khudyakov A., Sergushkina M., Solomina O., Polezhaeva T. // Fitoterapia. 2020. Vol. 146. P. 104676. doi 10.1016/j.fitote.2020.104676
24. Villicaña-Molina E., Pacheco-Contreras E., Aguilar-Reyes E.A., León-Patiño C.A. // Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater. 2020. Vol. 69. P. 467. doi 10.1080/00914037.2019.1581199
25. Tian L., Singh A., Singh A.V. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. Vol. 53. P. 533. doi 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.313
26. Wu D., Zheng J., Hu W., Zheng X., He Q., Linhardt R.J., Ye X., Chen S. // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 245. P. 116526. doi 10.1016/j.carbpol.2020.116526
27. Cao J., Yang J., Wang Z., Lu M., Yue K. // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 247. P. 116742. doi 10.1016/j.carbpol.2020.116742
28. Эндрюс Л., Кифер Р. Молекулярные комплексы в органической химии. М.: Мир, 1967. 206 с.
29. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. Л.: Химия, 1986. 432 с.
30. Ross P.D., Subramanian S. // Biochemistry. 1981. Vol. 20. P. 3096.
31. Донченко Л.В. Технология пектинов и пектинопродуктов М.: ДеЛи, 2000. 256 с.

Structural Correlations of Complexation of Apple Pectin with Imidazole and L-Histidine Methyl Ester

R. Kh. Mudarisova^{a,*}, O.S. Kukovinets^b, and S.V. Kolesov^a

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

^b Ufa University of Science and Technology, Ufa, 450005 Russia

*e-mail: mudarisova@anrb.ru

Received February 22, 2023; revised April 4, 2023; accepted April 21, 2023

The thermodynamic and structural study of the complex formation of apple pectin with structural analogs of histidine (imidazole and its methyl ester) was carried out using spectral methods. The composition, stability constants of the complexes, and standard thermodynamic characteristics (ΔG° , ΔH° , ΔS°) of the complex formation process were determined. The decisive contribution of the imidazole fragment of the amino acid to the stability of the pectin-histidine complex is shown. The esterification of the carboxyl group of histidine, its conversion into methyl ester, has an insignificant effect on the efficiency of complex formation with pectin, leading only to a slight increase in binding.

Keywords: apple pectin, amino acid esterification, complex formation, stability constants

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НАТИВНОГО И ПОЛИМЕРНОГО β-ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ С СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ

© 2023 г. М. А. Агафонов¹, И. В. Терехова^{1,*}

¹ Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153045 Россия

*e-mail: ivt@isc-ras.ru

Поступило в редакцию 1 марта 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 6 мая 2023 г.

Работа посвящена исследованию комплексообразования сульфасалазина с нативным и полимерным β-циклодекстринами в буферных растворах с физиологическим значением pH с привлечением методов изотермического насыщения и ¹H ЯМР. Установлено, что сульфасалазин образует два вида супрамолекулярных комплексов при взаимодействии с рассматриваемыми циклодекстринами, но только процесс образования комплексов включения определяет наблюдаемое повышение растворимости лекарства, которое является более выраженным в присутствии полимерного β-циклодекстрина. Определено, что комплексообразование с β-циклодекстрином и его полимерным производным приводит к понижению коэффициентов проницаемости сульфасалазина через модельную мембрану, которое определяется величиной константы устойчивости комплексов и способностью комплексов проходить через мембрану.

Ключевые слова: β-циклодекстрин, полимер, сульфасалазин, комплексообразование, солубилизация

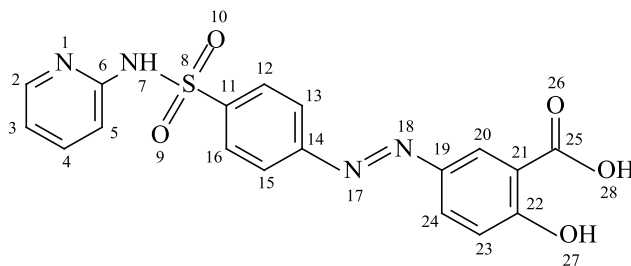
DOI: 10.31857/S0044460X2305013X, **EDN:** DCOKWN

Применение многих лекарственных соединений ограничено их низкой растворимостью в водных средах. К примеру, известный противовоспалительный препарат сульфасалазин (схема 1), обладающий крайне широким спектром терапевтического действия [1, 2], практически нерастворим в воде (0.6 мкг/мл), что делает его малоэффективным [3, 4]. Данная проблема, характерная для целого ряда лекарств, вызвала высокую потребность в исследованиях, направленных на поиск эффективных способов улучшения растворимости сульфасалазина. В литературных источниках можно встретить различные методы повышения растворимости сульфасалазина за счет использования ионных жидкостей [5], сверхкритических технологий [6], создания соаморфов [7], наночастиц [8] и т.д. Данные способы могут существенно увели-

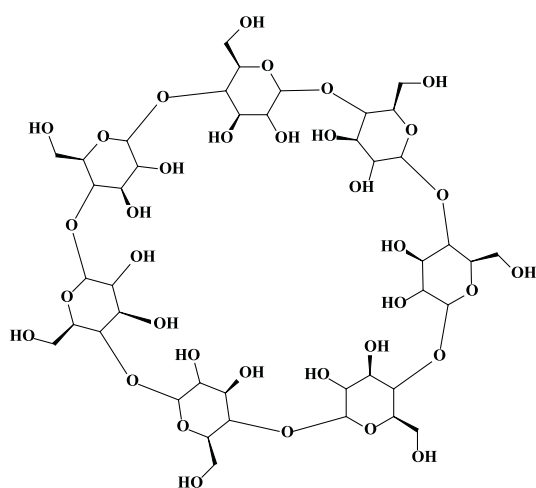
чить растворимость сульфасалазина, однако полученные лекарственные формы сложны в массовом производстве, и не всегда можно гарантировать безопасность их применения для организма из-за использования опасных растворителей при получении.

Одним из популярных направлений в данной области является получение супрамолекулярных комплексов включения по типу *хозяин–гость*, где *гость* представляет собой молекулы активного фармацевтического ингредиента. В качестве *хозяина* хорошо себя зарекомендовал себя класс циклических олигосахаридов – циклодекстринов. Нативные циклодекстрины (CD) состоят из шести (α-CD), семи (β-CD) или восьми (γ-CD) D-глюкопиранозных остатков, объединенных в макроциклы α-D-1,4-гликозидными связями (схема 1) [9].

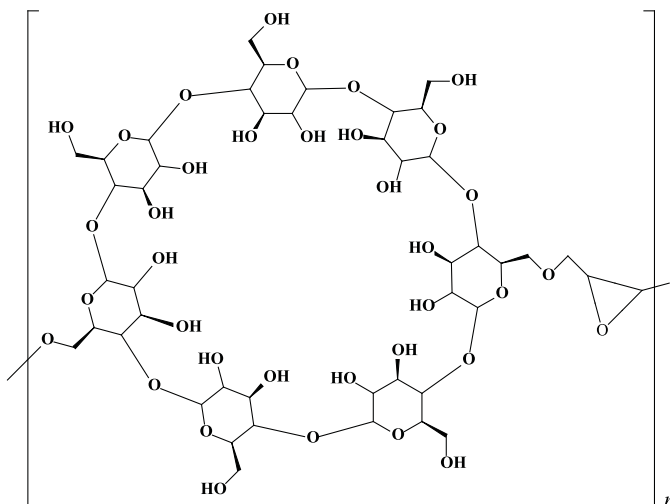
Схема 1.



Сульфасалазин



β-CD



poly-β-CD

Циклодекстрины имеют природное происхождение, поэтому нетоксичны для живого организма. Как было замечено, комплексообразование с циклодекстринами приводило к улучшению биофармацевтических свойств многих лекарств [10]. Для сульфасалазина были получены твердые дисперсии на основе β-CD, проявляющие улучшенные показатели растворимости [11]. Однако для повышения эффективности солюбилизации в последнее время все чаще стали использоваться различные производные циклодекстринов, получаемые синтетическим способом [12].

Особый интерес представляют полимерные формы на основе циклодекстринов (poly-CD) [13]. Из литературных источников известно о применении нерастворимых в воде полимерных модификаций циклодекстринов для очистки водных растворов от загрязнителей [14]. Кроме того, водорастворимые конъюгаты циклодекстринов с раз-

личными полимерами позволяют получать новые функциональные материалы широкого спектра применения от доставки лекарств до молекулярных машин [15, 16].

Стоит отметить, что биодоступность лекарственного соединения определяется не только его растворимостью в воде. Не менее важную роль играет мембранная проницаемость, то есть способность преодоления клеточных мембран [17, 18]. Известно, что использование циклодекстринов может привести к существенному изменению мембранной проницаемости лекарств [19, 20]. Исходя из этого, для получения наиболее эффективного состава необходимо контролировать оба параметра (растворимость и проницаемость), определяющих биодоступность препарата [21].

В связи с этим, целью работы было изучение комплексообразования сульфасалазина с полимерным и нативным β-циклодекстринами в средах

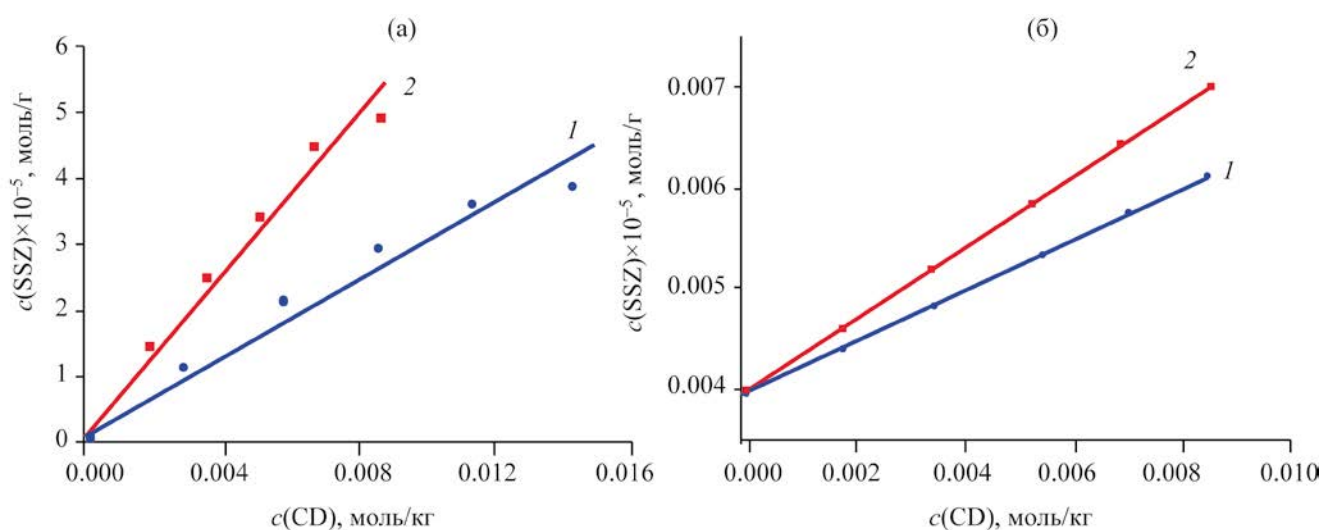


Рис. 1. Диаграммы растворимости сульфасалазина (SSZ) в буферных растворах с pH 1.6 (а) и 6.8 (б), содержащих переменные количества β -CD (1) и poly- β -CD (2) при 25°C (концентрация poly- β -CD рассчитывалась на мономерное звено полимера).

с физиологическим значением pH и выявление влияния циклодекстринов различного строения на растворимость и мембранную проницаемость сульфасалазина.

В данной работе изучено влияние нативного и полимерного β -циклодекстринов на растворимость сульфасалазина в буферных растворах с pH 1.6 и 6.8, моделирующих биологические среды желудочно-кишечного тракта. Диаграммы растворимости, представляющие собой зависимости растворимости сульфасалазина от концентрации циклодекстринов в буферных растворах при 25°C, представлены на рис. 1.

Анализ полученных диаграмм показывает, что при добавлении как β -CD, так и poly- β -CD растворимость сульфасалазина возрастает (рис. 1). Солюбилизирующее действие циклодекстринов обусловлено образованием комплексов включения, в ходе которого гидрофобная часть молекулы гостя располагается в макроциклической полости хозяина [22, 23]. Установлено, что по сравнению с β -CD, poly- β -CD проявляет более сильный солюбилизирующий эффект как в солянокислом, так и в фосфатном буферных растворах. Причиной этого может быть стерический фактор – большее количество макроциклов в полимерной цепочке (потенциальных центров взаимодействия с молекулой лекарства), сосредоточенных в меньшем

объеме пространства. Сравнивая влияние β -CD и poly- β -CD на растворимость сульфасалазина в двух средах, стоит отметить, что в кислой среде оно более выражено. В частности, в присутствии poly- β -CD (с 0.008 моль/кг на мономерное звено) растворимость сульфасалазина повышается в 30 раз при pH 1.6 и в 1.8 раза при pH 6.8. Для сравнения, β -CD той же концентрации приводит к росту растворимости сульфасалазина в 20 раз при pH 1.6 и в 1.5 раза при pH 6.8. В рассматриваемых буферных растворах сульфасалазин ионизирован по-разному. В растворе с pH 1.6 сульфасалазин присутствует в нейтральной форме, в то время как в фосфатном буферном растворе (pH 6.8) находится в анионной форме [4]. Согласно полученным данным по растворимости, включение незаряженной молекулы гостя в макроциклическую полость является более предпочтительным по сравнению с заряженной.

Согласно подходу, предложенному Хигучи и Коннорсом [24], линейное возрастание растворимости лекарства с увеличением содержания солюбилизатора (A_L -тип диаграмм растворимости) соответствует преимущественно образованию комплексов стехиометрии 1:1, устойчивость которых можно определить по наклону диаграмм растворимости (1):

$$\operatorname{tg}(\varphi) = S_0 K / (S_0 K + 1), \quad (1)$$

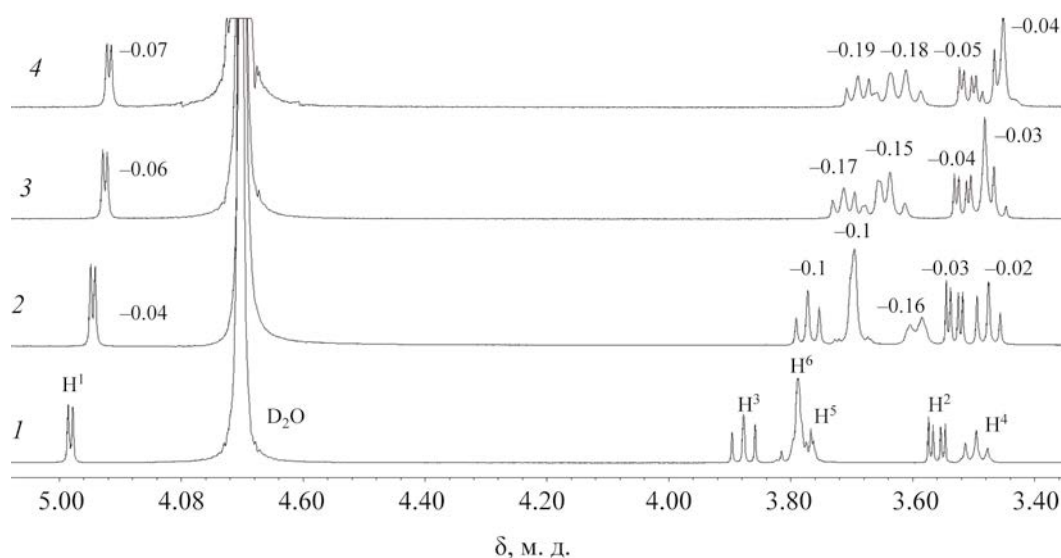


Рис. 2. Спектры ЯМР ^1H β -CD в фосфатном буферном растворе (pD 7.4) в присутствии сульфасалазина при 25°C. Соотношение сульфасалазин– β -CD составляет 0:1 (1), 1:2 (2), 1:1 (3), 2:1 (4).

где $\text{tg}(\varphi)$ – наклон диаграммы растворимости, S_0 – растворимость сульфасалазина (моль/кг) в растворе без солюбилизатора, K – константа устойчивости комплекса.

Для комплексов сульфасалазина с β -CD и poly- β -CD, образующихся в кислой среде (pH 1.6), значения K (кг/моль) составили 1931 ± 175 и 3808 ± 253 соответственно. Следует отметить, что для комплекса с β -CD величина K близка к значению ($\lg K$ 2.9 ± 0.2), полученному ранее методом растворимости при pH 1.2. Небольшое различие может быть обусловлено двумя факторами. Во-первых, это разное ионизационное состояние сульфасалазина. Если при pH 1.2 в растворе находятся молекулярная (90%) и анионная (10%) формы, в то время как их содержание при pH 1.6 меняется и составляет 78 и 22% соответственно. Во-вторых, сульфасалазин очень плохо растворим в кислой среде, поэтому S_0 сложно определить с высокой точностью, и, следовательно, возрастает погрешность расчета K по выражению (1). К сожалению, из-за низкой растворимости сульфасалазина в кислой среде невозможно подтвердить полученные значения K с помощью других методов исследования.

В буферном растворе с pH 6.8 константы устойчивости комплексов сульфасалазина с β -CD и

poly- β -CD, рассчитанные по выражению (1) на основе данных по растворимости, равны 87 ± 4 и 139 ± 10 кг/моль соответственно. Эти величины значительно ниже значений K , полученных для комплексообразования в кислой среде, и хорошо согласуются с выявленными закономерностями солюбилизации сульфасалазина рассматриваемыми циклодекстринами (рис. 1). Согласно полученным данным, poly- β -CD является более эффективным солюбилизатором сульфасалазина. Однако следует отметить, что значение K для комплекса сульфасалазина с β -CD сильно отличается от ранее полученного методом УФ спектроскопии ($\lg K$ 4.4 ± 0.2) для этой же системы при pH 7.4 [4]. Относительно высокая растворимость сульфасалазина в слабощелочной среде (рис. 1б) позволила выполнить эксперименты ЯМР ^1H с целью уточнения констант устойчивости комплексов.

