

Том 93, Номер 6

ISSN 0044-460X

Июнь 2023

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 93, номер 6, 2023

- О взаимодействии арилальдиминов этилового эфира глицина с галогензамещенными арилиденацетонами
С. Г. Кострюков, В. А. Калязин, П. С. Петров, Е. В. Безрукова 823
- Синтез новых имидазолидин-2-онов в результате реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с С-нуклеофилами
А. В. Смолобочкин, Е. А. Кузнецова, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик 835
- Внутримолекулярные нековалентные взаимодействия в дикатионах бисимидазолия с короткими алифатическими мостиками
О. М. Заречная, В. А. Михайлов 840
- Бромирование 1(9)Н-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола и его N-производных
В. С. Сочнев, Ю. В. Кошценко, Т. А. Кузьменко, А. А. Колодина, Г. С. Бородкин, А. С. Морковник 858
- Синтез и биологические свойства N-ациламиноакрилоилгистаминов и соответствующих 4-арилденимидазол-5(4Н)-онов
В. О. Топузян, А. А. Оганесян, С. Р. Тосунян, А. Т. Макичян, Н. А. Оганнесян, А. А. Шахатуни 867
- 7-(2-Арил-1-циановинил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрилы: синтез и биологическая активность
С. Ф. Степанова, А. М. Семенова, В. В. Доценко, В. Д. Стрелков, А. З. Темердашев, О. А. Гасюк, Н. Н. Волченко, Н. А. Аксенов, И. В. Аксенова 876
- Синтез и флуоресцентные свойства солей циклических аминов с пиридином, содержащим тетрацианобутадиеновый фрагмент
С. С. Чунихин, О. В. Еришов 891
- Новый вариант реакции сила-Соногаширы
Е. С. Спасивая, И. А. Лупанова, Дж. Н. Коншина, И. В. Сухно, В. В. Коншин 897
- Синтез новых симметричных диамидофосфатов на основе *мета*-фенилендиаминна в условиях микроволнового облучения
А. Б. Куандыкова, Б. Ж. Джиембаев, А. Р. Бурилов, Н. И. Акылбеков, Е. А. Чугунова, А. Б. Добрынин, Г. М. Абызбекова 905
- Синтез и фосфонилирование S-метилтиоурацила и его производных
А. С. Скрьлькова, Н. А. Носова, Д. М. Егоров, М. Д. Халикова, У. А. Розиков, С. Ш. Сафаров 911
- α -Тиозамещенные дибензоилметанаты дифторида бора
И. В. Свистунова, Г. О. Третьякова, С. А. Тихонов 919
- Разработка комплекса доксорубина с наночастицами на основе альгината натрия и виологенового каликс[4]резорцина для повышения селективности цитотоксического действия
Р. Р. Кашапов, Ю. С. Разуаева, А. Ю. Зиганишина, А. С. Сапунова, А. Д. Волошина, В. В. Сальников, Л. Я. Захарова 931
- Влияние природы азотсодержащих оснований на их каталитическую активность в реакции образования комплекса цинка с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)-фталоцианином в бензоле
О. А. Петров, В. Е. Майзлин 944
- Синтез и свойства 4-{4-[трис(4-октилкисфенил)метил]фенокси}фталоцианидина и фталоцианидина меди, никеля и кобальта на его основе
В. А. Ивакин, Т. А. Румянцева, Н. Е. Галанин 951

Синтез и свойства металлокомплексов с галогензамещенными октафенилтетраазапорфинами <i>Н. В. Чижова, А. Е. Лихонина, Н. Ж. Мамардашвили</i>	959
Комплексы меди(II) с 2-гидрокси-5-этилфенилфосфоновой кислотой: синтез, строение, цитотоксичность и накопление в клетках HeLa <i>Ю. И. Рогачева, М. А. Лапина, В. Е. Баулин</i>	967
Квантово-химическое изучение энергии связывания эндофуллера иона лития $\text{Li}^+@C_{60}$ с анионами <i>Г. П. Михайлов</i>	978

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ АРИЛАЛЬДИМИНОВ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ГЛИЦИНА С ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫМИ АРИЛИДЕНАЦЕТОНАМИ

© 2023 г. С. Г. Кострюков^{1,*}, В. А. Калязин¹, П. С. Петров¹, Е. В. Безрукова¹

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва,
ул. Большевистская 68, Саранск, 430005 Россия

*e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Поступило в редакцию 4 мая 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 28 мая 2023 г.

В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *para*-галогензамещенных моно- и диарилденацетонов и азометинилидов, генерируемых *in situ* из N-арилиминов этилового эфира глицина, в присутствии ацетата серебра и 1.5-кратного избытка триэтиламина образуются тетразамещенные этил-(2*S**,3*R**,4*S**,5*R**)-пирролидинкарбоксилаты. Для *para*-галогензамещенного дибензилиденацетона наблюдается образование минорного продукта с иной региоселективностью. Селективность реакции и строение продуктов определены при помощи корреляционной спектроскопии ЯМР. Региоселективность циклоприсоединения интерпретирована с привлечением данных DFT/PBE расчетов энергий переходных состояний реакций.

Ключевые слова: 1,3-диполярное циклоприсоединение, ароматизация, дибензилиденацетон, пирролидинкарбоксилат, 5-арилпролин, корреляционная спектроскопия ЯМР

DOI: 10.31857/S0044460X2306001X, **EDN:** FJMELU

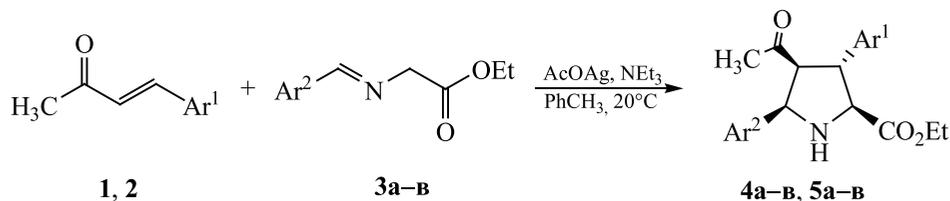
Пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности тетразамещенные пирролидины, часто встречаются как структурные компоненты в синтетических фармацевтических препаратах и природных алкалоидах [1–5], находят применение в качестве интересных строительных блоков в органическом синтезе [6, 7], а также в качестве лигандов в асимметрическом катализе [8, 9].

Одним из наиболее простых и эффективных методов синтеза замещенных пирролидинов является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения N-металлированных азометинилидов к электронодефицитным алкенам [10–12]. При этом, имея в своей структуре четыре *sp*³-гибридизированных атома углерода, пирролидиновое кольцо может иметь до четырех стереоцентров и, следовательно, до 16 различных стереоизомеров. Поскольку каждый стереоизомер может проявлять разные

биологические свойства, основным направлением изучения 1,3-диполярного циклоприсоединения, как метода создания фармпрепаратов, является изучение факторов, определяющих селективность процесса, и разработка селективных каталитических систем, позволяющих осуществлять полный контроль как абсолютной, так и относительной конфигурации. За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в данной области [10, 13–16].

В качестве компонента-диполярофила во многих работах использовались α,β -непредельные кетоны с заместителями в β -положении [17–19]. Эти соединения вызывают большой интерес из-за их синтетического потенциала, а также возможности дальнейшей функционализации, как по кето-группе [20], так и по пирролидиновому циклу [21].

Схема 1.



Ar¹ = 4-Cl-C₆H₄ (**1, 4**), 4-Br-C₆H₄ (**2, 5**); Ar² = Ph (**a**), 4-Cl-C₆H₄ (**б**), 4-Br-C₆H₄ (**в**).

Особое внимание привлекают гетероциклы, полученные в ходе циклоприсоединения по одной из двойных связей алкенов, содержащих фрагмент дивинилкетона, например, дибензилиденацетон и бензохинон [15]. В структуре этих соединений сохраняется фрагмент винилкетона, характерный для природных и синтетических соединений, потенциальных ингибиторов ряда ферментов, в частности сортазы А золотистого стафилококка [22, 23]. Обычно эти соединения имеют в своем составе гетероциклическую структуру, которая отвечает за начальное координирование с активным центром белка-мишени и селективность процесса ингибирования, и активированную акцептором двойную связь, отвечающую за ковалентное связывание по реакции Михаэля.

Данная работа посвящена изучению регио- и стереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием α,β-непредельных кетонов – производных бензилиденацетона и дибензилиденацетона. Несмотря на то, что известны примеры реакций подобных соединений [17, 18], их *para*-галогензамещенные производные, как диполярофилы в комбинации с азометинидами описаны не были.

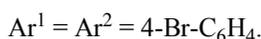
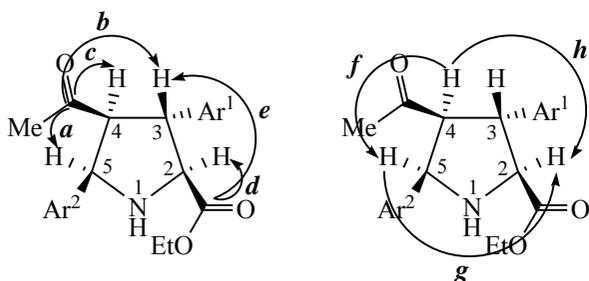
Взаимодействие моноариллиденацетонов **1, 2** с небольшим избытком арилальдимида этилового эфира глицина **3a-b** проводили в толуоле в присутствии ацетата серебра и 1.5-кратного избытка триэтиламина без доступа света [24]. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Во всех случаях в качестве основного продукта (97–98%), по данным ЯМР ¹H, получались рацемические смеси этиловых эфиров (±)-*цис*-4-ацетил-*цис*-5-арилпролинов **4a-b, 5a-b** (схема 1) (ср. [18]).