Спектры ЯМР ^1H β -CD были сняты в присутствии сульфасалазина (рис. 2). В спектрах ЯМР ^1H циклодекстринов проявляются сигналы протонов H^3 и H^5 , расположенных непосредственно внутри макроциклической полости, и протонов H^1 , H^2 , H^4 и H^6 , находящихся снаружи. Как видно из рис. 2, при добавлении сульфасалазина к раствору β -CD происходит заметное смещение сигналов как внешних, так и внутренних протонов β -CD в

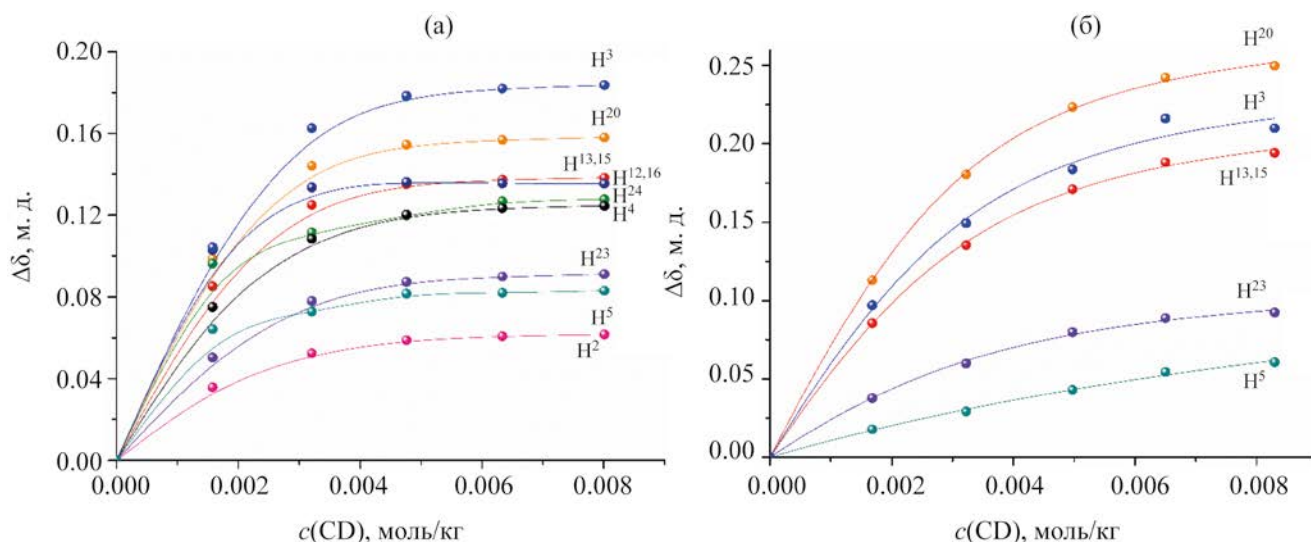


Рис. 3. Зависимость изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации β -CD (а) и poly- β -CD (б) в буферном растворе (рН 7.4) при 25°C.

сторону сильного поля ($\Delta\delta < 0$). Данный факт указывает на образование комплексов включения, но при этом, взаимодействия сульфасалазина с внешней поверхностью молекулы β -CD также происходят.

Спектры ЯМР ^1H сульфасалазина были записаны в присутствии β -CD и poly- β -CD переменной концентрации. Зависимости изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации циклодекстринов приведены на рис. 3. Из концентрационных зависимостей $\Delta\delta$ видно, что сигналы всех протонов сульфасалазина смещаются в сторону слабого поля ($\Delta\delta > 0$). На основе полученных данных сложно определить, какая именно часть молекулы проникает в макроциклическую полость, поскольку достаточно высокие $\Delta\delta$ были зафиксированы для протонов, принадлежащих разным фрагментам молекулы сульфасалазина (например, протоны H^3 , H^{12} , H^{13} , H^{20}). Можно только предположить, что включение сульфопиридиновой части молекулы сульфасалазина более предпочтительно, поскольку она преимущественно не заряжена при рН 7.4, а салициловая часть имеет отрицательный заряд и, таким образом, более склонна к взаимодействию с ОН-группами, окружающими макроциклическую полость, чем с гидрофобной полостью β -CD. Сравнение $\Delta\delta$, полученных для комплексообразования с β -CD и

poly- β -CD, показывает, что существенной разницы не наблюдается, т. е. способ связывания сульфасалазина одинаков с обоими рассматриваемыми циклодекстринами.

На основе концентрационных зависимостей $\Delta\delta$ нелинейным методом наименьших квадратов были рассчитаны константы устойчивости комплексов сульфасалазина с β -CD ($\lg K 4.1 \pm 0.1$) и poly- β -CD ($\lg K 3.0 \pm 0.1$ в расчете на мономерное звено). Значения K , полученные методом ЯМР ^1H для комплексов с β -CD, существенно отличаются от K , рассчитанных на основе данных по растворимости, но хорошо согласуются с данными УФ спектроскопии ($\lg K 4.4 \pm 0.2$ [4]). Данный факт можно объяснить образованием в растворе двух типов комплексов – комплексов включения и комплексов, образующихся за счет поверхностных взаимодействий. Если образование первых из перечисленных приводит, как правило, к возрастанию растворимости, то для комплексов второго типа этого может и не происходить. Подобная картина наблюдалась для комплексообразования рибофлавина с циклодекстринами [25]. Вероятность образования комплексов за счет поверхностных взаимодействий достаточно высокая, поскольку молекула β -CD имеет большое количество ОН-групп, окружающих полость. В структу-

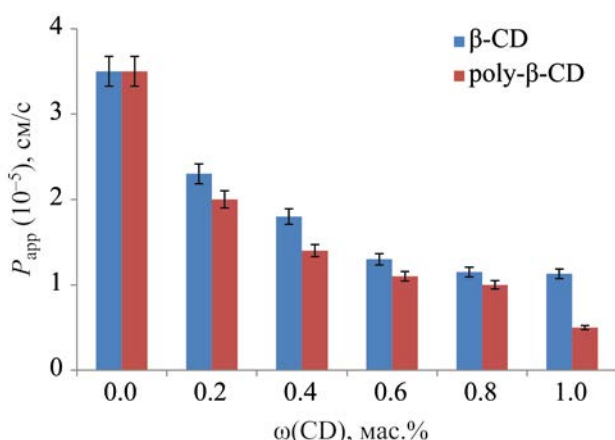


Рис. 4. Коэффициенты проницаемости сульфасалазин в присутствии различных концентраций β -CD и poly- β -CD в буферном растворе (pH 7.4) при 37°C.

ре молекулы сульфасалазина имеется несколько полярных групп, способных участвовать в образовании водородных связей, при этом часть из них ионизирована в слабощелочной среде. В случае с poly- β -CD вероятность таких взаимодействий ослабевает, о чем свидетельствует понижение константы устойчивости. Это может быть вызвано тем, что полимерная цепочка определенным образом ориентируется в растворе, в результате чего потенциальные центры образования Н-связей становятся экранированными и не участвуют во взаимодействии с сульфасалазином.

Следующим этапом работы было выявление влияния β -CD и poly- β -CD на проницаемость сульфасалазина через модельную мембрану. На рис. 4 представлены коэффициенты проницаемости сульфасалазина в присутствии β -CD и poly- β -CD, рассчитанные на основе экспериментально полученных данных по выражению (2).

Сравнительный анализ данных, приведенных на рис. 4, показывает, что добавление как β -CD, так и poly- β -CD ведет к уменьшению коэффициентов проницаемости сульфасалазина. Вначале происходит резкое понижение коэффициентов P_{app} , а затем их плавное убывание с постепенным выходом на плато. Стоит отметить, что влияние poly- β -CD на мембранную проницаемость сульфасалазина более сильное, чем β -CD. Уменьшение мембранной проницаемости сульфасалазина в

присутствии β -CD и poly- β -CD обусловлено комплексообразованием. Однако существует разница в поведении комплексов сульфасалазина с β -CD и poly- β -CD. Комплексы β -CD–сульфасалазин способны проходить через используемую мембрану (MWCO 12 кДа), но медленнее по сравнению с незакомплексованным сульфасалазином. Наоборот, из-за большой молекулярной массы комплексы poly- β -CD–сульфасалазин не проходят через мембрану, и понижение коэффициента проницаемости в этом случае связано с уменьшением количества незакомплексованного сульфасалазина в донорном растворе.

Таким образом, рассмотрено влияние нативного и полимерного β -циклодекстринов на фармакологически значимые свойства сульфасалазина. Установлено, что полимерный β -циклодекстрин является более эффективным солюбилизатором сульфасалазина по сравнению с нативным β -циклодекстрином. Включение незаряженной формы сульфасалазина в макроциклическую полость является более предпочтительным, по сравнению с анионной. Доказано, что при образовании комплексов сульфасалазин может как включаться в макроциклическую полость циклодекстринов, так взаимодействовать с внешней поверхностью их молекул. Наблюдаемое повышение растворимости определяется преимущественно первым типом комплексообразования. Полимерный β -циклодекстрин вызывает более сильное понижение коэффициентов проницаемости лекарства через модельную мембрану. В случае комплексов сульфасалазина с нативным β -циклодекстрином, уменьшение проницаемости лекарства определяется величиной константы устойчивости комплексов. Для комплексов с полимерным β -циклодекстрином дополнительным фактором, ограничивающим трансмембранный перенос, является размер комплексов. Полученные результаты могут быть полезны при разработке биодоступных лекарственных форм сульфасалазина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Нативный β -CD, полимерный β -CD (каталожный номер C2485), а также сульфасалазин использовались без дополнительной очистки. Вещества, используемые для приготовления буферных растворов (HCl, KH_2PO_4 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$), были вы-

сокой степени очистки (ЧДА). Буферные растворы готовили на основе дистиллированной воды, pH контролировали с помощью pH-метра (Five Easy Mettler Toledo).

Определение растворимости. Растворимость сульфасалазина определяли методом изотермического насыщения в буферных растворах с pH 1.6 и 6.8 при 25°C. Избыточное количество сульфасалазина добавляли в пробирки Эппендорфа, которые затем наполняли буферным раствором (1.5 мл), содержащим переменное количество β -CD или poly- β -CD (0–1 мас%). Образцы перемешивали в течение 3 сут в термостатируемом шейкере (Eppendorf Thermo Mixer C, Германия). Достижение максимальной концентрации сульфасалазина определяли по наличию донной фазы в равновесии с раствором. Перед началом анализа образцы центрифугировали в течение 20 мин при 25°C (Thermo Scientific MicroCL 21R). Концентрацию сульфасалазина в супернатанте определяли спектрофотометрически. Спектры поглощения измеряли в интервале длин волн от 200 до 600 нм при 25°C на термостатируемом спектрофотометре ShimadzuUV-1800. Погрешность определения растворимости составляла 2–3%.

Спектроскопия ЯМР. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker-AV-500. Температуру образца поддерживали постоянной (25°C) с помощью блока контроля температуры BrukerBVT-3000. В качестве внешнего стандарта использовали циклогексан. Измерения проводились в фосфатном буферном растворе, приготовленном на основе дейтерированной воды (pD 7.4). Изменения химических сдвигов протонов ($\Delta\delta$), обусловленные комплексообразованием, рассчитывали по формуле (2).

$$\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}, \quad (2)$$

где δ_{complex} и δ_{free} – химические сдвиги протонов соединения, находящегося в составе комплекса и в свободном виде соответственно.

Полученные зависимости изменений химических сдвигов протонов сульфасалазина от концентрации CD были проанализированы с использованием нелинейной аппроксимации методом наименьших квадратов [26], что в результате позволило определить константы устойчивости комплексов.

Исследование трансмембранных свойств.

Мембранная проницаемость была исследована с помощью диффузионной ячейки Франца вертикального типа (PermeGear, США). В качестве барьера была использована искусственная целлюлозная мембрана (Spectra/Por®) с пропускной способностью до 12 кДа. В ходе эксперимента барьер отделял донорную камеру, заполненную раствором сульфасалазина в фосфатном буферном растворе (pH 7.4), от акцепторной камеры, заполненной чистым буферным раствором (pH 7.4). Все эксперименты проводили при 37°C и с постоянным перемешиванием раствора в донорной камере. В определенные интервалы времени из акцепторной камеры отбирали пробы, которые немедленно замещали чистым буферным раствором. Концентрацию сульфасалазина в пробе определяли спектрофотометрически. Аналогичным способом проводились эксперименты, в которых донорная камера была заполнена раствором сульфасалазина с переменным содержанием β -CD или poly- β -CD.

Кажущиеся коэффициенты мембранной проницаемости (P_{app}) рассчитывали по формуле (3) [27].

$$P_{\text{app}} = dQ/(A \cdot d\tau \cdot c_0), \quad (3)$$

где Q – кумулятивное количество сульфасалазина, преодолевшего барьер за время τ , A – площадь поверхности барьера, c_0 – исходная концентрация сульфасалазина в донорной камере.

Для полноты понимания процесса трансмембранного переноса комплексов сульфасалазин–CD отдельно нами была исследована проницаемость β -CD и poly- β -CD через рассматриваемый барьер. С этой целью донорная камера была заполнена 1%-ным раствором β -CD или poly- β -CD, а акцепторная – дейтерированной водой. Содержимое акцепторной камеры было проанализировано с привлечением спектроскопии ЯМР ^1H . Наличие или отсутствие пиков циклодекстринов в спектре ЯМР ^1H качественно демонстрировало возможность данных супрамолекул пересекать используемый барьер.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Терехова Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4343-2682>

Агафонов Михаил Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-7036>

БЛАГОДАРНОСТЬ

ЯМР-Исследования выполнены на оборудовании Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований при Институте химии растворов им. Г.А. Костова РАН.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 122040500044-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Plosker G.L., Croom K.F. // *Drugs*. 2005. Vol. 65. N 13. P. 1825. doi 10.2165/00003495-200565130-00008
2. Gassull M.A., Cabre E. In: *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis* / Ed. D.C. Baumgart. Berlin: Springer International Publishing AG, 2017. P. 311.
3. Shadid M., Gurau G., Shamshina J.L., Chuang B.-C., Hailu S., Guan E., Chowdhury S.K., Wu J.-T., Rizvi S.A.A., Griffin R.J., Rogers R.D. // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 1837. doi 10.1039/C5MD00290G
4. Куранов Д.Ю., Чибунцова Е.С., Волкова Т.В., Терехова И.В. // *Рос. хим. ж.* 2016. Т. 60. № 1. С. 55; Kuranov D.Yu., Chibunova E.S., Volkova T.V., Terekhova I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 6. P. 1325. doi 10.1134/S1070363218060439
5. Shadid M., Gurau G., Shamshina J.L., Chuang B.-C., Hailu S., Guan E., Chowdhury S., Wu J.-T., Rizvi S.A.A., Griffin R. J., Rogers R. D. // *Med. Chem. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 1837. doi 10.1039/x0xx00000x
6. Wu W.-Y., Su C.-S. // *J. Cryst. Growth*. 2017. Vol. 460. P. 59. doi 10.1016/j.jcrysgro.2016.12.017
7. Chen X., Li D., Zhang H., Duan Y., Huang Y. // *Mol. Pharm.* 2022. Vol. 19. N 11. P. 4370. doi 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00785
8. Orooji Y., Mortazavi-Derazkola S., Ghoreishi S.M., Amiri M., Salavati-Niasari M. // *J. Hazard. Mater.* 2020. Vol. 400. Article no. 123140. doi 10.1016/j.jhazmat.2020.123140
9. Jicsinsky L., Martina K., Cravotto G. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. Vol. 64. Article no. 102589. doi 10.1016/j.jddst.2021.102589
10. Braga S.S. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2022. Vol. 75. Article no. 103650. doi 10.1016/j.jddst.2022.103650
11. Asija R., Asija S., Lamba H.S., Bhandari A., Kataria S. // *Res. J. Pharm. Technol.* 2012. Vol. 5. N. 1. P. 53.
12. Zhou Y.-Q., Huang J., Han P.-F., Lv X.-P. // *Asian J. Chem.* 2012. Vol. 24. N 5. P. 1991.
13. Osman S.K., Soliman G.M., Amin M., Zaky A. // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 6. N 7. P. 59.
14. Crini G. // *Environ. Chem. Lett.* 2021. Vol. 19. P. 2383. doi 10.1007/s10311-021-01204-z
15. Simões S.M.N., Rey-Rico A., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C. // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51. P. 6275. doi 10.1039/C4CC10388B
16. Folch-Cano C., Yazdani-Pedram M., Olea-Azar C. // *Molecules*. 2014. Vol. 19. N 9. P. 14066. doi 10.3390/molecules190914066
17. Shekhawat P.B., Pokharkar V.B. // *Acta Pharm. Sin. (B)*. 2017. Vol. 7. N 3. P. 260. doi 10.1016/j.apsb.2016.09.005
18. Yang J., Li K., He D., Gu J., JXu J., Xie J., Zhang M., Liu Y., Tan Q., Zhang J. // *Drug Metab. Rev.* 2020. Vol. 52. P. 19. doi 10.1080/03602532.2020.1714646
19. Loftsson T., Vogensen S.B., Brewster M.E., Konráðsdóttir F. // *J. Pharm. Sci.* 2007. Vol. 96. N. 10. P. 2532. doi 10.1002/jps.20992
20. Loftsson T., Jarho P., Másson M., Järvinen T. // *Expert Opin Drug Deliv.* 2005. Vol. 2. N 2. P. 335-351. doi 10.1517/17425247.2.1.335
21. Dahan A., Beig A., Lindley D., Miller J.M. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. Vol. 101. P. 99. doi 10.1016/j.addr.2016.04.018
22. Păduraru D.N., Niculescu A.-G., Bolocan A., Andronic O., Grumezescu A.M., Birla R. // *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14. N 8. P. 1748. doi 10.3390/pharmaceutics14081748
23. R. Periasamy // *J. Carbohydr. Chem.* 2021. Vol. 40. P. 135. doi 10.1080/07328303.2021.1967970
24. Higuchi T., Connors K.A. // *Adv. Anal. Chem. Instrum.* 1965. Vol. 4. P. 117.
25. Jesus M.B., Fraceto L.F., Martini M.F., Pickholz M., Ferreira C.V., Paula E. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. N 6. P. 832. doi 10.1111/j.2042-7158.2012.01492.x
26. Terekhova I.V., Kumeev R.S., Alper G.A. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2007. Vol. 59. P. 301. doi 10.1007/s10847-007-9327-y
27. Brandl M., Flaten G.E., Bauer-Brandl A. In: *Wiley Encyclopedia of Chemical Biology* / Ed. T.P. Begley. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2008. P. 3204.