Пирролидины **4a, 5a** очищали методом флеш-хроматографии (элюент – легкий петролейный эфир–этилацетат), соединения **4б, в** и **5б, в** – кристаллизацией из смеси петролейного эфира и хлористого метилена (10:3). Строение полученных циклоаддуктов **4a-b, 5a-b** устанавливали методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Так, в ИК спектрах этих соединений присутствуют интенсивные полосы поглощения при ~1701–1715 см⁻¹, отвечающие валентным колебаниям кето-группы. Сложноэфирная группа обнаруживается по интенсивным полосам колебаний C=O и C–O–C при ~1730–1735 и ~1200–1215 см⁻¹ соответственно. Валентные колебания NH-группы проявляются слабой полосой при ~3300–3420 см⁻¹.

Для детального установления регио- и стереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения применяли методы гомо- и гетероядерных корреляций (¹H–¹H COSY, ¹H–¹H NOESY, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC). Так, отнесение сигналов H² и H⁵ проводили по наличию двух характерных кросс-пиков с атомом азота пирролидинового цикла в спектре ¹H–¹⁵N HMBC. Далее эти сигналы были использованы в качестве опорных для отнесения остальных сигналов протонного спектра, опираясь на данные COSY эксперимента. Это позволило определить тип спиновой системы пирролидинового остова полученных соединений и выбрать сигналы для дальнейших гетероядерных отнесений.

Спиновая система описанных соединений относится к типу AMNX. Четыре протона СН-фрагментов пирролидинового цикла представлены в виде двух дублетов (H⁵ и H²), неразрешенного дублета дублетов (H³) и дублета дублетов (H⁴). Аналогично ранее описанным сульфонам [25, 26],

Схема 2.



сигнал протона H^5 имеет наибольший химический сдвиг из четырех.

Отдельно следует отметить нехарактерный вид сигнала CH_2 -фрагмента этоксильного фрагмента. В ранее описанных нами пирролидинах, без заместителей или с CN-группой в положении 3, эта группа представлена в спектре ЯМР ^1H как классический квартет ввиду спин-спиновой взаимодействия с CH_3 -группой [26]. В данном случае наличие объемного арильного заместителя рядом со сложноэфирной группой затрудняет конформационное вращение этоксильного фрагмента, что приводит к проявлению неэквивалентности протонов в составе метиленового фрагмента. В спектре это выражено в разных химических сдвигах для каждого из протонов и дополнительном геминальном спин-спиновом взаимодействии между ними. Результирующий сигнал имеет форму дублета квартетов.

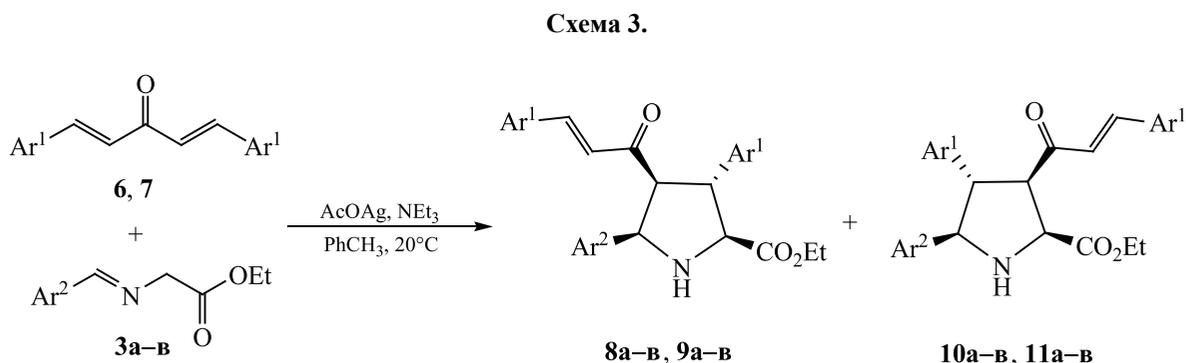
Дальнейший анализ спектров НМҚС и НМВС позволил однозначно отнести сигналы атомов углерода и определить региоселективность процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения. На рис. S1 (см. Дополнительные материалы) приведен фрагмент НМВС спектра для соединения **5в**. Ключевыми для определения региоселективности циклоприсоединения являются корреляции второго и третьего порядка между атомами углерода кетонной и сложноэфирной групп и протонами пирролидинового цикла. Так, кросс-пики **a** и **b** указывают на взаимодействие через три связи между углеродом кето-группы и протонами H^5 и H^3 соответственно, а кросс-пик **c** отражает корреляцию

второго порядка между тем же атомом углерода и протоном H^4 (схема 2). Это позволяет однозначно определить положение ацетильного заместителя в пирролидиновом кольце. В случае обратной региоселективности присоединения наблюдалось бы выраженное взаимодействие третьего порядка $\text{C}=\text{O}$ с H^2 и H^4 соответственно, и одна корреляция через две связи между $\text{C}=\text{O}$ и H^3 . При этом кросс-пик взаимодействия углерода кето-группы с H^5 не наблюдался. Положение сложноэфирной группы определяется наличием сигналов, характерных для взаимодействия через две и три связи **d** и **e** соответственно.