Features of Complex Formation of Native and Polymeric β -Cyclodextrins with Sulfasalazine

M. A. Agafonov^a and I. V Terekhova^{a,*}

^a G.A. Krestov Institute of Chemistry of Solutions of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153045 Russia

*e-mail: ivt@isc-ras.ru

Received March 1, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 6, 2023

The work is devoted to the study of the complex formation of sulfasalazine with native and polymeric β -cyclodextrins in buffer solutions with a physiological pH value using isothermal saturation and ^1H NMR methods. It was established that sulfasalazine forms two types of complexes when interacting with the cyclodextrins under consideration, but only the process of formation of inclusion complexes determines the observed increase in drug solubility, which is more pronounced in the presence of polymeric β -cyclodextrin. It was determined that complexation with β -cyclodextrin and its polymeric derivative leads to a decrease in the permeability coefficients of sulfasalazine through the model membrane, which is determined by both the stability constant of the complexes and their ability to pass through the membrane.

Keywords: β -cyclodextrin, polymer, sulfasalazine, complex formation, solubilization

КИНЕТИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И СТЕКЛООБРАЗУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ФЕНАЦЕТИНА ПО ДАННЫМ СВЕРХБЫСТРОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ КАЛОРИМЕТРИИ

© 2023 г. С. Е. Лапук¹, А. В. Герасимов^{1,*}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт имени А. М. Бутлерова,
ул. Кремлевская 18, Казань, 420008 Россия

*e-mail: Alexander.Gerasimov@kpfu.ru

Поступило в редакцию 6 апреля 2023 г.

После доработки 6 апреля 2023 г.

Принято к печати 19 апреля 2023 г.

В настоящей работе методом сверхбыстрой калориметрии был получен аморфный активный фармацевтический ингредиент – фенацетин. Определены критическая скорость охлаждения и кинетическая хрупкость его переохлажденного расплава. Методами изотермической и неизотермической кинетики был изучен процесс холодной кристаллизации фенацетина. Установлено, что наибольшее соответствие между двумя кинетическими подходами наблюдается в случае использования модели кристаллизации Накамуры. Полученные результаты могут найти свое применение при разработке подходов к получению аморфных форм лекарственных препаратов склонных к кристаллизации.

Ключевые слова: активный фармацевтический ингредиент, стеклообразующая способность, кинетика кристаллизации, сверхбыстрая калориметрия

DOI: 10.31857/S0044460X23050141, **EDN:** DDAQGH

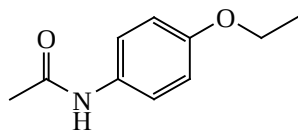
Одним из способов увеличения растворимости активных фармацевтических ингредиентов является их перевод из кристаллического в аморфное состояние. Известно, что аморфная форма веществ лучше растворяется и, следовательно, имеет повышенную биодоступность [1]. Способы получения аморфных лекарственных препаратов можно разделить на две группы: методы плавления и методы испарения растворителя [2]. К методам на основе плавления относятся: экструзия горячего расплава [3], трехмерная (3D) печать [4], микроволновый нагрев [5]. К методам на основе испарения растворителя относятся: распылительная сушка [6], электрораспыление [7], распылительная сублимационная сушка [8].

Со временем аморфные активные фармацевтические ингредиенты могут переходить в кристал-

лическую форму, что сказывается на биодоступности и сроках хранения конечной лекарственной формы. Следовательно, основным недостатком аморфной формы является ее кинетическая и термодинамическая неустойчивость [9].

Исследование кинетической устойчивости аморфной фазы возможно с использованием двух подходов: изотермического и неизотермического. При изотермическом подходе отслеживают появление кристаллической фазы в зависимости от времени [10]. Основными методами, которые находят свое применение в таком подходе являются: спектроскопия в ближней инфракрасной области [11], инфракрасная спектроскопия [12], спектроскопия комбинационного рассеивания света [13], диэлектрическая спектроскопия [14], рентгеновская порошковая дифрактометрия [15], а также

Схема 1.



дифференциальная сканирующая калориметрия [16]. Изотермическое выдерживание вблизи температуры стеклования, приводит к тому, что эксперимент занимает долгое время, что является основным недостатком изотермического подхода.

Ключевым отличием калориметрического метода от других физических и физико-химических методов анализа является возможность изучения кристаллического состояния не только в изотермических, но и в динамических условиях, то есть неизотермическом режиме. Необходимо отметить, что классическая дифференциальная сканирующая калориметрия ограничена скоростями сканирования до 10 К/с. Для увеличения диапазона сканирования применяют метод сверхбыстрой сканирующей калориметрии, основанный на чип-сенсорной технологии. За счет миниатюризации образца возможно достижение скоростей сканирования 10^6 К/с и выше [17].

Используя метод неизотермической кинетики для определения кинетического триплета (энергия активации, предэкспоненциальный множитель и модель реакции) и следуя рекомендациям Международной конфедерации по термическому анализу и калориметрии (ICTAC) [18–20], возможно сократить время для определения кинетической устойчивости аморфного состояния и предсказать поведение вещества при температурах близких к температурам хранения. Ранее, методом дифференциальной сканирующей калориметрии, используя модельные и изоконверсионные подходы неизотермической кинетики были определены кинетические параметры процесса кристаллизации ряда лекарственных препаратов. С помощью изоконверсионного подхода были определены энергии активации холодной кристаллизации циннаризина и дипиридамола, которые составили от 83 до 98 кДж/моль и от 79 до 93 кДж/моль соответственно [21], а также фелодипина – 91 кДж/моль [22]. Модельным подходом с помощью уравнения

Аврами–Ерофеева были определены энергии активации холодной кристаллизации парацетамола (E_a 81 кДж/моль) и нифедипина (E_a 130 кДж/моль). В отличие от изоконверсионного подхода, использование модельных методов позволяет одновременно оптимизировать все параметры кинетического триплета с помощью нелинейной регрессии, что обеспечивает более высокую точность.

Необходимо отметить, что для дальнейшего практического получения аморфных форм активных фармацевтических ингредиентов необходима не только информация об их стабильности, а также знание параметров, отвечающих за стеклообразующую способность расплава. Такими параметрами являются критическая скорость охлаждения расплава и кинетическая хрупкость. Критическая скорость охлаждения – это минимальная скорость охлаждения расплава вещества необходимая для получения полностью аморфного состояния. Кинетическая хрупкость показывает на сколько сильно время релаксации/вязкость изменяется с увеличением температуры.

В данной работе методом сверхбыстрой калориметрии были определены кинетические параметры процесса холодной кристаллизации быстро кристаллизующегося лекарственного препарата фенацетина, а также параметры стеклообразующей способности – критическая скорость охлаждения и кинетическая хрупкость его переохлажденного расплава, которые невозможно получить с использованием классической дифференциальной сканирующей калориметрии.

Критическая скорость охлаждения. Для определения критической скорости охлаждения расплава лекарственного препарата фенацетина (схема 1), предварительно нагретый образец выше температуры плавления (405 К), охлаждался со скоростями от 500 до 5000 К/с. Далее образец нагревался выше температуры плавления со скоростью 1000 К/с, где фиксировались экзотермический эффект холодной кристаллизации и эндотермический эффект плавления. Критическая скорость охлаждения определялась экспериментально как достижение плато на графике зависимости нормированной скрытой теплоты от предыдущей скорости охлаждения. Скрытая теплота определялась как разница между интегральными значениями тепловых потоков холодной кристал-

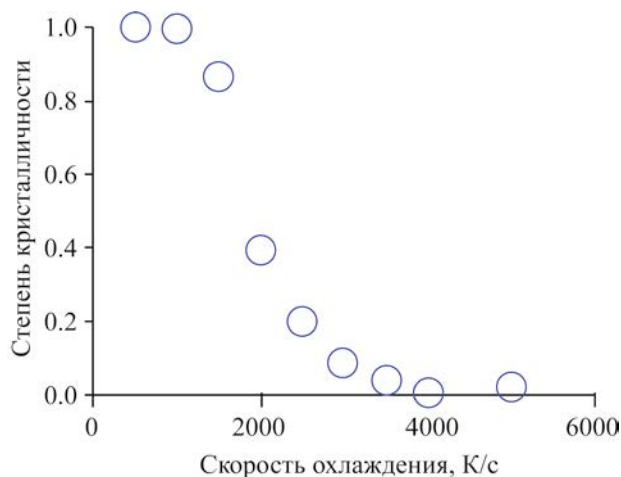


Рис. 1. Зависимость степени кристалличности фенацетина от предварительной скорости охлаждения его расплава.

лизации и плавления. Изменение количества вещества, связанное с процессом испарения, учитывалось дополнительной нормировкой скрытой теплоты на отношение текущей площади пика плавления к значению, полученному при первом нагреве.

Нормированная скрытая теплота пропорциональна степени кристалличности вещества. Зависимость степени кристалличности от предыдущей скорости охлаждения представлена на рис. 1. Исходя из данных, представленных на рисунке, критическая скорость охлаждения расплава фенацетина составила 4000 К/с. Для дополнительной оценки стеклообразующей способности фенацетина был использован подход, основанный на определении кинетической хрупкости переохлажденной жидкости.

Кинетическая хрупкость. Кинетическая хрупкость показывает, насколько сильно изменяются время релаксации и вязкость с изменением температуры и связана с кооперативным движением молекул [23]. Данный параметр используют для характеристики стеклообразного состояния аморфных металлических стекол [24], полимеров [25], органических веществ [26]. Для определения кинетической хрупкости m была рассчитана кажущаяся энергия активации стеклования ΔE_{T_g} , которая равна произведению тангенса угла наклона на графике зависимости натурального логарифма скорости

нагрева от обратной температуры стеклования на газовую постоянную [27]. Предварительно нагретый выше температуры плавления активный фармацевтический ингредиент охлаждали со скоростью выше критической скорости охлаждения (5000 К/с) до 183 К. Далее проводили нагрев со скоростями от 100 до 5000 К/с до температуры 420 К. На кривой нагрева фиксировался перегиб, середина которого была взята за температуру стеклообразного перехода [28].

Кинетическую хрупкость (m) вычисляли по уравнению (1) [29]:

$$m = \frac{-\Delta E_{T_g}}{\ln(10) T_g R}, \quad (1)$$

где ΔE_{T_g} — кажущаяся энергия активации стеклообразного перехода, T_g — температура стеклования при скорости сканирования 10 К/мин, R — универсальная газовая постоянная.

С помощью уравнений (2) и (3) были определены параметр силы хрупкости D , характеризующий температурную зависимость времени релаксации, и температура Фогеля T_0 [29].

$$D = \frac{\ln(10) m_{\min}^2}{(m - m_{\min})}, \quad (2)$$

где $m_{\min}$ минимальная возможная кинетическая хрупкость равная 16, m — кинетическая хрупкость.

$$T_0 = T_g \left(1 - \frac{m_{\min}}{m} \right), \quad (3)$$

где T_0 — температура Фогеля, температура при достижении которой время релаксации стремится к бесконечности, $m_{\min}$ минимальная кинетическая хрупкость, T_g — температура стеклования, определенная при скорости нагрева 10 К/мин. Полученные значения параметров процесса стеклования представлены в ниже.

T_m , К ^a	ΔE_{T_g} , кДж/моль	T_g , К ^a	m	D	T_0 , К
405	146	258	30	43	118

^a Определено при скорости нагрева 10 К/мин.

Таблица 1. Кинетические параметры процесса холодной кристаллизации фенацетина по данным неізотермического эксперимента

Метод	Кинетические параметры	R^2
Анализ Фридмана	$E 80.5 \pm 1.2$ кДж/моль $\lg A = 15.4 \pm 0.2$ с ⁻¹	–
KAS	$E 90.3 \pm 1.5$ кДж/моль $\lg A = 16.8 \pm 0.2$ с ⁻¹	–
Впа	$E 85.6$ кДж/моль $\lg A = 16.4$ с ⁻¹	0.99882
Cnm	Порядок реакции по реагенту $n = 0.87$ Порядок реакции по продукту 0.50 $E 86.2$ кДж/моль $\lg A = 14.4$ с ⁻¹	0.99881
An	Порядок реакции по реагенту $n = 0.88$ Автокаталитический множитель 2.14 Порядок реакции по продукту $m = 0.52$ $E 85.6$ кДж/моль $\lg A = 16.1$ с ⁻¹	0.99872
Nk	Размерность $n = 1.88$ $K_g 21.4$ К ² $\lg A = 6$ с ⁻¹ Размерность $n = 1.89$	0.99898

Для «сильных» жидкостей параметр D имеет значение >30 , в то время как для «хрупких» жидкостей параметр $D < 10$ [30]. Многие фармацевтические стекла являются «умеренно хрупкими» и имеют значения параметра D от 7 до 15 [29, 31]. Кинетическая хрупкость m для «сильных» жидкостей имеет значение <40 , а для «хрупких» жидкостей >75 [32]. Значение температуры плавления фенацетина T_m при скорости нагрева 10 К/мин было определено ранее [33].

На основании значения параметров хрупкости m и D фенацетин можно отнести к «сильным» жидкостям, что свидетельствует о слабой температурной зависимости времени релаксации. Определение кинетической хрупкости стеклообразного состояния и критических скоростей охлаждения расплава вещества позволяет на ранней стадии разработки лекарственного препарата быстро определить возможность применения метода плавления для создания готовой лекарственной формы. Исходя из значений критической скорости охлаждения и кинетической хрупкости, можно утверждать, что фенацетин имеет низкую стеклообразующую спо-

собность, а, следовательно, низкую кинетическую устойчивость. Для детального анализа кинетической устойчивости аморфной формы фенацетина были использованы методы неізотермической и изотермической кинетики.

Кинетика кристаллизации. Для определения кинетической стабильности аморфного состояния фенацетина был использован метод неізотермической кинетики. С этой целью предварительно нагретый выше температуры плавления фенацетин охлаждали до температуры 183 К со скоростью 5000 К/с, после чего снова нагревали выше температуры плавления со скоростями от 500 до 1000 К/с. Скорость нагрева оптимизировали исходя из соотношения сигнал/шум и минимизации испарения вещества. На кривой нагрева фиксировался пик холодной кристаллизации, который смещался в область высоких температур при увеличении скорости нагрева, что указывает на кинетически контролируемый процесс кристаллизации.

Рассчитанные кинетические параметры, полученные с помощью изоконверсионных и модельных подходов, представлены в табл. 1. Значения

Таблица 2. Параметры уравнения (4) для изотермической кристаллизации фенацетина

Температура выдержки, К	τ_c , мин	n_c	R^2
272	1.2	1.8	0.9998
266	3.6	1.6	0.9975
261	60.4	1.6	0.9975

температур стеклования и плавления, использованные для оптимизации модели кристаллизации Накамуры, взяты из табл. 1. Энергии активации и предэкспоненциальные множители, определенные с помощью изоконверсионных подходов, соответствуют степени конверсии 0.5.

Согласно рекомендациям ИСТАС, оптимальная прогностическая модель должна быть выбрана как минимум с помощью одного изотермического эксперимента [20]. Температурная программа изотермического эксперимента выглядела следующим образом: предварительно расплавленный образец, охлаждался со скоростью 5000 К/с до температуры 183 К. Далее образец нагревался со скоростью 5000 К/с до температуры выдержки. Температуры выдержки составили 272, 266 и 261 К, время выдержки 5000, 10000 и 20000 с соответственно. По-

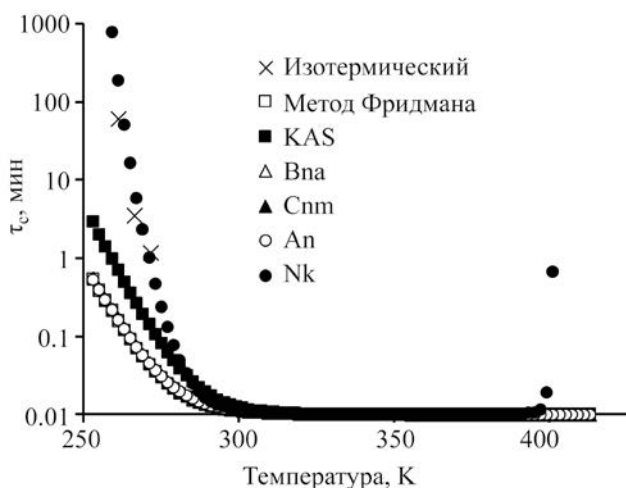
сле завершения стадии изотермической выдержки образец вновь охлаждался до 183 К и нагревался со скоростью 1000 К/с до температуры выше плавления. На кривой нагрева фиксировались экзотермический пик холодной кристаллизации и эндотермический пик плавления, из площади которых рассчитывалась скрытая теплота. Значения нормированной скрытой теплоты соответствуют кристалличности образца, а зависимость последней от времени выдержки была аппроксимирована уравнением Джонсона–Мела–Аврами–Колмогорова (4).

$$\Delta H_{\text{tot}} = \Delta H_{\infty} \left(1 - \exp \left(- \ln 2 \left(\frac{t}{\tau_c} \right)^{n_c} \right) \right), \quad (4)$$

где ΔH_{∞} – предельное значение скрытой теплоты, экстраполированное на бесконечное время, t – продолжительность выдержки, n_c – параметр Аврами, τ_c – время полупревращения кристаллизации. Параметры уравнения (4), полученные при аппроксимации кривых, представлены в табл. 2.

На рис. 2 представлены результаты предсказания температурной зависимости времени кристаллизации фенацетина, построенные по данным из табл. 1 совместно с результатами изотермического эксперимента. Из рис. 2 видно, что значения, рассчитанные с помощью модели кристаллизации Накамуры, хорошо соответствуют экспериментальным данным, в отличие от других использованных в настоящей работе подходов.

В данной работе с помощью сверхбыстрой сканирующей калориметрии было получено аморфное состояние фенацетина. Определены критическая скорость охлаждения его расплава, кинетическая хрупкость m и параметр силы хрупкости D , которые составили 4000 К/с, 30 и 43 соответственно. Исходя из параметров стеклообразующей способности фенацетин можно отнести к веществам с низкой стеклообразующей способностью, что подтверждают данные неизотермической и изотермической кинетики процесса холодной кристаллизации. Наилучшее соответствие между результатами двух кинетических подходов наблюдается в случае модели кристаллизации Накамуры. Методология оценки стабильности амор-

**Рис. 2.** Время полупревращения кристаллизации (τ_c) аморфного фенацетина, определенное в изотермическом эксперименте, и предсказанное на основе неизотермического кинетического анализа с помощью различных моделей.

фных форм лекарств, описанная в настоящей работе, может найти применение в фармацевтической промышленности для определения оптимальных условий приготовления и хранения конечных лекарственных форм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фенацетин [N-(4-этоксифенил)ацетамид] (>98%, M 179.219 г/моль, Sigma-Aldrich) был использован без дополнительной очистки.

Для изотермических и неизотермических кинетических исследований использовали сверхбыстрый сканирующий калориметр Flash DSC1 (Mettler-Toledo, Швейцария) с калориметрическим чип-датчиком Multistar UFS1, оснащенный интеркулером Huber TC-100. Образец массой от 10 до 100 нг помещали на мембрану чип сенсора, который, в зависимости от температурного диапазона, позволяет контролируемо нагревать образец со скоростью до 40000 К/с и охлаждать со скоростью до 4000 К/с. Измерения проводили в динамической атмосфере аргона при скорости потока 80 мл/мин [34].

Данные для неизотермической кинетики анализа были получены с помощью сверхбыстрой сканирующей калориметрии путем измерения калориметрических кривых при различных скоростях нагрева. Кинетический анализ холодной кристаллизации проводили в соответствии с рекомендациями ICTAC [18–20] с использованием программного пакета NETZSCH Kinetics Neo 2.6.6.7. Параметры уравнения Аррениуса (энергия активации и предэкспоненциальный множитель) определяли с помощью изоконверсионного и модельного подходов.

В качестве изоконверсионных подходов использовались анализ Фридмана [35] и метод Киссинджера–Акахиры–Сунозэ [36]. В качестве моделей использовали: модель реакции n -го порядка (F_n), модель n -мерной нуклеации по Авраами–Ерофееву (A_n), модель реакции n -го порядка с автокатализом по продукту (C_{nm}), расширенное уравнение Праута–Томпкинса (B_{na}) и модель кристаллизации по Накамура (N_k) [37].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лапук Семен Евгеньевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-1906>

Герасимов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-9724>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schittny A., Huwyler J., Puchkov M. // *Drug Deliv.* 2020. Vol. 27. P. 110. doi 10.1080/10717544.2019.1704940
2. Bhujbal S.V., Mitra B., Jain U., Gong Y., Agrawal A., Karki S., Taylor L.S., Kumar S., Zhou Q.T. // *Acta Pharm. Sin.* 2021. Vol. 11. P. 2505. doi 10.1016/j.apsb.2021.05.014
3. Alzahrani A., Nyavanandi D., Mandati P., Youssef A.A.A., Narala S., Bandari S., Repka M. // *Int. J. Pharm.* 2022. Vol. 624. P. P. 121951. doi 10.1016/j.ijpharm.2022.121951
4. Jennotte O., Koch N., Lechanteur A., Evrard B. // *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 580. P. 119200. doi 10.1016/j.ijpharm.2020.119200
5. Qiang W., Löbmann K., McCoy C.P., Andrews G.P., Zhao M. // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 1. doi 10.3390/pharmaceutics12070655
6. Wang B., Liu F., Xiang J., He Y., Zhang Z., Cheng Z., Liu W., Tan S. // *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 594. P. 120165. doi 10.1016/j.ijpharm.2020.120165
7. Smeets A., Koekoekx R., Ruelens W., Smet M., Clasen C., Van den Mooter G. // *Int. J. Pharm.* 2019. Vol. 574. P. 118885. doi 10.1016/j.ijpharm.2019.118885
8. Jakubowska E., Lulek J. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021. Vol. 62. P. 102357. doi 10.1016/j.jddst.2021.102357
9. Swallen S.F., Kearns K.L., Mapes M.K., Kim Y.S., McMahon R.J., Ediger M.D., Wu T., Yu L., Satija S. // *Science*. 2007. Vol. 315. P. 353. doi 10.1126/science.1135795
10. Ma X., Williams R.O. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019. Vol. 50. P. 113. doi 10.1016/j.jddst.2019.01.017
11. Razuc M., Grafia A., Gallo L., Ramirez-Rigo M.V., Romañach R.J. // *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2019. Vol. 45. P. 1565. doi 10.1080/03639045.2019.1641510
12. Dołęga A., Juszynska-Galazka E., Deptuch A., Baran S., Zieliński P.M. // *Thermochim. Acta*. 2021. Vol. 707. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2021.179100
13. Wabuyele B.W., Sotthivirat S., Zhou G.X., Ash J., Dhareshwar S.S. // *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106. P. 579. doi 10.1016/j.xphs.2016.10.014
14. Chmiel K., Knapik-Kowalczyk J., Jachowicz R., Paluch M. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019. Vol. 136. P. 231. doi 10.1016/j.ejpb.2019.01.025
15. Ivanisevic I., McClurg R.B., Schields P.J. In: *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia*. 2010. P. 1. doi 10.1002/9780470571224.pse414
16. Lapuk S.E., Ziganshin M.A., Larionov R.A., Mukhametzyanov T.A., Schick C., Gerasimov A.V. //

- J. Non-Cryst. Solids. 2023. Vol. 600. P. 122038. doi 10.1016/j.jnoncrysol.2022.122038
17. Minakov A., Morikawa J., Zhuravlev E., Ryu M., Van Herwaarden A. W., Schick C. // J. Appl. Phys. 2019. Vol. 125. P. 1. doi 10.1063/1.5066384
18. Vyazovkin S., Burnham A.K., Favregeon L., Koga N., Moukhina E., Pérez-Maqueda L.A., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2020. Vol. 689. P. 178597. doi 10.1016/j.tca.2020.178597
19. Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2011. Vol. 520. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2011.03.034
20. Vyazovkin S., Burnham A.K., Criado J.M., Pérez-Maqueda L.A., Popescu C., Sbirrazzuoli N. // Thermochim. Acta. 2014. Vol. 590. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2014.05.036
21. Baghel S., Cathcart H., Redington W., O'Reilly N.J. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2016. Vol. 104. P. 59. doi 10.1016/j.ejpb.2016.04.017
22. Chatteraj S., Bhugra C., Li Z.J., Sun C.C. // J. Pharm. Sci. 2014. Vol. 103. P. 3950. doi 10.1002/jps.24204
23. Vyazovkin S. Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes. New York: Springer Cham, 2015. P. 1. doi 10.1007/978-3-319-14175-6_1
24. Qiao J.C., Pelletier J.M. // Intermetallics. 2010. Vol. 19. P. 9. doi 10.1016/j.intermet.2010.08.042
25. Alvarez C., Correia N.T., Moura Ramos J.J., Fernandes A.C. // Polymer. 2000. Vol. 41. P. 2907. doi 10.1016/S0032-3861(99)00445-0
26. Moura Ramos J.J., Taveira-Marques R., Diogo H.P. // J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 93. P. 1503. doi 10.1002/jps.20061
27. Moynihan A.J., Easteal C.T., Wilder J., Tucker J. // J. Phys. Chem. 1974. Vol. 78. P. 2673. doi 10.1021/j100619a008
28. Svoboda R. // J. Therm. Anal. Calorim. 2014. Vol. 118. P. 1721. doi 10.1007/s10973-014-4077-8
29. Crowley K.J., Zografi G. // Thermochim. Acta. 2001. Vol. 380. P. 79. doi 10.1016/S0040-6031(01)00662-1
30. Baird J.A., Van Eerdenbrugh B., Taylor L.S. // J. Pharm. Sci. 2010. Vol. 99. P. 3787. doi 10.1002/jps.22197
31. Zhou D., Zhang G.G.Z., Law D., Grant D.J.W., Schmitt E.A. // J. Pharm. Sci. 2002. Vol. 91. P. 1863. doi 10.1002/jps.10169
32. Yu L. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol. 48. P. 27. doi 10.1016/S0169-409X(01)00098-9
33. Lapuk S.E., Zubaidullina L.S., Ziganshin M.A., Mukhametzyanov T.A., Schick C., Gerasimov A.V. // Int. J. Pharm. 2019. Vol. 562. P. 113. doi 10.1016/j.ijpharm.2019.03.039
34. Van Herwaarden S., Iervolino E., Van Herwaarden F., Wijffels T., Leenaers A., Mathot V. // Thermochim. Acta. 2011. Vol. 522. P. 46. doi 10.1016/j.tca.2011.05.025
35. Friedman H.L. // J. Polym. Sci. Part C Polym. Symp. 2007. Vol. 6. P. 183. doi 10.1002/polc.5070060121
36. Akahira T., Sunose T. // Res. Rep. Chiba Inst. Technol. 1971. Vol. 16. P. 22.
37. Manić N., Janković B., Dodevski V. // J. Therm. Anal. Calorim. 2021. Vol. 143. P. 3419. doi 10.1007/s10973-020-09675-y

Kinetic Stability and Glass-Forming Ability of Phenacetin by Fast Scanning Calorimetry

S. E. Lapuk^a and A. V. Gerasimov^{a,*}

^a Department of Physical Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: Alexander.Gerasimov@kpfu.ru

Received April 6, 2023; revised April 6, 2023; accepted April 19, 2023

In the present work, an amorphous active pharmaceutical ingredient, phenacetin, was obtained by fast scanning calorimetry. The critical cooling rate and kinetic fragility of its supercooled melt were determined. The process of cold crystallization of phenacetin was studied by methods of isothermal and non-isothermal kinetics. It was found that the best correspondence between the two kinetic approaches is observed in the case of using the Nakamura crystallization model. The results obtained can find their application in the development of approaches to obtaining amorphous forms of drugs prone to crystallization.

Keywords: active pharmaceutical ingredient, glass-forming ability, crystallization kinetics, fast scanning calorimetry

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ВИОЛОГЕНОВОГО КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА ДЛЯ ИНКАПСУЛЯЦИИ ГИДРОФОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2023 г. Р. Р. Кашапов^{1,*}, Ю. С. Разуваева¹, А. Ю. Зиганшина¹, А. С. Сапунова¹,
А. Д. Волошина¹, В. В. Сальников², Л. Я. Захарова¹

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

² Казанский институт биохимии и биофизики, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420111 Россия

*e-mail: kashapov@iopc.ru

Поступило в редакцию 14 апреля 2023 г.

После доработки 14 апреля 2023 г.

Принято к печати 17 апреля 2023 г.

Работа посвящена исследованию супрамолекулярной системы на основе виологенового каликс[4]-резорцина и альгината натрия в водной среде с привлечением набора физико-химических методов. Установлено, что альгинат натрия и виологеновый каликс[4]резорцин в диапазоне концентрационных соотношений макроцикл:полимер от 1:2 до 1:10 образуют стабильные наночастицы, способные инкапсулировать гидрофобные биологически активные вещества. Исследование цитотоксических свойств данных наночастиц в присутствии инкапсулированных субстратов показало увеличение селективности действия кверцетина и олеиновой кислоты по отношению к опухолевым клеткам М-HeLa в 2.47 и 1.14 раза соответственно.

Ключевые слова: каликсарен, полимер, самосборка, комплексообразование, солубилизация, цитотоксичность

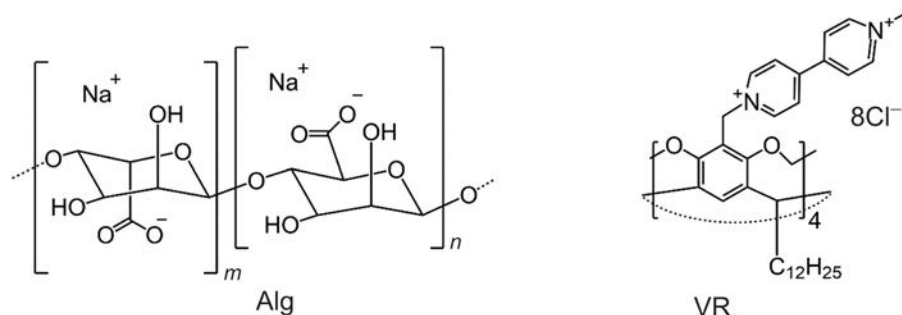
DOI: 10.31857/S00444460X23050153, **EDN:** DDCGOC

В настоящее время активно исследуются супрамолекулярные системы на основе полиэлектролитов и противоположно заряженных ионных ПАВ, интерес к которым возрос в последние несколько лет ввиду создания широкого спектра новых функциональных систем для решения различных прикладных задач [1–4]. Способность к совместной самоорганизации этих молекулярных блоков с образованием функциональных наноразмерных частиц лежит в основе супрамолекулярного подхода к разработке новых многоцелевых агентов. Такой подход позволяет без применения специальных условий (синтетических процедур, высо-

кой температуры, органических растворителей) получать нетоксичные функциональные системы с высокой эффективностью загрузки субстратов и стимул-чувствительными свойствами, что является актуальным для современной фундаментальной науки и фармацевтической химии.

Биополимер альгинат натрия, получаемый из морских водорослей, представляет собой линейный гетерополимер, содержащий 1,4-связанные α -L-глюкуроновую кислоту и β -D-маннуриновую кислоту (схема 1) [5]. Он находит множество применений в различных современных технологиях в области пищевой и биомедицинской промышлен-

Схема 1.



ности. Одним из основных преимуществ альгината является простота приготовления гидрогеля путем сшивания ионами многовалентных металлов без использования токсичных химических веществ и жестких условий [6, 7]. В качестве сшивающего агента применяется двухвалентный ион Ca^{2+} [8, 9], а в недавних публикациях ион Zn^{2+} также использовали для приготовления гелей, микро- и наночастиц [10, 11]. Альгинатные гидрогели широко изучаются именно с перспективой применения для доставки лекарств [7, 9, 12]. Капсулы альгината стабильны в кислой среде желудка, но набухают в основной среде кишечника и высвобождают инкапсулированное лекарство [13], поэтому представляют собой идеальный полисахарид для доставки лекарств в толстую кишку. Кроме этого, комплексы альгинатов с металлами важны для медицинской практики, поскольку они способны укреплять иммунную систему [14] и предотвращать развитие онкологических [15], сердечно-сосудистых [16] и почечных заболеваний [17].

Помимо использования катионов металлов, возможно применение органических противоионов для супрамолекулярных взаимодействий с производными альгината. Смешанные наночастицы можно получать в результате электростатических взаимодействий между альгинатом и катионным полимером, например, хитозаном [18, 19]. Данным способом можно модифицировать поверхности наноразмерных частиц различной природы, а именно липосом [20], металлических [21] и полимерных наночастиц [22, 23]. Полимерная оболочка в виде альгината способствует повышению стабильности частиц [20, 23], улучшению проникновению в клетки и регулированию иммунного ответа

[24]. Кроме формирования супрамолекулярных систем с противоположно заряженными полимерами и наночастицами, молекулы ПАВ широко используются при создании полимер-коллоидных комплексов [25, 26], которые находят применение в медицине [3, 27], косметологии [28, 29], нефтяной [30, 31] и пищевой промышленности [32, 33]. Для получения альгинатных наночастиц также могут быть использованы противоположно заряженные ПАВ. Миртич и соавторы сравнили комплексообразование альгината с катионами металлов, полимерами и ПАВ [34]. Было показано, что использование ПАВ приводит к формированию самых маленьких частиц с наименьшей полидисперсностью и с самым низким дзета-потенциалом среди исследованных сшивающих агентов. Янг и соавторы [35] показали, что во взаимодействиях между альгинатом и ПАВ преобладающую роль играет электростатическое притяжение, а при понижении pH межмолекулярные взаимодействия дополнительно стабилизировались гидрофобным эффектом. В литературе также представлен ряд работ, посвященных исследованию агрегации катионных ПАВ в присутствии альгината. Взаимодействие альгината с ПАВ индуцирует образование мицелл при концентрациях ПАВ ниже их критической концентрации агрегации (ККА) [36–38]. Помимо традиционных открытоцепных ПАВ макроциклический амфифил, а именно катионный каликс[4]-резорцин, может также электростатически взаимодействовать с альгинатным полиэлектролитом [39]. Как и в случае с традиционными амфифилами, в присутствии полимера значение ККА амфифила снижается, а в растворе формируются стабильные частицы, размер которых зависит от

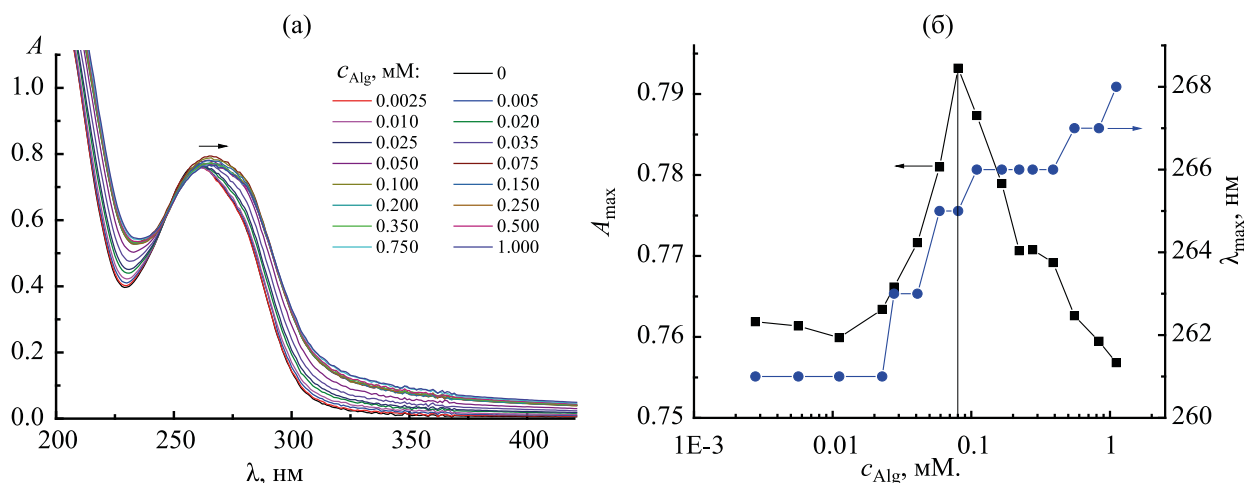


Рис. 1. УФ спектры водных растворов 0.01 mM. VR в отсутствие и в присутствии различной доли Alg (оптический путь – 1 см) (а) и соответствующая им зависимость максимального поглощения (шкала слева) и длины волны этого поглощения (шкала справа) от концентрации Alg (б).

длины гидрофобных заместителей и природы головной группы макроцикла. Для сшивки альгината можно использовать мицеллы цетилпиридиний хлорида [40], которые проявляют антибактериальные свойства [40] и могут выступать в качестве наноконтейнера для липофильного лекарства ибупрофена [27]. Наночастицы на основе композиции альгинат–Твин 80–геминальное катионное ПАВ использовали для связывания капсаицина [41]. Как видно из представленных выше литературных данных, агрегация в смешанных системах альгината и ПАВ широко изучена, однако применение этих композиций в качестве систем доставки лекарств недостаточно исследовано.