Стереоселективность реакции определяли посредством NOESY-эксперимента (рис. S2, см. Дополнительные материалы). Кросс-пик **f** на данном спектре отражает взаимодействие пространственно сближенных пар атомов H^5 и H^4 , что возможно лишь в случае *цис*-конфигурации последних (схема 2). Кросс-пики **g** и **h** характеризуют относительное *цис*-расположение между парами протонов $\text{H}^5\text{-H}^2$ и $\text{H}^4\text{-H}^2$ соответственно, что надежно подтверждает конфигурацию данного соединения.

Исходя из наблюдаемой селективности присоединения моноарилденацетонных можно предположить, что реакция протекает по пути согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения, аналогичному рассмотренным ранее примерам взаимодействия альдиминных глицина с винилсульфонами в тех же условиях [25, 26]. Согласно литературным данным, при действии кислот Льюиса на ариллальдимины α -аминокислот образуется азометинилид, который существует в виде металлодиполя *син,син*-конфигурации из-за координации катиона металла с карбонильной группой и иминным атомом азота [27]. Дальнейший *эндо*-подход металлодиполя к алкену объясняется координацией иона серебра в переходном состоянии с кислородом кето-группы, атомом азота и атомом кислорода сложноэфирной группы [28].

Далее нами было исследовано поведение *пара*-замещенных производных дибензилиденацетона **6**, **7** в аналогичных условиях. Реакция алкенов **6**, **7** с эквимольным количеством ариллальдиминных **3а-в** проводили в толуоле в присутствии ацетата серебра и 1.5-кратного избытка триэтиламина без доступа света [24]. Ход реакции контролировали методом ТСХ. В качестве основного продукта



во всех случаях получались рацемические смеси 5-арилпролинов **8а-в**, **9а-в** (90–93%), аналогично соединениям **1**, **2** (схема 3). Однако, кроме продукта реакции с нормальной региоселективностью, было обнаружено образование примеси региоизомерного циклоаддукта **10а-в**, **11а-в** в количестве ~7–10%, по данным ЯМР ¹H. В случае взаимодействия *para*-бромзамещенного имида **3в**, а также алкена **7**, с имином **3б** полученные минорные компоненты были выделены в индивидуальном виде (соединения **10в**, **11б**, **11в**) методом флеш-хроматографии (элюент – легкий петролейный эфир–метил-*трет*-бутиловый эфир).

Определение пространственного строения региоизомеров проводили с помощью гомо- и гетероядерных ЯМР-корреляций. Для основного продукта в спектрах ЯМР ¹H и двумерных корреляциях наблюдается картина сигналов и кросс-пиков, аналогичная таковой для рассмотренной ранее группы соединений **4**, **5**, что указывает на идентичное пространственное строение и позволяет предположить сходный механизм процесса.

На основании совокупности двумерных корреляций определяли строение минорного региоизомера. На основе COSY эксперимента проводили отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР ¹H. Сигналы СН-фрагментов пирролидинового цикла представлены в виде двух дублетов (H² и H⁵) и двух неразрешенных дублетов дублетов (H³ и H⁴). В данном случае наибольший химический сдвиг из четырех протонов имеет H².

Расположение заместителей у пирролидинового остова определяли исходя из НМВС-спектра (рис. S3, см. Дополнительные материалы). Кросс-пики **a** и **c** указывают на корреляцию третьего порядка между углеродом кето-группы и протонами H² и H⁴ соответственно, а кросс-пик **b** отражает взаимодействие через две связи между тем же атомом углерода и протоном H³ (схема 4). Данные сигналы однозначно определяют положение кето-группы в пирролидиновом кольце. Кроме того, следует отметить отсутствие корреляции между кето-группой и протоном H⁵, что было характерно для основного региоизомера. Положение сложноэфирной группы определяется наличием сигналов, характерных для взаимодействия через две и три связи **d** и **e** соответственно.

Пространственное строение соединения **11в** устанавливали посредством NOESY-эксперимента

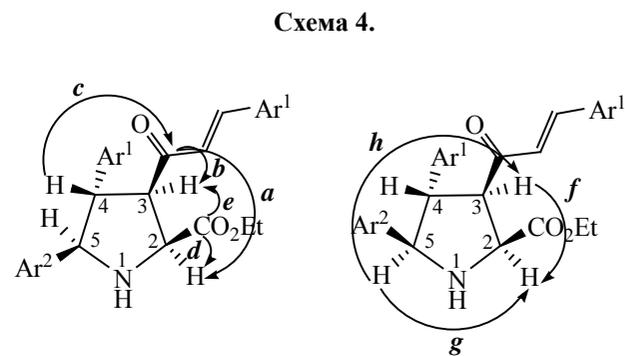


Таблица 1. Разница между полными энергиями переходных состояний для пар региоизомерных пирролидинов **8a** и **10a**, **9b** и **11b**, **5b** и предполагаемого региоизомера **A**

Соединение	ΔE , ккал/моль
8a 10a	2.18
9b 11b	2.35
5b A	3.04

(рис. S4, см. Дополнительные материалы). Кросс-пик *f* указывает *цис*-конфигурацию пары протонов H^2 и H^3 . Кросс-пики *g* и *h* характеризуют относительное *цис*-расположение между парами протонов H^5-H^2 и H^3-H^5 соответственно, что надежно подтверждает конфигурацию данного соединения. Аналогичные выводы можно сделать, анализируя взаимодействие *орто*-протонов арильных заместителей в положениях 4 и 5 между собой и с протонами пирролидинового цикла. Отсутствие кросс-пика от взаимодействия *орто*-протонов соседних арильных циклов говорит о том, что они расположены по разные стороны пирролидинового цикла. Также для *орто*-протонов заместителя в положении 4 наблюдается взаимодействие с протонами H^3 , H^4 и H^5 , а для арила в положении 5 – с протонами H^4 и H^5 , что подтверждает выводы о строении соединения **11b**. Сигналы протонов *орто*-положения арильных заместителей определялись на основании $^1H-^{13}C$ НМВС спектра, как единственные сигналы ароматической части спектра, имеющие корреляции третьего порядка с углеводами C^4 и C^5 пирролидина.

Исходя из строения минорного региоизомера **11b** можно предположить, что он также образуется в ходе согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения, через генерацию металлодиполя *син,син*-конфигурации и его *эндо*-подход к алкену при координации иона серебра в переходном состоянии с кислородом кето-группы.

Следует отметить, что в литературе описан ряд примеров дивергентной региоселективности присоединения иминов с α,β -непредельным кетонам [29–31], α,β -непредельными эфирами [32, 33] и

нитроалкенами [20]. Однако в данных работах обращение региоселективности достигалось путем введения хиральных лигандов, которые влияли на стабильность возможных переходных состояний или распределение зарядов в исходном металлодиполе.

В нашем случае генерация металлодиполя происходит всегда в одинаковых условиях, поэтому можно предположить, что образование второго региоизомера обусловлено стабильностью переходных состояний для процесса циклоприсоединения. С целью оценки энергии переходных состояний и определения координаты реакции были проведены квантово-химические расчеты методом DFT/PBE. Проанализированы переходные состояния для пар региоизомерных соединений **8a** и **10a**, **9b** и **11b**, а также для соединения **5b** и его предполагаемого региоизомера **A**.

Оптимизацию геометрии пирролидиновых соединений начинали с выявления для них наиболее устойчивого конформера с использованием алгоритма молекулярной механики MMFF94 [34], входящего пакет программ MarvinBeans 15.5.4 [35]. Далее геометрию конформеров с минимальной энергией уточняли в рамках полуэмпирического метода RM1 [36], реализованного в программе MOPAC2012 [37]. Окончательные структуры изомеров получали при помощи программы PRIRODA 06 [38] в приближении DFT/PBE с базисным набором gL1 для атомов серы и серебра и L1 [39] для остальных атомов. Результаты приведены в табл. 1.

Как следует из результатов вычислений, разница между переходными состояниями, ведущими к соединениям с нормальной региоселективностью и переходными состояниями для минорных региоизомеров в случае диарилденацетонов составляет ~ 2.2–2.3 ккал/моль. В то же время, для производных арилиденацетона **2**, соединения **5b** и его возможного региоизомера **A**, разница между переходными состояниями составляет ~ 3 ккал/моль, что позволяет объяснить селективность данной реакции и отсутствие региоизомерных аддуктов.

Таким образом, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к моно- и диарилденацетонам представляет удобный способ получения тетразамещенных производных пир-

ролидинкарбоновой кислоты. Обнаруженный для *пара*-галогензамещенного дибензилиденацетона минорный продукт, является интересным примером необычной инверсной региоселективности данного процесса.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY получены на спектрометре JEOL JNM-ECX400 (Япония) при 400 и 100 МГц соответственно в CDCl_3 . Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или углеродных атомов CDCl_3 . ИК спектры сняты на Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-08 (Россия) в таблетках КВг. Элементные анализы выполнены на CHNS-анализаторе VarioMICRO cube (Германия). Условия аналитической ТСХ: адсорбент – Silufol UV-254, элюент – петролейный эфир–этилацетат (2:1), проявление в УФ свете или парами йода. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/60 μ (Merck); элюент – легкий петролейный эфир–этилацетат (4:1) и легкий петролейный эфир–метил-*трет*-бутиловый эфир (4:1).

Алкены **1**, **2** и **6**, **7** получены по методикам [40] и [41] соответственно. *N*-Арилальдимины этилового эфира глицина **3а–в** синтезированы по методике [24].

Общая методика получения пирролидинов 4а–в, 5а–в. К защищенному от света раствору 5 ммоль соответствующего *N*-арилальдимина этилового эфира глицина **3а–в** в 20 мл безводного толуола в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли 1.25 г (7.5 ммоль) безводного CH_3COOAg . Через 15 мин приливали раствор 5.5 ммоль алкена **1**, **2** в 10 мл безводного толуола. К полученной суспензии быстро прибавляли 1 мл (7.5 ммоль) безводного триэтиламина. Перемешивание продолжали в инертной атмосфере в защищенной от света колбе в течение 2 сут. Реакционную смесь разбавляли двукратным по объему количеством CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2×20 мл) и водой; органическую фазу сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли, остаток анализировали по ЯМР ^1H и ТСХ. Во всех случаях были получены смеси рацемических пирролидинов **4а–в**, **5а–в**. Продукты **4а** и **5а** выделяли методом

флеш-хроматографии (элюент – легкий петролейный эфир–этилацетат), остальные очищали кристаллизацией из смеси петролейного эфира и CH_2Cl_2 (4:1).