Данная работа посвящена изучению надмолекулярных агрегатов, образующихся в растворах полианиона альгината натрия (Alg) и катионного кавитанда, а именно виологенового каликс[4]-резорцина, содержащего *n*-додецильные заместители на нижнем ободе (VR) (схема 1). Выбор макроцикла обусловлен нацеленностью виологеновых групп на митохондрии клеток [42], которые рассматриваются в качестве мишени в рамках новых перспективных методов лечения рака [43], сердечной недостаточности [44], резистентности к инсулину [45] и нарушений в работе мозга [46]. В предыдущих работах мы показали низкую токсичность виологенового макроцикла [47,48] и его

способность образовывать смешанные агрегаты с анионными ПАВ [49]. В данной работе набором физико-химических методов была исследована агрегация в бинарной системе VR–Alg с образованием наночастиц, определены размеры агрегатов и оценены их биологические свойства. Полученные агрегаты были исследованы в качестве наноконтейнеров для липофильных биологически активных веществ, а именно флавоноида кверцетина и олеиновой кислоты.

На первом этапе исследований было изучено взаимодействие Alg с виологеновым каликс[4]-резорцином при помощи спектрофотометрии. Виологеновый каликс[4]резорцин имеет характеристическую полосу поглощения при 261 нм, в то же время поглощение Alg в этой области спектра незначительно. Титрование водного раствора виологенового каликс[4]резорцина с концентрацией 0.01 mM. показало, что с увеличением содержания Alg наблюдается возрастание интенсивности поглощения с батохромным сдвигом его максимума, а затем снижение интенсивности поглощения (рис. 1а). Если построить зависимость максимума поглощения от молярной концентрации Alg, рассчитанной относительно мономерного звена Alg, то максимальное значение интенсивности на данной зависимости наблюдалось в смеси с 8-кратным избытком Alg (рис. 1б). Максимум

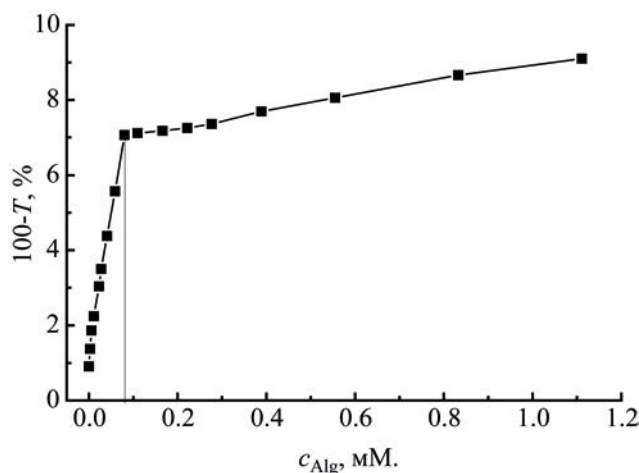


Рис. 2. Зависимость мутности смешанной системы VR–Alg от концентрации Alg при фиксированной концентрации VR 0.01 mM. в воде (λ 450 nm, l 10 мм, 25°C).

поглощения при титровании смещается вправо с 261 до 268 nm, что говорит об изменении микроокружения молекул VR в присутствии Alg. Стоит отметить, что соотношение VR:Alg = 1:8 является эквизарядным, поскольку на одну молекулу макроцикла приходится восемь положительных зарядов четырех виологеновых групп, а каждое мономерное звено Alg содержит по одной ацетатной группе (схема 1). Метод турбидиметрического титрования также показал, что добавление одного компо-

нента к другому приводит к резкому возрастанию мутности до достижения соотношения VR:Alg = 1:8 (рис. 2). При дальнейшем увеличении концентрации Alg эти агрегаты не разрушаются и мутность не снижается, что отражается на отсутствии снижения оптической плотности после достижения 8-кратного избытка полимера. Таким образом, каждая молекула VR при связывании с Alg ориентирует вокруг себя восемь мономерных звеньев полимерной молекулы, что указывает на электростатическую природу взаимодействия между VR и Alg.

Значение удельной электропроводности в водных растворах индивидуального Alg линейно возрастает в диапазоне концентраций до 0.5 mM. (рис. 3а). В присутствии VR при увеличении содержания Alg в растворе до 8-кратного избытка значение электропроводности не меняется и остается на уровне свободного макроцикла (рис. 3а), что подтверждает формирование наночастиц за счет электростатического взаимодействия макроцикла с полимером и взаимной компенсации заряда виологеновых групп макроцикла и ацетатных групп полимера при соотношении VR:Alg = 1:8. При последующем добавлении Alg электропроводность смешанных растворов идентична электропроводности растворам индивидуального полимера, что указывает на появление свободных молекул полимера, не участвующих во взаимо-

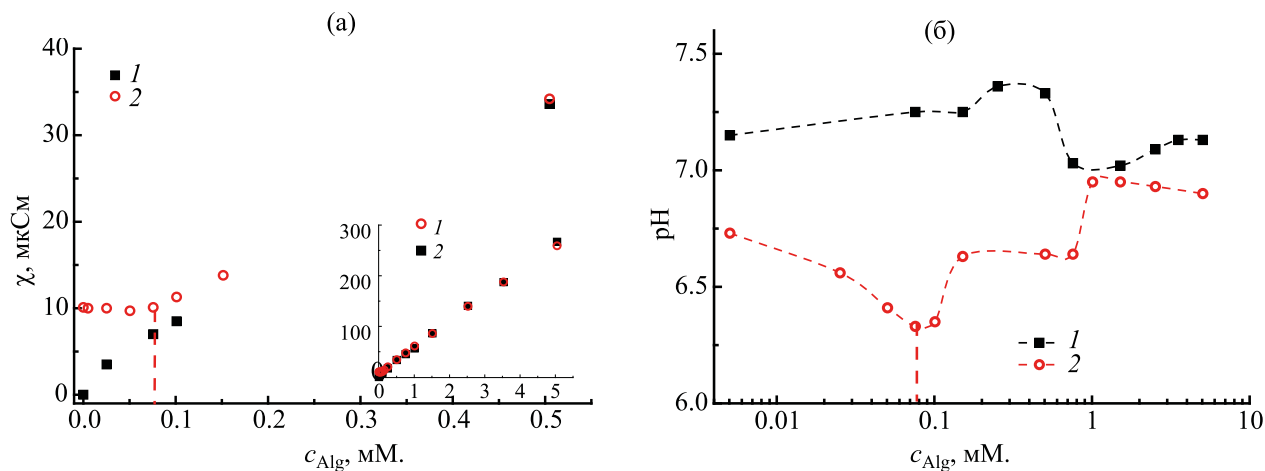


Рис. 3. Зависимость удельной электропроводности (а) и pH (б) от концентрации Alg для смешанной системы VR–Alg (1) и индивидуального раствора Alg (2) при фиксированной концентрации VR (0.01 mM.) при 25°C.

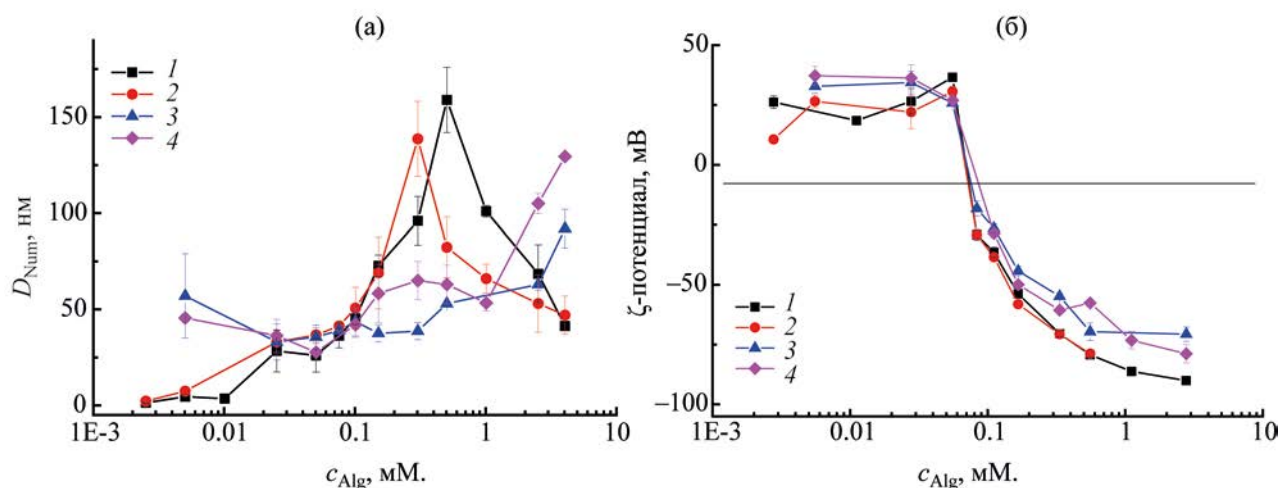


Рис. 4. Зависимость размера (а) и дзета-потенциала (б) частиц в смешанной системе VR–Alg от концентрации Alg при фиксированной концентрации VR 0.01 мМ. при 25°C. 1 – свежеприготовленный образец, 2 – через 1 сут, 3 – через 7 сут, 4 – через 14 сут.

действии с виологеновым каликс[4]резорцином в растворе.

Индивидуальный раствор 0.01 мМ. VR обладает pH 6.77, а индивидуальный раствор Alg имеет pH в нейтральной области, но добавление полимера к 0.01 мМ. VR приводит к снижению pH с минимумом, наблюдаемым при соотношении VR:Alg = 1:8 (рис. 3б). Предполагаемой причиной снижения pH в этом концентрационном диапазоне является то, что равновесное состояние нейтральной и анионной форм слабых α -L-глюкуроновой и β -D-маннуровой кислот при взаимодействии с виологеновым каликс[4]резорцином сдвигается в сторону образования анионов. При дальнейшем увеличении избытка полимера значение pH возрастает и приближается к нейтральному значению pH индивидуального полимера.

Формирование агрегатов в смешанном растворе было исследовано методом динамического рассеяния света (ДРС) (рис. 4, S1, см. Дополнительные материалы). В индивидуальном растворе VR с концентрацией 0.01 мМ. наблюдаются только неагрегированные молекулы, а образование агрегатов начинается, когда концентрация Alg в смеси превышает 0.01 мМ. (рис. 4а). При 8-кратном избытке Alg размер агрегатов составляет около

35 нм. Однако максимум значений гидродинамического диаметра наблюдается не при соотношении VR:Alg = 1:8, которое соответствует перезарядке системы (рис. 4б), а при 50–80-кратном избытке полимера, что коррелирует с возрастанием мутности в этом концентрационном диапазоне (рис. 2). Размер агрегатов в этих смешанных растворах в основном составляет 100–150 нм, но в то же время присутствует небольшая доля более крупных частиц с гидродинамическим диаметром 300–600 нм (рис. S1, см. Дополнительные материалы). Возможной причиной образования последних является то, что вновь добавляемый полимер «склеивает» агрегаты, образовавшиеся ранее, в более крупные структуры. За одни сутки хранения при комнатной температуре размер частиц, формируемых в растворах до достижения соотношения VR:Alg = 1:16, практически не изменяются, а в растворах с 20–80-кратным избытком Alg происходит немонокотное изменение размеров. За две недели хранения наиболее стабильные частицы, сохраняющие значения гидродинамического диаметра, наблюдались в растворах с избытком полимера в диапазоне соотношений VR–Alg от 1:2 до 1:10. В течение этого срока значения дзета-потенциала данных растворов претерпевали незначительные изменения.

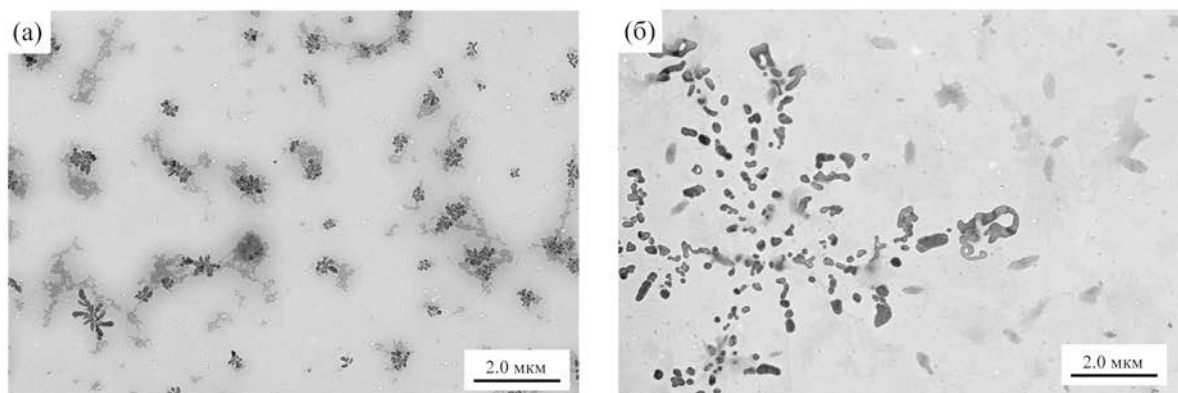


Рис. 5. Изображение ПЭМ для агрегатов, образованных в водной среде VR:Alg = 1:1 (а) и VR:Alg = 1:20 (б).

Убедившись с помощью ДРС в том, что добавление VR в водный раствор Alg приводит к формированию совместных агрегатов, для смешанных систем с соотношением VR:Alg = 1:1 (рис. 5а) и 1:20 (рис. 5б) были получены микрофотографии просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). На данных фотографиях видно наличие несферических агрегатов, размер которых возрастает при увеличении доли полимера, что соотносится с данными ДРС. Несферическая форма агрегатов может свидетельствовать об образовании супрамолекулярных полимеров как в случае формирования комплексов каликс[4]арена с солью виологена [50]. Однако метод ДРС выявил наличие одномодального распределения частиц для эквимольной смеси и бимодального распределения для смеси с избытком Alg с хорошими корреляционными функциями и низкими значениями индекса полидисперсности, что свидетельствует о наличии в растворе однородных сферических частиц. На полученных микрофотографиях также идентифицируется небольшое количество сферических частиц, поэтому не стоит исключать их образование в растворе. Преобладание удлиненных агрегатов на изображениях ПЭМ обусловлено тем, что удаление растворителя во время пробоподготовки изменяет реальные концентрации компонентов. Уменьшение содержания воды в образце сопровождается дегидратацией полярных групп молекул и сближением агрегатов. Аналогичный эффект на-

блюдается как для индивидуального амфифильного раствора виологена [51], так и для смешанных агрегатов с сульфокаликс[4]ареном [52].

Измерение дзета-потенциала частиц в растворах VR–Alg проводили методом электрофоретического рассеяния света. В смеси с избытком VR наблюдается положительное значение дзета-потенциала, обусловленное присутствием виологеновых групп макроцикла. Добавление первых порций Alg к постоянному количеству VR (0.01 мМ.) до достижения соотношения 1:7 незначительно влияет на положительное значение дзета-потенциала агрегатов (рис. 4б) несмотря на то, что в этом диапазоне соотношений уже наблюдается формирование агрегатов и появление мутности (рис. 1а). Затем с увеличением доли Alg наблюдается резкая перезарядка смешанной системы, и при соотношении VR:Alg = 1:8 дзета-потенциал частиц составляет уже –29 мВ. При последующем увеличении концентрации полимера значение дзета-потенциала постепенно снижается в сторону отрицательных значений, что обусловлено избытком отрицательно заряженных ацетатных групп Alg. Таким образом, комплексом физико-химических методов показано то, что в супрамолекулярных системах на основе VR и Alg формируются наночастицы за счет межмолекулярных электростатических взаимодействий.

Наночастицы на основе VR–Alg были протестированы в качестве солюбилизаторов биологи-

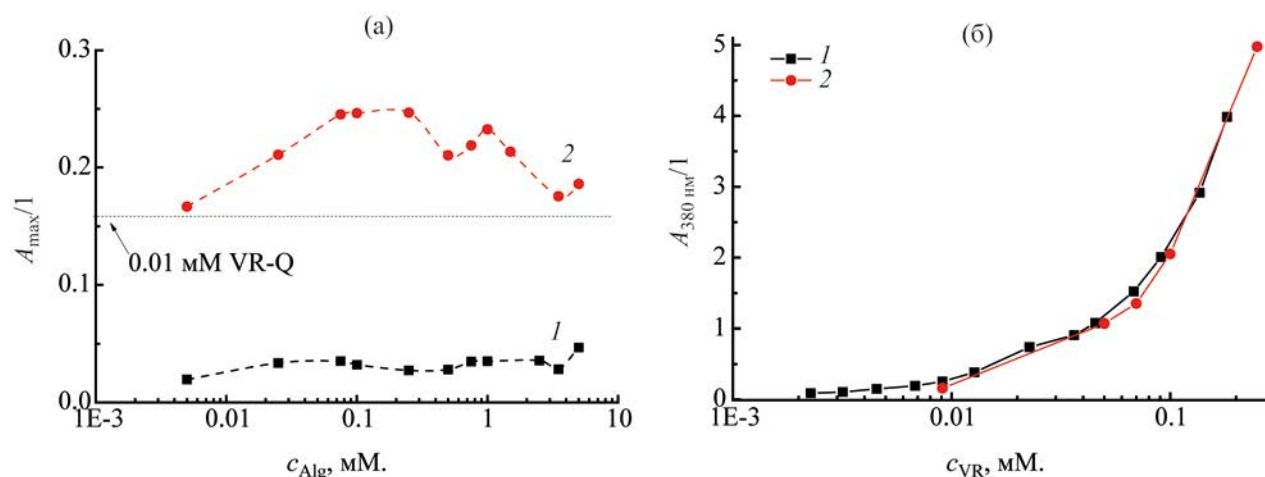


Рис. 6. Солюбилизация кверцетина в растворах Alg (1) и 0.01 mM VR-Alg (2, а), VR (1) и 0.1 mM Alg-VR (2, б) при 25°C.

чески активных субстратов. В качестве одного из них был использован гидрофобный антиоксидант кверцетин. Кверцетин может связываться с индивидуальным макроциклом в водной среде даже при концентрациях макроцикла ниже ККА не только за счет солюбилизации в гидрофобной области агрегатов VR, но также благодаря взаимодействию с виологеновыми группами [47]. В ряде опубликованных работ было показано, что кверцетин может инкапсулироваться в наночастицы на основе Alg за счет водородных связей [53, 54]. Тем не менее проведенный нами эксперимент показал, что количество субстрата, связываемого индивидуальным Alg, очень мало, что указывает на отсутствие гидрофобных доменов в структуре полимера вследствие его малой концентрации (рис. 6а, S2, см. Дополнительные материалы). Было показано, что присутствие Alg в смеси 0.01 mM VR-Alg приводит к увеличению солюбилизационной емкости (рис. 6а), что свидетельствует об увеличенном объеме гидрофобного домена смешанных систем по сравнению с агрегатами на основе индивидуального макроцикла. При сравнении солюбилизационной емкости индивидуального VR и смеси с постоянной долей Alg (0.1 mM.) наблюдается незначительное увеличение количества растворенного кверцетина в смеси, но после достижения эквимолярного соотношения компонентов солюбилизация флавоноида в этой смеси идентична наблюдаемой в индивидуальном растворе (рис. 6б).