(2*S,3*R**,4*S**,5*R**)-Этил-4-ацетил-3-(4-хлорфенил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (4а).** Выход 1.13 г (61%), масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 524 ср, 817 с, 1210 с (C–O–C), 1493 с, 1601 сл, 1701 о. с (C=O_{кетон}), 1736 о. с (C=O_{эфир}), 2938 сл, 2984 ср, 3029 сл, 3305 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.54 с (3H, CH_3CO), 2.61 уш. с (1H, NH), 3.60 д. д (1H, H^4 , J 7.3 и 8.7 Гц), 3.88–3.92 м (1H, H^3), 3.94 д (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 4.13 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8), 4.23 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8), 4.86 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 7.25 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.30 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.33–7.34 м (5H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 31.4 (O=C– CH_3), 51.4 (C^3), 61.4 (OCH_2CH_3), 65.6 (C^5), 66.2 (C^4), 67.7 (C^2), 127.5 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.0 (CCl_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 172.5 (O=C– OCH_2CH_3), 207.0 (O=C– CH_3). Найдено, %: C 67.85; H 5.92; N 3.73. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: 67.83; H 5.96; N 3.77.

(2*S,3*R**,4*S**,5*R**)-Этил-4-ацетил-3,5-бис(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (4б).** Выход 1.63 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 127–128°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 525 ср, 825 с, 1214 о. с (C–O–C), 1492 с, 1578 ср (Ar), 1701 о. с (C=O_{кетон}), 1735 оч. с (C=O_{эфир}), 2924 сл, 2983 ср, 3027 сл, 3340 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.17 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 1.60 с (3H, CH_3CO), 2.81 уш. с (1H, NH), 3.57–3.61 м (1H, H^4), 3.85–3.89 м (1H, H^3), 3.94 д (1H, H^2 , J 9.2 Гц), 4.13 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8), 4.22 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8), 4.84 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 7.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.29–7.31 м (6H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 31.6 (O=C– CH_3), 51.1 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 64.7 (C^5), 65.8 (C^4), 67.5 (C^2), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.1 (CCl_{Ar}), 134.1 (CCl_{Ar}), 138.0 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 172.4 (O=C– OCH_2CH_3), 206.6 (O=C– CH_3). Найдено, %: C 62.05; H 5.24; N 3.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 62.08; H 5.21; N 3.45.

(2*S,3*R**,4*S**,5*R**)-Этил-4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (4в).** Выход 2.03 г (90%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 113–114°C (петролейный эфир–CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 522 ср, 545 ср, 820 с, 1213 о. с (C–O–C), 1492 с, 1590 сл, 1701 о. с (C=O_{кетон}), 1736 о. с (C=O_{эфир}), 2905 сл, 2982 ср, 3024 сл, 3338 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.17 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.60 с (3H, CH₃CO), 2.81 уш. с (1H, NH), 3.57–3.61 м (1H, H⁴), 3.85–3.89 м (1H, H³), 3.94 д (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.13 д. к (1H, OCH₂, *J* 7.3 и 10.8), 4.22 д. к (1H, OCH₂', *J* 7.3 и 10.8), 4.82 д (1H, H⁵, *J* 8.7 Гц), 7.22–7.24 м (4H, H_{Ar}), 7.30 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.47 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 31.6 (O=C–CH₃), 51.1 (C³), 61.5 (OCH₂CH₃), 64.8 (C⁵), 65.8 (C⁴), 67.6 (C²), 122.2 (CBr_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 133.1 (CCl_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 172.4 (O=C–OCH₂CH₃), 206.6 (O=C–CH₃). Найдено, %: C 55.93; H 4.77; N 3.15. C₂₁H₂₁BrClNO₃. Вычислено, %: C 55.96; H 4.70; N 3.11.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-4-ацетил-3-(4-бром-фенил)-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (5a). Выход 1.23 г (59%), масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 525 ср, 825 с, 1199 с (C–O–C), 1489 с, 1600 сл, 1715 о. с (C=O_{кетон}), 1735 оч. с (C=O_{эфир}), 2924 сл, 2979 ср, 3028 сл, 3416 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.55 с (3H, CH₃CO), 2.61 уш. с (1H, NH), 3.60 д. д (1H, H⁴, *J* 7.8 и 8.7 Гц), 3.87–3.91 м (1H, H³), 3.95 д (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.14 д. к (1H, OCH₂, *J* 7.3 и 10.8), 4.23 д. к (1H, OCH₂', *J* 7.3 и 10.8), 4.87 д (1H, H⁵, *J* 9.2 Гц), 7.20 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.34 уш. с (5H, H_{Ar}), 7.46 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 31.4 (O=C–CH₃), 51.5 (C³), 61.5 (OCH₂CH₃), 65.6 (C⁵), 66.2 (C⁴), 67.6 (C²), 121.1 (CBr_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 172.5 (O=C–OCH₂CH₃), 206.9 (O=C–CH₃). Найдено, %: C 61.61; H 5.30; N 3.32. C₂₁H₂₂BrNO₃. Вычислено, %: 60.59; H 5.33; N 3.36.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-4-ацетил-3-(4-бром-фенил)-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (5b). Выход 1.94 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 122–123°C (петролейный эфир–CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 524 ср, 545 ср, 822 с, 1215 о. с (C–O–C), 1490 с, 1592 сл, 1701 о. с (C=O_{кетон}), 1731 о. с (C=O_{эфир}), 2882 сл, 2982 ср, 3026 сл, 3341 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.17 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.60 с (3H, CH₃CO),