В отличие от кверцетина другой липофильный субстрат, олеиновая кислота, не имеет характеристических полос поглощения и не флуоресцирует, поэтому было исследовано влияние олеиновой кислоты на интенсивность полосы поглощения при 264 нм, относящейся к VR в составе смеси с Alg при различных соотношениях VR-Alg. Добавление олеиновой кислоты к макроциклу снижает интенсивность его поглощения при 264 нм. Были исследованы три смешанных системы VR-Alg с соотношением компонентов 1:1, 1:8 и 1:50 (рис. 7, S3, см. Дополнительные материалы). Для систем с избытком Alg влияние олеиновой кислоты на интенсивность полосы поглощения макроцикла очень слабое, и наибольшее влияние олеиновой кислоты наблюдается на эквимолярную смесь, причем поглощение снижается при добавлении олеиновой кислоты так же, как и в случае индивидуального VR. Вероятно, основным фактором, обуславливающим возможность взаимодействия олеиновой кислоты и VR в составе комплекса с Alg, являются положительный дзета-потенциал совместных агрегатов, способствующий взаимодействию с карбоксильной группой олеиновой кислоты, и наличие гидрофобных доменов, формируемых *n*-додецильными группами VR (рис. 5а).

После проведения исследования супрамолекулярной системы на основе VR и Alg обширным комплексом физико-химических методов были подготовлены образцы для скрининга биологических свойств. Водные растворы индивидуальных квер-

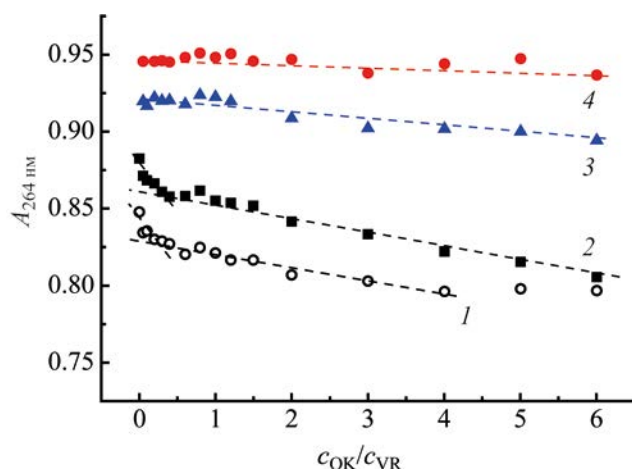


Рис. 7. Зависимость поглощения при 264 нм в водных растворах индивидуального раствора VR и смесей VR–Alg с различными соотношениями компонентов от концентрации олеиновой кислоты (l 10 мм, 25°C). 1 – 0.01 мМ. VR–OK, 2 – 0.01 мМ. VR–0.01 мМ. Alg–OK, 3 – 0.01 мМ. VR–0.08 мМ. Alg–OK, 4 – 0.01 мМ. VR–0.50 мМ. Alg–OK.

цетина и олеиновой кислоты были приготовлены с использованием 2%-ного этанола и обладали пониженным индексом селективности, которое рассчитывается как отношение значения концентрации, вызывающей гибель 50% нормальных клеток Chang liver (IC_{50}), к значению IC_{50} для опухолевых клеток M–HeLa. Индивидуальный Alg не цитотоксичен, а его эквимольный комплекс с VR проявляет цитотоксическое действие с небольшой селективностью по отношению к опухолевым клеткам (табл. 1). Наличие гидрофобных субстратов (кверцетина и олеиновой кислоты) в агрегатах на ос-

нове эквимольного комплекса не оказывает существенного влияния на проявление цитотоксического действия, за исключением случая инкапсулированной олеиновой кислоты по отношению к Chang liver. Небольшое усиление клеточной токсичности в данном случае, согласно литературным данным, может быть обусловлено способностью олеиновой кислоты увеличивать продукцию АТФ и одновременно расширять митохондрии [55].

Таким образом, изучена агрегация Alg в смешанной системе VR–Alg в водной среде. Благодаря электростатическим взаимодействиям между виологеновыми группами VR и ацетатными группами Alg самопроизвольно формируются функциональные наночастицы без использования органических растворителей, температурного и ультразвукового воздействия. Размер и свойства данных частиц зависят от соотношения компонентов в системе, прежде всего, от соотношения их зарядов. Полученные наночастицы способны инкапсулировать липофильные биологически активные вещества и значительно улучшать их растворимость в воде и, как следствие, биодоступность. Возможность регулировать физико-химические свойства агрегатов на основе VR–Alg, контролируя соотношение компонентов, предлагает путь к рациональному получению биосовместимых композиций, способных повысить растворимость липофильных биологически активных веществ в водных растворах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Подробности синтеза VR описаны в работе [47]. Альгинат натрия (Acros Organics), кверцетин (95%, Acros Organics) и олеиновую кислоту (99%,

Таблица 1. Цитотоксичность индивидуальных растворов Alg, кверцетина и олеиновой кислоты, эквимольной системы VR–Alg в отсутствие и в присутствии солюбилизированных субстратов кверцетина и ОК, а также значения индекса селективности (ИС)

Композиция	$IC_{50}(\text{Alg}), \text{мМ.}$		ИС
	M–HeLa	Chang liver	
Alg	>0.05	>0.05	–
Кверцетин	0.07±0.006	0.03±0.001	0.42
Олеиновая кислота	0.33±0.2	0.22±0.1	0.66
VR–Alg	0.046±0.004	0.051±0.004	1.11
VR–Alg–кверцетин	0.048±0.003	0.05±0.004	1.04
VR–Alg–олеиновая кислота	0.048±0.003	0.036±0.002	0.75

Alfa Aesar) использовали без дополнительной очистки. Растворы готовили в деионизированной воде (18.2 МΩ), полученной на системе очистки воды Millipore Direct-Q 5 UV (Molsheim, Франция). Растворы полимера и макроцикла готовили путем растворения твердой навески вещества в определенном объеме воды при перемешивании на магнитной мешалке в течение 30 мин. Смешанные растворы VR–Alg готовили простым смешиванием различных объемов исходных водных растворов полимера и макроцикла в определенном соотношении.

Для определения электропроводности использовался кондуктометр InoLab Cond 720 (WTW GmbH, Германия), оснащенный графитовым электродом. Для измерения pH растворов использовали pH-метр HI 2110 (Hanna Instruments, США). Все измерения проводили при 25 °C, повторяли не менее трех раз и определяли среднее значение. Размеры частиц и их дзета-потенциал измеряли на анализаторе частиц Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания). Спектры поглощения измеряли в кварцевых кюветах толщиной 1 и 10 мм с помощью спектрофотометра Specord 250 Plus (Analytic Jena, Германия) при 25 °C. Изображения ПЭМ получали с помощью просвечивающего электронного микроскопа Hitachi HT7800 (Hitachi, Япония). Микроскоп работал при ускоряющем напряжении 80 кВ. Перед съемкой 5 мкл раствора помещали на покрытую формваром медную сетку диаметром 3 мм, после чего высушивали при комнатной температуре в течение 24 ч.

Для экспериментов по цитотоксичности использовали культуру опухолевых клеток М-HeLa клон 11 (эпителиоидный рак шейки матки, сублиния HeLa, клон М-HeLa из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и линию клеток печени человека (Chang liver) из коллекции Научно-исследовательском институте вирусологии РАМН (Москва). Клетки культивировали на стандартной питательной среде Игла, изготовленной в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАН (компания «ПанЭко»), с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 1% незаменимых аминокислот.

Цитотоксическое действие на клетки определяли с помощью колориметрического метода кле-

точной пролиферации – МТТ-теста [56]. Клетки высевали на 96-луночный планшет фирмы Nunc в концентрации 5×10^3 клеток на лунку в объеме 100 мкл среды и культивировали в CO₂-инкубаторе при 37 °C до образования монослоя. Затем питательную среду удаляли, и в лунки вносили по 100 мкл растворов испытуемых образцов в заданных разведениях, которые готовили непосредственно в питательной среде. Через 24 ч инкубации клеток с тестируемыми соединениями питательную среду удаляли с планшета, добавляли 100 мкл питательной среды без сыворотки с МТТ в концентрации 0.5 мг/мл и инкубировали 4 ч при 37 °C. Затем в каждую лунку к кристаллам формазана добавляли по 100 мкл ДМСО. Оптическую плотность регистрировали при длине волны 540 нм на планшетном-ридере Invitrologic (Россия). Значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием онлайн-калькулятора MLA - Quest Graph™ IC50 Calculator AAT Bioquest, Inc. (AAT Bioquest Inc. Quest Graph™ IC₅₀ Calculator <https://www.aatbio.com/tools/ic50-calculator>). Эксперименты были повторены трижды, и результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Эксперименты с животными не проводились.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кашапов Руслан Равилевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-353X>

Разуваева Юлия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1417-7416>

Зиганшина Альбина Юлдузовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4507-9923>

Сапунова Анастасия Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4355-1430>

Волошина Александра Дмитриевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3540-8554>

Сальников Вадим Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-672X>

Захарова Люция Ярулловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-73-10050).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.Я. Захарова является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23050153 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kashapov R., Gaynanova G., Gabdrakhmanov D., Kuznetsov D., Pavlov R., Petrov K., Zakharova L., Sinyashin O. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 6961. doi 10.3390/ijms21186961
2. *Polymer-Surfactant Systems* / Ed. J.C.T. Kwak. New York: CRC Press, 2020. 500 p.
3. Chavanpatil M.D., Khadair A., Panyam J. // *Pharm. Res.* 2007. Vol. 24. P. 803. doi 10.1007/s11095-006-9203-2
4. Khan N., Brettmann, B. // *Polymers.* 2019. Vol. 11. P. 51. doi 10.3390/polym11010051
5. Lee K.Y., Mooney D.J. // *Prog. Polym. Sci.* 2012. Vol. 37. P. 106. doi 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003
6. Gurikov P., Smirnova I. // *Gels.* 2018. Vol. 4. P. 14. doi 10.3390/gels4010014
7. Uyen N.T.T., Hamid Z.A.A., Tram N.X.T., Ahmad N. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 153. P. 1035. doi 10.1016/j.ijbiomac.2019.10.233
8. Massana Roquero D., Bollella P., Katz E., Melman A. // *ACS Appl. Polym. Mater.* 2021. Vol. 3. P. 1499. doi 10.1021/acsapm.0c01358
9. Abasalizadeh F., Moghaddam S.V., Alizadeh E., Akbari E., Kashani E., Fazljou S.M.B., Torbati M., Akbarzadeh A. // *J. Biol. Eng.* 2020. Vol. 14. P. 17. doi 10.1186/s13036-020-00239-0
10. Sabater I Serra R., Molina-Mateo J., Torregrosa-Cabanilles C., Andrio-Balado A., Dueñas J.M.M., Serrano-Aroca Á. // *Polymers.* 2020. Vol. 12. P. 702. doi 10.3390/polym12030702
11. Straccia M.C., D'Ayala G.G., Romano I., Laurienzo P. // *Carbohydr. Polym.* 2015. Vol. 125. P. 103. doi 10.1016/j.carbpol.2015.03.010
12. Li S., Wang X., Chen J., Guo J., Yuan M., Wan G., Yan C., Li W., Machens H.G., Rinkevich Y., Yang X., Song H., Chen Z. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2022. Vol. 202. P. 657. doi 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.080
13. Pasparakis G., Bouropoulos N. // *Int. J. Pharm.* 2006. Vol. 323. P. 34. doi 10.1016/j.ijpharm.2006.05.054
14. Kerschenmeyer A., Arlov Ø., Malheiro V., Steinwachs M., Rottmar M., Maniura-Weber K., Palazzolo G., Zenobi Wong M. // *Biomater. Sci.* 2017. Vol. 5. P. 1756. doi 10.1039/c7bm00341b
15. Dang W., Wang Y., Chen W.C., Ju E., Mintz R.L., Teng Y., Zhu L., Wang K., Lv S., Chan H.F., Tao Y., Li M. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2023. Vol. 15. P. 4911. doi 10.1021/acsami.2c18494
16. *Biopolymer Membranes and Films* / Eds M.A. de Moraes, C.F. da Silva, R.S. Vieira. New York: Elsevier, 2020. P. 273.
17. Eroğlu M., Kurşaklıoğlu H., Misirli Y., Iyisoy A., Acar A., Işin Doğan A., Denkba E.B. // *J. Microencapsul.* 2006. Vol. 23. P. 367. doi 10.1080/02652040500286318
18. Lawrie G., Keen I., Drew B., Chandler-Temple A., Rintoul L., Fredericks P., Grøndahl L. // *Biomacromolecules.* 2007. Vol. 8. P. 2533. doi 10.1021/bm070014y
19. Yoncheva K., Tzankov B., Yordanov Y., Spassova I., Kovacheva D., Frosini M., Valoti M., Tzankova V. // *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 2020. Vol. 59. P. 101870. doi 10.1016/j.jddst.2020.101870
20. Azumah J., Smistad G., Hiorth M. // *Colloids Surf. (A).* 2022. Vol. 653. P. 129924. doi 10.1016/j.colsurfa.2022.129924
21. Prabha G., Raj V. // *Mater. Sci. Eng. (C).* 2017. Vol. 79. P. 410. doi 10.1016/j.msec.2017.04.075
22. Maity S., Mukhopadhyay P., Kundu P.P., Chakraborti A.S. // *Carbohydr. Polym.* 2017. Vol. 170. P.124. doi 10.1016/j.carbpol.2017.04.066
23. Khan M.A., Yue C., Fang Z., Hu S., Cheng H., Bakry A.M., Liang L. // *J. Food Eng.* 2019. Vol. 258. P. 45. doi 10.1016/j.jfoodeng.2019.04.010
24. Ayaz F., Alas M.O., Genc R. // *Inflammation.* 2020. Vol. 43. P. 777. doi 10.1007/s10753-019-01165-0
25. Guzmán E., Llamas S., Maestro A., Fernández-Peña L., Akanno A., Miller R., Ortega F., Rubio R.G. // *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2016. Vol. 233. P. 38. doi: 10.1016/j.cis.2015.11.001
26. Holmberg K., Jönsson B., Kronberg B., Lindman B. *Surfactants and Polymers in Aqueous Solutions.* Chichester: Wiley, 2002. 545 p.
27. Mirtič J., Paudel A., Laggner P., Hudoklin S., Kreft M.E., Kristl J. // *Int. J. Pharm.* 2020. Vol. 580. P. 119199. doi 10.1016/j.ijpharm.2020.119199
28. Somasundaran P., Chakraborty S., Qiang Q., Deo P., Wang J., Zhang R. // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2005. Vol. 27. P. 135. doi 10.1111/j.1467-2494.2005.00257_2.x
29. Llamas S., Guzmán E., Ortega F., Baghdadli N., Cazeneuve C., Rubio R.G., Luengo G.S. // *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2015. Vol. 222. P. 461.
30. Zhao L., Wang J., Zhang X., Guo X., Chen L., Zhang A., Cao K., Li J. // *J. Pet. Explor. Prod. Technol.* 2022. Vol. 13. P. 853. doi 10.1007/s13202-022-01564-4

31. Wu Q., Ding L., Zhang L., Ge J., Rahman M.A., Economou I.G., Guérillot D. // *Energy*. 2023. Vol. 264. P. 126256. doi 10.1016/j.energy.2022.126256
32. Kralova I., Sjöblom J. // *J. Dispers. Sci. Technol.* 2009. Vol. 30. P. 1363. doi 10.1080/01932690902735561
33. Handbook of Nutraceuticals and Natural Products: Biological, Medicinal, and Nutritional Properties and Applications / Eds P. Balakrishnan, S. Gopi. Hoboken: Wiley, 2022. P. 363.
34. Mirtič J., Ilaš J., Kristl J. // *Carbohydr. Polym.* 2018. Vol. 181. P. 93. doi 10.1016/j.carbpol.2017.10.040
35. Yang J., Chen S., Fang Y. // *Carbohydr. Polym.* 2009. Vol. 75. P. 333. doi 10.1016/j.carbpol.2008.07.037
36. Degen P., Paulus M., Zwar E., Jakobi V., Dogan S., Tolan M., Rehage H. // *Surf. Interface. Anal.* 2019. Vol. 51. P. 1051. doi 10.1002/sia.6691
37. Neumann M.G., Schmitt C.C., Iamazaki E.T. // *Carbohydr. Res.* 2003. Vol. 338. P. 1109. doi 10.1016/S0008-6215(03)00051-X
38. Hoque M.A., Mahbub S., Khan M.A., Eldesoky G.E. // *J. Dispers. Sci. Technol.* 2022. Vol. 43. P. 1039. doi 10.1080/01932691.2020.1847661
39. Morozova J.E., Myaldzina C.R., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Syakaev V.V., Ziganshina A.Yu., Antipin I.S. // *Colloids Surf. (A)*. 2022. Vol. 642. P. 128622. doi 10.1016/j.colsurfa.2022.128622
40. Mirtič J., Kogej K., Baumgartner S., Smistad G., Kristl J., Hiorth M. // *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 511. P. 774. doi 10.1016/j.ijpharm.2016.07.065
41. Ahmady A.R., Solouk A., Saber-Samandari S., Akbari S., Ghanbari H., Brycki B.E. // *J. Colloid. Interface. Sci.* 2023. Vol. 638. P. 616. doi 10.1016/j.jcis.2023.01.139
42. Zhao G., Cao K., Xu C., Sun A., Lu W., Zheng Y., Li H., Hong G.L., Wu B., Qiu Q.M., Lu Z. // *Int. J. Biol. Sci.* 2017. Vol. 13. P. 888. doi 10.7150/ijbs.18468
43. Liu A.-R., Lv Z., Yan Z.-W., Wu X.-Y., Yan L.-R., Sun L.-P., Yuan Y., Xu Q. // *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21. P. 27. doi 10.1186/s12967-023-03878-1
44. Yu X., Yang Y., Chen T., Wang Y., Guo T., Liu Y., Li H., Yang L. // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2023. Vol. 11. P. 1075917. doi 10.3389/fcell.2023.1075917
45. Carvalho C., Moreira P.I. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2023. Vol. 79. P. 102694. doi 10.1016/j.conb.2023.102694
46. Hazra R., Novelli E.M., Hu X. // *CNS Neurosci. Ther.* 2023. Vol. 29. P. 783. doi 10.1111/cns.14068
47. Kashapov R., Razuvayeva Y., Ziganshina A., Sapunova A., Lyubina A., Amerhanova S., Kulik N., Voloshina A., Nizameev I., Salnikov V., Zakharova L. // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 345. P. 117801. doi 10.1016/j.molliq.2021.117801
48. Kashapova N.E., Kashapov R.R., Ziganshina A.Y., Nikitin D.O., Semina I.I., Salnikov V.V., Khutoryanskiy V. V., Moustafine R.I., Zakharova L.Y. // *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15. P. 921. doi 10.3390/pharmaceutics15030921
49. Kashapov R., Razuvayeva Y., Ziganshina A., Lyubina A., Amerhanova S., Sapunova A., Voloshina A., Nizameev I., Salnikov V., Zakharova L. // *Colloids Surf. (A)*. 2022. Vol. 648. P. 129330. doi 10.1016/j.colsurfa.2022.129330
50. Pescatori L., Arduini A., Pochini A., Secchi A., Massera C., Ugozzoli F. // *Org. Biomol. Chem.* 2009. Vol. 7. P. 3698. doi 10.1039/B906409E
51. Lv Z.-P., Chen B., Wang H.-Y., Wu Y., Zuo J.-L. // *Small*. 2015. Vol. 11. P. 3597. doi 10.1002/sml.201500090
52. Wang K., Guo D.-S., Wang X., Liu Y. // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5. P. 2880. doi 10.1021/nn1034873
53. Chen Y.-B., Zhang Y.-B., Wang Y.-L., Kaur P., Yang B.-G., Zhu Y., Ye L., Cui Y.L. // *J. Nanobiotechnol.* 2022. Vol. 20. P. 272. doi 10.1186/s12951-022-01452-3
54. Qi Y., Jiang M., Cui Y.L., Zhao L., Zhou X. // *Nanoscale Res. Lett.* 2015. Vol. 10. P. 408. doi 10.1186/s11671-015-1117-7
55. Park E.-J., Lee A.Y., Chang S.-H., Yu K.-N., Kim J.-H., Cho M.-H. // *Toxicol. Lett.* 2014. Vol. 224. P. 114. doi 10.1016/j.toxlet.2013.09.018
56. Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Yakhshilikova L.J., Bekrenev D.D., Burilov A.R., Pudovik M.A., Lyubina A.P., Amerhanova S. K., Voloshina A.D. // *Chem. Biodiversity*. 2022. Vol. 19. P. e202100970. doi 10.1002/cbdv.202100970

Supramolecular Systems Based on Sodium Alginate and Viologen Calyx[4]resorcinol for Encapsulation of Hydrophobic Compounds

R. R. Kashapov^{a,*}, Yu. S. Razuvaeva^a, A. Yu. Ziganshina^a, A. S. Sapunova^a,
A. D. Voloshina^a, V. V. Salnikov^b, and L. Ya. Zakharova^a

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

^b *Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Federal Research Center
“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420111 Russia*

**e-mail: kashapov@iopc.ru*

Received April 14, 2023; revised April 14, 2023; accepted April 17, 2023

The work is devoted to the study of a supramolecular system based on viologen calix[4]resorcinol and sodium alginate in an aqueous medium using a set of physicochemical methods. It was established that sodium alginate and viologen calix[4]resorcinol form stable nanoparticles capable of encapsulating hydrophobic biologically active substances in the range of macrocycle:polymer concentration ratios from 1:2 to 1:10. The study of the cytotoxic properties of these nanoparticles in the presence of encapsulated substrates showed an increase in the selectivity of the action of quercetin and oleic acid against M-HeLa tumor cells by 2.47 and 1.14 times, respectively.

Keywords: calixarene, polymer, self-assembly, complexation, solubilization, cytotoxicity

РАСТВОРИМОСТЬ СЕРЫ В ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ СИСТЕМАХ НА ОСНОВЕ СУЛЬФОЛАНА ДЛЯ ЛИТИЙ-СЕРНЫХ АККУМУЛЯТОРОВ

© 2023 г. Е. В. Карасева^{1,*}, Л. А. Храмцова¹, Н. В. Шакирова¹,
Е. В. Кузьмина¹, В. С. Колосницын¹

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,
пр. Октября 69, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: karaseva@anrb.ru

Поступило в редакцию 19 февраля 2023 г.
После доработки 11 апреля 2023 г.
Принято к печати 12 апреля 2023 г.

Спектрофотометрическим методом определена растворимость серы в сульфолане и сульфолановых растворах литиевых солей LiBF_4 , LiClO_4 , LiPF_6 , LiSO_3CF_3 и $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ – перспективных электролитных системах для литий-серных аккумуляторов. Установлено, что растворимость серы в сульфолане при 30°C составляет 82.0 мМ., а в сульфолановых растворах литиевых солей (1 М.) она в 4–9 раз ниже, чем в сульфолане. Зависимость растворимости серы от концентрации литиевых солей нелинейна: в 0.5 М. растворе LiClO_4 в сульфолане растворимость серы составляет 32.9 мМ., а в 2.35 М. – 5.8 мМ.

Ключевые слова: растворимость серы, сульфолан, литиевые соли, электронные спектры поглощения, литий-серные аккумуляторы

DOI: 10.31857/S0044460X23050165, **EDN:** DDFIAO

Литий-серные аккумуляторы являются перспективным типом электрохимических накопителей энергии, поскольку теоретическая удельная энергия электрохимической системы литий-сера составляет 2600–2654 Втч/кг, что предопределяет возможность создания на ее основе аккумуляторов с удельной энергией в 1.5–2.0 раза большей по сравнению с удельной энергией лучших образцов литий-ионных аккумуляторов [1, 2].

В литий-серных аккумуляторах активным материалом положительных электродов является элементарная сера. Элементарная сера в твердофазном состоянии не обладает электрохимической активностью. Однако сера способна растворяться в апротонных диполярных растворителях и электролитных растворах на их основе. Из электролитных растворов сера сорбируется на поверхности углеродных частиц, входящих в состав серных

электродов, и в сорбированном состоянии подвергается электрохимическим превращениям. Поэтому электрохимические свойства положительных электродов литий-серных аккумуляторов в существенной мере определяются растворимостью серы в электролитных растворах и сорбционными свойствами углеродных материалов.

Растворимости серы в апротонных диполярных растворителях и электролитах литий-серных аккумуляторов на их основе уделяется достаточно много внимания. Так, по данным работы [3], растворимость серы в диглиме, триглиме и тетраглиме при 25°C составляет 0.19 мас% (≈ 55.8 мМ. для диглима, ≈ 58.3 мМ. для триглима и ≈ 59.9 мМ. для тетраглима), в бутиловом эфире триэтиленгликоля – 0.16 мас% (≈ 49.0 мМ.), в метиловых эфирах дипропилен- и трипропиленгликоля – 0.11 мас% (≈ 32.4 и ≈ 33.1 мМ. соответственно), в метиловом

Таблица 1. Физические свойства анионов литиевых солей

Параметр ^a	Анион литиевой соли				
	[PF ₆] [–]	[N(SO ₂ CF ₃) ₂] [–]	[BF ₄] [–]	[ClO ₄] [–]	[SO ₃ CF ₃] [–]
DN [18–19]	2.5	5.4	6.0	8.4	16.9
<i>r</i> , Å [20]	3.10	4.5 [21]	3.10	3.05	3.33
<i>V</i> , Å ³ [22]	69	147	49	55	–

^a *r* – ионные радиусы анионов литиевых солей, Å; *V* – ван-дер-ваальсовы объемы анионов литиевых солей, Å³.

эфире диэтиленгликоля – 0.08 мас% (≈25.6 мМ.) и в диэтиленгликоле – всего 0.03 мас% (≈10.6 мМ.).

Растворимость элементарной серы, определенная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, в диметилловом эфире диэтиленгликоля составила 10.259 мМ., в 1,2-диметоксиэтаноле – 9.957 мМ. и в гамма-бутиролактоне – 3.888 мМ. Введение литиевой соли [LiN(SO₂CF₃)₂] приводило к уменьшению растворимости элементарной серы в этих растворителях [4].

Растворимость элементарной серы в 1 М. растворе LiN(SO₂CF₃)₂ в смеси 1,2-диметоксиэтан–1,3-диоксолан (1:1 об.), содержащем 2 мас% LiNO₃ в качестве добавки, – электролите, наиболее часто упоминаемом в научных статьях по литий-серным аккумуляторам, составила при 25°C около 5 мМ. (0.13 мас%) [5], в 0.98 М. LiN(SO₂CF₃)₂ в диметилловом эфире тетраэтиленгликоля при 30°C – 32.0 мМ. [6], в сольватных ионных жидкостях на основе различных литиевых солей с диметилловыми эфирами триэтиленгликоля и тетраэтиленгликоля – до 10 мМ. [7].

Перспективным растворителем для электролитных систем литий-серных аккумуляторов является сульфолан, так как он обладает высокой диэлектрической проницаемостью (43.3 [8], 44.0 [9], 60 [10]), хорошо растворяет литиевые соли различной природы [11], в том числе и полисульфиды лития – промежуточные продукты электрохимических превращений серы [12–14]; имеет высокую окислительную устойчивость (до 6.3 В относительно Li/Li⁺ [15]) и высокую температуру вспышки (>166°C [16]). Сульфолан не токсичен и не образует газообразных продуктов при взаимодействии с металлическим литием, что обеспечивает пожаро- и взрывобезопасность электролитов на его

основе. Однако сведений о растворимости серы в сульфолане и электролитах на его основе немного. Так, по данным работы [17], растворимость серы в 1 М. растворах LiN(SO₂CF₃)₂ в смесях сульфолан (СЛ)–1,2-диметоксиэтан (ДМЭ) различного состава (об.:об.) после 50-ти зарядно-разрядных циклов литий-серных ячеек составила 2.42 (СЛ:ДМЭ = 9:1), 3.11 (СЛ:ДМЭ = 8:2), 3.27 (СЛ:ДМЭ = 7:3) и 3.5 мМ. (СЛ:ДМЭ = 6:4).

Целью настоящей работы было изучение растворимости серы в сульфолане и сульфолановых растворах солей LiBF₄, LiClO₄, LiPF₆, LiSO₃CF₃ и LiN(SO₂CF₃)₂. Растворимость серы была изучена методом спектрофотометрии, так как он является простым и удобным методом, широко используемым для определения составов растворов серы и полисульфидов лития в электролитах литий-серных аккумуляторов.

Влияние аниона литиевой соли на растворимость серы в сульфолане. В качестве электролитов литий-серных аккумуляторов могут быть использованы сульфолановые растворы различных литиевых солей. Физические свойства анионов литиевых солей влияют (табл. 1) на физико-химические свойства их сульфолановых растворов (табл. 2). В большинстве случаев с усилением донорных свойств анионов электропроводность растворов литиевых солей уменьшается.

Исследования показали, что сульфолан и растворы серы в сульфолане поглощают только в ультрафиолетовой области (200–300 нм), поглощения в видимой области не наблюдается (рис. 1а). Спектры поглощения ненасыщенного и насыщенного растворов серы в сульфолане подобны, что указывает на отсутствие влияния концентрации растворов на форму спектров поглощения.

Таблица 2. Физико-химические свойства 1 М. растворов литиевых солей в сульфолане при 30°C [11]

Параметр	Литиевая соль				
	LiPF ₆	LiN(SO ₂ CF ₃) ₂	LiBF ₄	LiClO ₄	LiSO ₃ CF ₃
$\chi \times 10^3$, См·см ⁻¹	2.80	2.79	1.66	2.22	0.87
$\eta \times 10^3$, Па·с	31.3	28.1	23.6	27.4	25.2
$\chi\eta \times 10^6$, См·см ⁻¹ ·Па·с	87.6	78.4	39.2	60.8	21.9
ρ , г/см ³	1.344	1.368	1.306	1.317	1.325
$E_{\text{акт}}^{\chi}$, кДж/моль	18.4	19.3	17.1	17.6	17.9
$E_{\text{акт}}^{\eta}$, кДж/моль	25.6	23.8	24.7	23.0	22.9

Для определения количества, положения и интенсивности полос поглощения спектры были разделены на индивидуальные составляющие. На рис. 1б представлен разделенный на индивидуальные составляющие спектр поглощения раствора серы в сульфолане. Видно, что в спектре наблюдается шесть полос (с максимумами поглощения 200.47, 206.32, 222.63, 233.68, 263.70 и 284.92 нм).

Полученные нами спектры поглощения серы в сульфолане и сульфолановых растворах литиевых солей по форме и положению полос схожи со спек-

трами поглощения серы в растворах LiN(SO₂CF₃)₂ в диметилловом эфире тетраэтиленгликоля [6] и смеси диметилового эфира тетраэтиленгликоля с 1,3-диоксоланом (1:1 об.) [23]. Три максимума (245, 265 и 289 нм) из шести зарегистрированных нами были обнаружены ранее в спектрах поглощения растворов серы различной концентрации в диметилловом эфире тетраэтиленгликоля [24]. Максимальное поглощение серы наблюдалось для полосы с максимумом при 265 нм. В спектрах поглощения серы (S₈) в метаноле и метилциклогексане

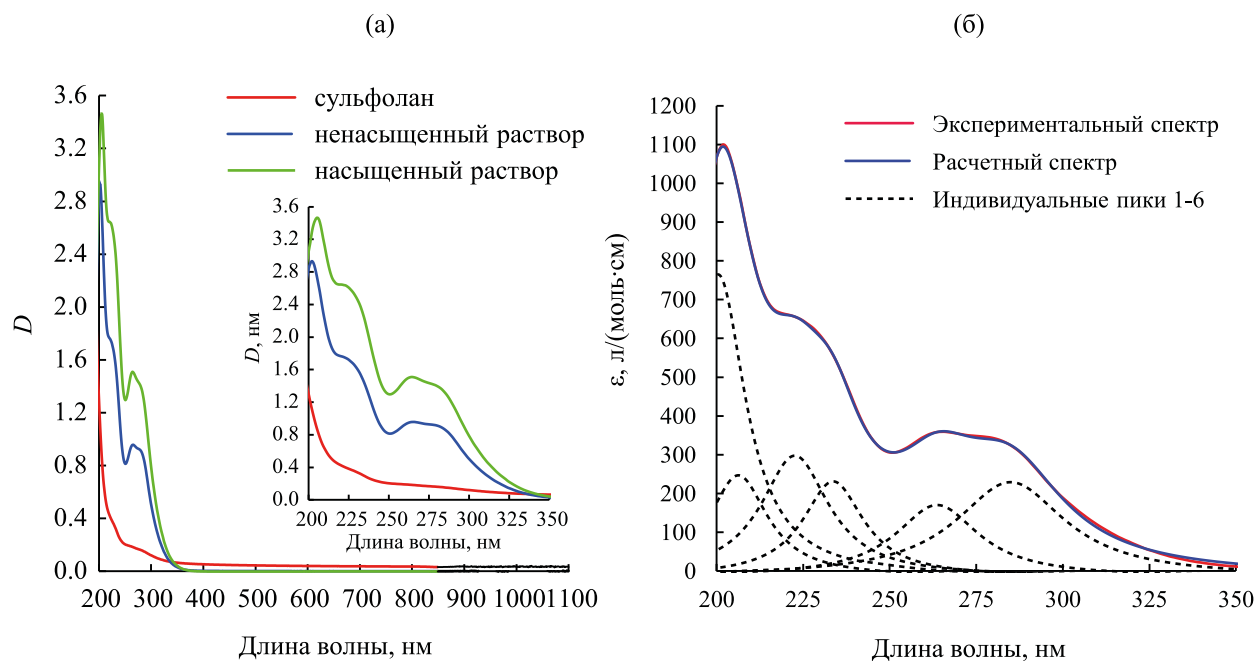


Рис. 1. Спектры поглощения сульфолана, ненасыщенного и насыщенного растворов серы в сульфолане при 30°C (а) и спектр поглощения раствора серы в сульфолане, подвергнутый обработке в программе OriginPro2016 с использованием функции распределения Лоренца (б).

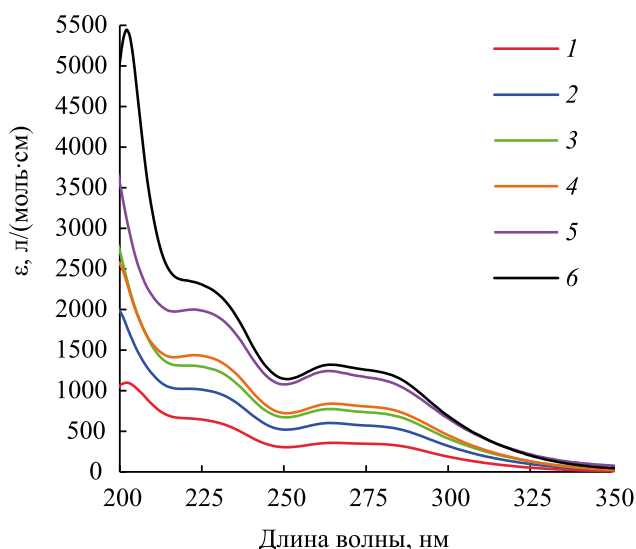


Рис. 2. Электронные спектры поглощения серы в сульфолане и сульфолановых растворах литиевых солей (1 М.): 1 – сульфолан, 2 – LiBF_4 , 3 – LiPF_6 , 4 – LiClO_4 , 5 – $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$, 6 – LiSO_3CF_3 .

было показано три максимума [25], а в спектрах поглощения 0.78 мМ. раствора серы в этаноле – два, при 264 и 274 нм [26].

Введение литиевой соли в сульфолан не приводит к увеличению количества полос поглощения в спектрах. Природа аниона литиевой соли влияет на интенсивность полос поглощения, но не влияет на их положение (рис. 2). Наименьшая интенсивность полос поглощения растворов серы наблюдается в сульфолане, а наибольшая – в сульфолановом растворе трифторметансульфоната лития.

Поскольку соотношение интенсивностей полос в спектрах серы в растворах различного состава

могут различаться, растворимость серы в сульфолане и сульфолановых растворах литиевых солей рассчитывали по интенсивности поглощения при трех длинах волн (225, 265 и 284 нм), полученные данные суммированы в табл. 3. Было установлено, что выбор длины волны не влияет на рассчитанные значения растворимости серы. Разброс в рассчитанных величинах растворимости серы не превышал 5%.