2.77 уш. с (1H, NH), 3.57–3.61 м (1H, H⁴), 3.84–3.88 м (1H, H³), 3.94 д (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.13 д. к (1H, OCH₂, *J* 7.3 и 10.8), 4.22 д. к (1H, OCH₂', *J* 7.3 и 10.8), 4.83 д (1H, H⁵, *J* 8.7 Гц), 7.17 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.28 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.32 д (2H, H_{Ar}, *J* 9.2 Гц), 7.45 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 31.6 (O=C–CH₃), 51.2 (C³), 61.5 (OCH₂CH₃), 64.7 (C⁵), 65.8 (C⁴), 67.5 (C²), 121.2 (CBr_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 134.1 (CCl_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 172.4 (O=C–OCH₂CH₃), 206.6 (O=C–CH₃). Найдено, %: C 55.93; H 4.74; N 3.13. C₂₁H₂₁BrClNO₃. Вычислено, %: 55.96; H 4.70; N 3.11.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-4-ацетил-3,5-бис(4-бромфенил)пирролидин-2-карбоксилат (5в). Выход 1.88 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 111–112°C (петролейный эфир–CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 522 ср, 822 с, 1213 о. с (C–O–C), 1490 с, 1589 сл, 1701 о. с (C=O_{кетон}), 1734 о. с (C=O_{эфир}), 2880 сл, 2981 ср, 3023 сл, 3339 ср (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.60 с (3H, CH₃CO), 2.80 уш. с (1H, NH), 3.57–3.61 м (1H, H⁴), 3.84–3.88 м (1H, H³), 3.94 д (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.13 д. к (1H, OCH₂, *J* 7.3 и 10.8), 4.22 д. к (1H, OCH₂', *J* 7.3 и 10.8), 4.82 д (1H, H⁵, *J* 8.7 Гц), 7.17 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.23 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.44–7.48 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C , м. д.: 14.3 (OCH₂CH₃), 31.6 (O=C–CH₃), 51.2 (C³), 61.5 (OCH₂CH₃), 64.8 (C⁵), 65.8 (C⁴), 67.5 (C²), 121.2 (CBr_{Ar}), 122.2 (CBr_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 172.4 (O=C–OCH₂CH₃), 206.6 (O=C–CH₃). Найдено, %: C 50.91; H 4.23; N 2.80. C₂₁H₂₁Br₂NO₃. Вычислено, %: C 50.93; H 4.27; N 2.83.

Общая методика получения пирролидинов 8a–в, 9a–в, 10в, 11б, 11в. К защищенному от света раствору 1.5 ммоль соответствующего N-арилальдиминоэтилового эфира глицина **3a–в** в 20 мл безводного толуола в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании добавляли 0.38 г (2.25 ммоль) безводного CH₃COOAg. Через 15 мин приливали раствор 1.5 ммоль диарилиден-ацетона **6, 7** в 10 мл безводного толуола. К полученной суспензии быстро прибавляли 0.3 мл (2.25 ммоль) безводного триэтиламина. Перемешивание продолжали в инертной атмосфере в

защищенной от света колбе в течение 2 сут. Реакционную смесь разбавляли двукратным по объему количеством CH_2Cl_2 и фильтровали. Фильтрат промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2×20 мл) и водой; органическую фазу сушили MgSO_4 . Растворитель отгоняли, остаток анализировали по данным ЯМР ^1H и ТСХ. Во всех случаях были получены смеси рацемических пирролидинов **8а-в**, **9а-в** в качестве основного продукта и примесь региоизомерного циклоаддукта **10а-в**, **11а-в**. Полученные соединения выделяли методом флеш-хроматографии (элюент – легкий петролейный эфир–метил-*трет*-бутиловый эфир) и кристаллизацией из смеси петролейного эфира и CH_2Cl_2 (4:1).