Из полученных данных следует, что сера лучше всего растворима в сульфолане (82.0 мМ.); введение литиевой соли приводит к уменьшению растворимости серы. Наибольшая растворимость серы (20.0 мМ.) наблюдается для 1 М. сульфоланового раствора LiBF_4 , а наименьшая (9.0 мМ.) – для 1 М. сульфоланового раствора $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$. Анализ полученных данных показал, что какой-либо взаимосвязи между свойствами анионов литиевых солей и растворимостью серы в сульфолановых растворах этих литиевых солей не наблюдается.

Влияние концентрации литиевой соли на растворимость серы в сульфолане. Концентрация фоновой литиевой соли оказывает влияние как на физико-химические свойства сульфолановых растворов, так и на закономерности электрохимических превращений серы в литий-серных аккумуляторах [27]. Для оценки влияния концентрации литиевой соли на электронные спектры и растворимость серы в сульфолане были зарегистрированы электронные спектры поглощения серы в сульфолановых растворах перхлората лития различной концентрации (0.5, 1.0, 1.5, 2.0 и 2.35 М.).

С ростом концентрации растворов перхлората лития в сульфолане положение максимумов

Таблица 3. Растворимость серы в 1 М. растворах литиевых солей в сульфолане при 30°C

Литиевая соль (1 М.)	Растворимость серы, мМ. ^a			
	225 нм	265 нм	284 нм	средняя
Сульфолан	80.7	84.0	81.1	82.0
LiBF_4	20.1	20.0	20.0	20.0
LiClO_4	17.1	16.9	17.0	17.0
LiPF_6	13.1	12.9	12.8	12.9
LiCF_3SO_3	9.7	10.2	10.2	10.0
$\text{LiN}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$	9.3	8.7	8.9	9.0

^a Растворимость представлена как атомная концентрация S.

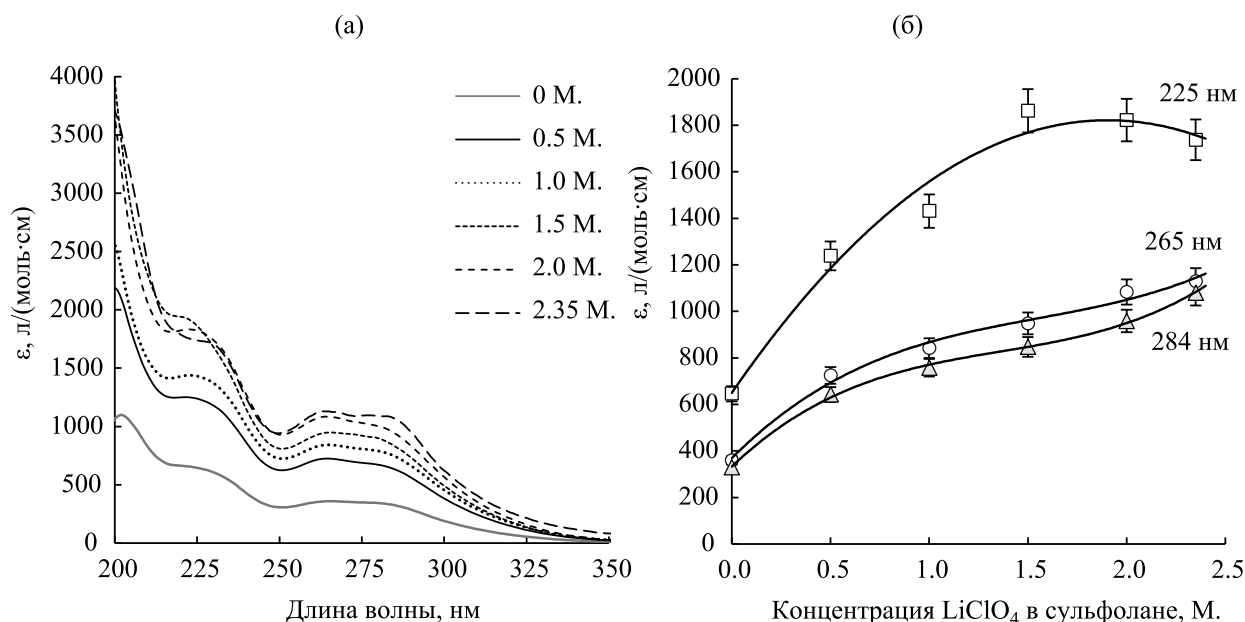


Рис. 3. Спектры поглощения серы в сульфолане и сульфолановых растворах перхлората лития различной концентрации (а) и влияние концентрации растворов перхлората лития в сульфолане на молярные коэффициенты экстинкции серы при различных длинах волн (б).

полос поглощения практически не изменяются (рис. 3а), а коэффициенты молярной экстинкции изменяются сложным образом (рис. 3б). Характер изменения интенсивности полос поглощения серы

в зависимости от концентрации растворов перхлората лития в сульфолане различен. Так, например, интенсивность полосы поглощения с максимумом 225 нм первоначально увеличивается, а затем снижается. Изменение интенсивности полос поглощения с максимумами 265 и 284 нм с увеличением концентрации LiClO_4 имеет более сложный характер. Первоначально, в области разбавленных растворов перхлората лития, интенсивность полос поглощения быстро увеличивается, затем, в области умеренных концентрации, скорость увеличения интенсивности полос поглощения снижается, а затем вновь увеличивается.

Растворимость серы в сульфолане существенно уменьшается по мере увеличения концентрации раствора перхлората лития (рис. 4). Так, в индивидуальном сульфолане растворимость серы составляет 82.0 мМ., а в 2.35 М. сульфолановом растворе перхлората лития – более чем на порядок меньше, 5.8 мМ.

Влияние концентрации перхлората лития на интенсивность полос поглощения и растворимость серы может быть объяснена изменением интенсивности взаимодействия серы с молеку-

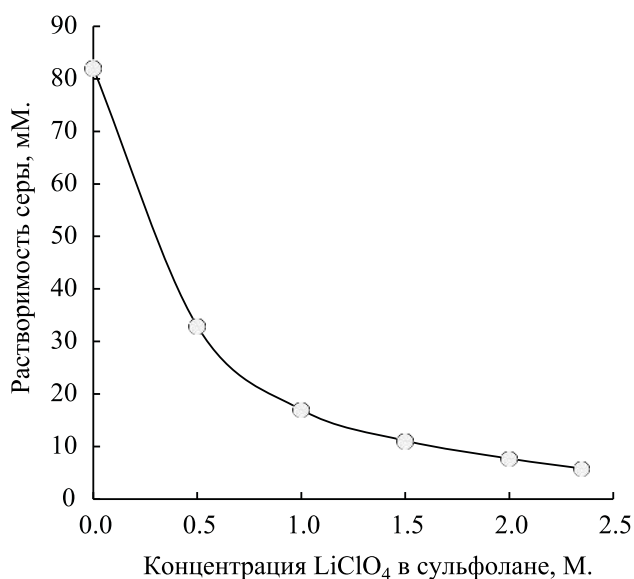


Рис. 4. Растворимость серы в сульфолановых растворах перхлората лития различной концентрации при 30°C.

лами свободного и связанного с катионом лития сульфолана.

Таким образом, растворимость серы в сульфолане при 30°C составила 82.0 мМ., что соизмеримо с ее растворимостью в растворителях семейства глимов. В 1 М. сульфолановых растворах литиевых солей растворимость серы в 4–9 ниже, чем в сульфолане. Природа аниона литиевой соли оказывает влияние на растворимость серы в сульфолане: LiBF_4 – 20.0 мМ., LiClO_4 – 17.0 мМ., LiPF_6 – 12.9 мМ., LiSO_3CF_3 – 10.0 мМ. и $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ – 9.0 мМ. Какой-либо корреляции между свойствами анионов литиевых солей и растворимостью серы в сульфолановых растворах этих литиевых солей не обнаружено. Увеличение концентрации литиевых солей в сульфолане приводит к увеличению молярных коэффициентов экстинкции полос поглощения и существенному нелинейному снижению растворимости серы. Так, при увеличении концентрации перхлората лития с 0.5 до 2.35 М. растворимость серы уменьшается почти в 6 раз, с 32.9 до 5.8 мМ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сера (99.5%, Acros) была осушена под вакуумом при 40°C в течение 48 ч над молекулярными ситами 4 Å. Литиевые соли – LiBF_4 (anhydrous, 99.99%, Sigma-Aldrich), LiClO_4 (battery grade, 99.995%, Aldrich), LiPF_6 (battery grade, $\geq 99.99\%$, Sigma Aldrich), LiSO_3CF_3 (99.995 %, Aldrich) и $\text{LiN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (99.95% trace metals basis, Sigma-Aldrich) – использовали без дополнительной очистки. Сульфолан (99%, Aldrich) был дважды перегнан под вакуумом в среде сухого аргона. Растворы литиевых солей в сульфолане были приготовлены объемно-весовым методом растворением навесок литиевой соли в заданном объеме сульфолана. Содержание воды в изученных электролитных растворах, определенное методом кулонометрического титрования в среде реактива Фишера с помощью автоматического титратора Titroline®7500 KF (SI Analytics), не превышало 50 ppm.

Определение растворимости серы. Растворимость серы в сульфолане и сульфолановых растворах литиевых солей определяли спектрофотометрическим методом, регистрируя электронные спектры поглощения ненасыщенных и насыщенных растворов серы.

Ненасыщенные растворы с известной концентрацией готовили растворением известных навесок серы в заданных объемах сульфолана и сульфолановых растворов литиевых солей при непрерывном перемешивании (200 об/мин) до полного растворения навески. Полноту растворения серы контролировали визуально – считали, что навески серы полностью растворились, если визуально раствор был прозрачным, и после центрифугирования раствора при скорости 2500 об/мин в течение 15 мин на дне стеклянного сосуда не наблюдалось твердой фазы.

Насыщенные растворы серы готовили растворением навесок серы в заданных объемах сульфолана и сульфолановых растворов литиевых солей при непрерывном перемешивании (200 об/мин) на магнитной мешалке до прекращения изменений в спектрах поглощения. Обычно время насыщения растворов серой не превышало 5 сут. После приготовления насыщенные растворы серы центрифугировали при скорости 2500 об/мин в течение 15 мин, отделяли жидкую фазу в стеклянные герметичные сосуды и хранили при 30°C.

Электронные спектры поглощения растворов серы регистрировали в кварцевых кюветках с длиной оптического пути 0.5 мм на двухлучевом спектрофотометре Shimadzu UV-2600 в видимом и ультрафиолетовом диапазонах (200–1100 нм) при $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$. При заполнении кюветы промывали исследуемыми растворами не менее 2 раз. В качестве растворов сравнения использовали соответствующие исходные сульфолановые растворы литиевых солей или чистый сульфолан, не содержащие серу. Электронный спектр поглощения сульфолана регистрировали относительно воздуха.

Приготовление, хранение и центрифугирование растворов серы, а также заполнение кювет проводили при $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Приготовление растворов серы и заполнение кювет осуществляли в перчаточном боксе в атмосфере аргона (содержание воды и кислорода было < 0.1 м. д.).

Из электронных спектров поглощения ненасыщенных растворов серы с известной концентрацией рассчитывали коэффициенты молярной экстинкции по закону Бугера–Ламберта–Бера (1):

$$\varepsilon = \frac{D}{cl}. \quad (1)$$

Здесь ϵ – коэффициент молярной экстинкции исследуемого раствора, $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); D – оптическая плотность исследуемого раствора; c – концентрация серы в исследуемом растворе, M ; l – длина оптического пути, cm .

По полученным значениям коэффициентов молярной экстинкции по уравнению (2) рассчитывали содержание серы в ее насыщенных растворах при различных длинах волн – 225, 265 и 284 нм.

$$c = \frac{D}{\epsilon l}. \quad (2)$$

Для определения количества, положения и интенсивности полос спектры поглощения растворов серы подвергали обработке в программе OriginPro2016 с использованием функции распределения Лоренца, так как она наиболее точно описывает полученные спектры поглощения растворов серы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Карасева Елена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8447-7230>

Храмцова Людмила Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6307-6315>

Шакирова Надежда Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2003-7639>

Кузьмина Елена Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-4762>

Колосницын Владимир Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-6943>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Электродные материалы и электролитные системы для перспективных накопителей энергии» (№ 122031400252-2) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang S.S. // J. Power Sources. 2013. Vol. 231. P. 153. doi 10.1016/j.jpowsour.2012.12.102
2. Zu C.-X., Li H. // Energy Environ. Sci. 2011. Vol. 4. P. 2614. doi 10.1039/c0ee00777c
3. Sciamanna S.F., Lynn S. // Ind. Eng. Chem. Res. 1988. Vol. 27. N 3. P. 485.
4. Zheng D., Zhang X., Li C., McKinnon M.E., Sadok R.G., Qu D., Yu X., Lee H.-S., Yang X.-Q., Qu D. // J. Electrochem. Soc. 2015. Vol. 162. N 1. P. A203. doi 10.1149/2.1011501jes
5. Harks P.P.R.M.L., Robledo C.B., Verhallen T.W., Notten P.H.L., Mulder F.M. // Adv. Energy Mater. 2016. Article no. 1601635. doi 10.1002/aenm.201601635
6. Park J.W., Yamauchi K., Takashima E., Tachikawa N., Ueno K., Dokko K., Watanabe M. // J. Phys. Chem. C. 2013. Vol. 117. N 9. P. 4431. doi 10.1021/jp400153m
7. Ueno K., Park J.-W., Yamazaki A., Mandai T., Tachikawa N., Dokko K., Watanabe M. // J. Phys. Chem. C. 2013. Vol. 117. P. 20509. dx.doi.org/10.1021/jp407158y
8. Vaughn J.W., Hawkins C.F. // J. Chem. Eng. Data. 1964. Vol. 9. P. 140. doi 10.1021/je60020a047
9. Burwell R.L., Langford C.H. // J. Am. Chem. Soc. 1959. Vol. 81. P. 3799. doi 10.1021/ja01523a079
10. Xu K., Angell C.A. // Electrochem. Soc. 2002. Vol. 149. N 7. P. A920. doi 10.1149/1.1483866
11. Колосницын В.С., Шеина Л.В., Мочалов С.Э. // Электрохимия. 2008. Т. 44. Вып. 5. С. 620; Kolosnitsyn V.S., Sheina L.V., Mochalov S.E. // Russ. J. Electrochem. 2008. Vol. 44. N 5. P. 575. doi 10.1134/S102319350805011X
12. Kolosnitsyn V.S., Kuzmina E.V., Karaseva E.V. // ECS Transaction. 2009. Vol. 19. P. 25. doi 10.1149/1.3247062
13. Karaseva E.V., Khramtsova L.A., Lobov A.N., Kuzmina E.V., Eroglu D., Kolosnitsyn V.S. // J. Power Sources. 2022. Vol. 548. Article no. 231980. doi 10.1016/j.jpowsour.2022.231980
14. Nakanishi A., Ueno K., Watanabe D., Ugata Y., Matsumae Y., Liu J., Thomas M.L., Dokko K., Watanabe M. // J. Phys. Chem. (C). 2019. Vol. 123. N 23. P. 14229. doi 10.1021/acs.jpcc.9b02625
15. Wang, Y., Xing, L., Li, W., Bedrov, D. // J. Phys. Chem. Lett. 2013. Vol. 4. P. 3992. doi 10.1021/jz401726p
16. Jow T.R., Xu K., Borodin O., Ue M. Electrolytes for lithium and lithium-ion batteries. Modern aspects of electrochemistry. Springer Science+Business Media, 2014. Vol. 58. P. 476. doi 10.1007/978-1-4939-0302-3
17. Yoon S., Lee Y.-H., Shin K.-H., Cho S.B., Chung W.J. // Electrochim. Acta. 2014. Vol. 145. P. 170. doi 10.1016/j.electacta.2014.09.007

18. Linert W., Jameson R.F., Taha A. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1993. Vol. 21. P. 3181. doi 10.1039/DT9930003181
19. Linert W., Camard A., Armand M., Michot C. // Coord. Chem. Rev. 2002. Vol. 226. P. 137. doi 10.1016/S0010-8545(01)00416-7
20. Naejus R., Coudert R., Willmann P., Lemordant D. // Electrochim. Acta. 1998. Vol. 43. N 3–4. P. 275. doi 10.1016/s0013-4686(97)00073-x
21. Salomon M. // J. Solution Chem. 1993. Vol. 22. N 8. P. 715. doi 10.1007/bf00647411
22. Han H.-B., Zhou S.-S., Zhang D.-J., Feng S.-W., Li L.-F., Liu K., Feng W.-F., Nie J., Li H., Huang X.-J., Armand M., Zhou Z.-B // J. Power Sources. 2011. Vol. 196. P. 3623. doi 10.1016/j.jpowsour.2010.12.040
23. Košir U., Cigi I.K., Markelj J., Talian S.D., Dominko R. // Electrochim. Acta. 2020. Vol. 363. Article 137227. doi 10.1016/j.electacta.2020.137227
24. Cañas N.A. PhD Dissert. (Dr.-Ing.). Stuttgart, 2015. 189 p.
25. Steudel R., Jensen D., Gobel P., Hugo P. // Ber. Buns. physik. Chem. 1988. Vol. 92. N 2 P. 118. doi 10.1002/bbpc.198800031
26. Heatley X.G., Page E.J. // Analyt. Chem. 1952. Vol. 24. N 11. P. 1854. doi 10.1021/AC60071A047
27. Karaseva E.V., Kuzmina E.V., Kolosnitsyn D.V., Shakirova N.V., Sheina L.V., Kolosnitsyn V.S. // Electrochim. Acta. 2019. Vol. 296. P. 1102. doi 10.1016/j.electacta.2018.11.019

Sulfur Solubility in Sulfolane Electrolytes for Lithium-Sulfur Batteries

E. V. Karaseva^{a,*}, L. A. Khramtsova^a, N. V. Shakirova^a, E. V. Kuzmina^a, and V. S. Kolosnitsyn^a

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

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

Received February 19, 2023; revised April 11, 2023; accepted April 12, 2023

The solubility of sulfur in sulfolane and sulfolane solutions of lithium salts [LiBF₄, LiClO₄, LiPF₆, LiSO₃CF₃ and LiN(SO₂CF₃)₂], promising electrolytes for lithium-sulfur batteries, was determined by UV-vis spectroscopy. It was found that the solubility of sulfur in sulfolane at 30°C is 82.0 mM, and in sulfolane solutions of lithium salts (1 M) is 4–9 times lower than in pure sulfolane. The dependence of sulfur solubility on the concentration of lithium salts is not linear, it is 32.9 and 5.8 mM for sulfolane solutions of 0.5 M LiClO₄ and 2.35 M LiClO₄, respectively.

Keywords: sulfur solubility, sulfolane, lithium salts, absorption spectra, lithium-sulfur batteries