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-3-(4-хлорфенил)-4-[(E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил]-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (8а). Выход 0.42 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 119–120°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 532 сл, 817 ср, 1207 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1493 с, 1566 сл, 1609 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1651 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1732 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2893 сл, 2932 сл, 3032 сл, 3368 сл (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.97 уш. с (1H, NH), 3.84 д. д. д (1H, H^4 , J 2.3, 5.0 и 10.8 Гц), 4.02–4.04 м (2H, H^3 и H^2), 4.18 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.27 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.95 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 6.20 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.08 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.13–7.24 м (5H, H_{Ar}), 7.27–7.32 м (8H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.4 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 64.1 (C^4), 66.3 (C^5), 67.7 (C^2), 126.6 ($\text{CH}=\text{}$), 127.4 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 132.9 (CCl_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 136.4 (CCl_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 140.8 ($\text{C}^{\text{H}=\text{}}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.5 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: С 68.03; Н 5.02; N 2.85. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 68.02; Н 5.10; N 2.83.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-3,5-бис(4-хлорфенил)-4-[(E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил]пирролидин-2-карбоксилат (8б). Выход 0.4 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105–106°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 509 сл, 830 ср, 1203 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1493 с, 1593 сл, 1612 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1682 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1736 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2854 сл, 2928 ср, 3036 сл, 3310 ср (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц),

2.91 уш. с (1H, NH), 3.86 д. д (1H, H^4 , J 7.3 и 8.7 Гц), 3.97–4.01 м (1H, H^3), 4.04 д (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 4.16 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.26 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.93 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 6.24 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.12 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.19–7.25 м (5H, H_{Ar}), 7.27–7.32 м (7H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.1 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 63.7 (C^4), 65.4 (C^5), 67.5 (C^2), 126.5 ($\text{CH}=\text{}$), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 132.7 (CCl_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 134.0 (CCl_{Ar}), 136.7 (CCl_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 141.4 ($\text{C}^{\text{H}=\text{}}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.2 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: С 63.54; Н 4.55; N 2.63. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 63.59; Н 4.57; N 2.65.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-5-(4-бромфенил)-3-(4-хлорфенил)-4-[(E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил]пирролидин-2-карбоксилат (8в). Выход 0.47 г (55%), бесцветные кристаллы, т. пл. 106–107°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 509 сл, 825 ср, 1199 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1493 с, 1593 сл, 1612 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1682 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1736 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2854 сл, 2928 сл, 2982 сл, 3310 сл (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.91 уш. с (1H, NH), 3.86 д. д (1H, H^4 , J 7.3 и 8.7 Гц), 3.97–4.01 м (1H, H^3), 4.04 д (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 4.16 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.26 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.91 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 6.24 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.12 д (1H, $\text{CH}=\text{}$, J 16.0 Гц), 7.20 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.28–7.32 м (6H, H_{Ar}), 7.36 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.1 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 63.6 (C^4), 65.4 (C^5), 67.5 (C^2), 122.1 (CBr_{Ar}), 126.5 ($\text{CH}=\text{}$), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 131.7 (2CH_{Ar}), 132.7 (CCl_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 136.7 (CCl_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 141.4 ($\text{C}^{\text{H}=\text{}}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.2 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: С 58.63; Н 4.24; N 2.42. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 58.66; Н 4.22; N 2.44.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-3-(4-бромфенил)-4-[(E)-3-(4-бромфенил)акрилоил]-5-фенилпирролидин-2-карбоксилат (9а). Выход 0.45 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–122°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 524 сл, 702 сл, 810 ср, 1204 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1489 с, 1586 сл, 1609 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1651 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1733 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2893 сл, 2932 сл, 3044 сл, 3372 сл (NH).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.97 уш. с (1H, NH), 3.83 д. д. д (1H, H^4 , J 1.4, 5.5 и 8.7 Гц), 4.00–4.05 м (2H, H^3 и H^2), 4.18 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.27 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.95 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 6.20 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.06 д (1H, $\text{CH}'=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.12 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.14–7.17 м (1H, H_{Ar}), 7.21–7.25 м (4H, H_{Ar}), 7.30–7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.43 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.4 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 64.1 (C^4), 66.3 (C^5), 67.6 (C^2), 121.1 (CBr_{Ar}), 124.8 (CBr_{Ar}), 126.7 ($\text{CH}=\text{C}$), 127.4 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 132.2 (2CH_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 140.9 ($\text{C}'\text{H}=\text{C}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.5 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: C 57.69; H 4.29; N 2.38. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 57.65; H 4.32; N 2.40.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-3-(4-бромфенил)-4-[(E)-3-(4-бромфенил)акрилоил]-5-(4-хлорфенил)пирролидин-2-карбоксилат (9б). Выход 0.54 г (59%), бесцветные кристаллы, т. пл. 108–109°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 505 сл, 825 ср, 1208 с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1489 с, 1586 сл, 1609 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1678 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1736 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2854 сл, 2905 сл, 2982 сл, 3310 сл (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.89 уш. с (1H, NH), 3.85 д. д (1H, H^4 , J 7.3 и 8.5 Гц), 3.96–4.00 м (1H, H^3), 4.03 д (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 4.17 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.25 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.92 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 6.25 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.10 д (1H, $\text{CH}'=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.17 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.19–7.24 м (6H, H_{Ar}), 7.46 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.50 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.2 (C^3), 61.5 (OCH_2CH_3), 63.6 (C^4), 65.4 (C^5), 67.4 (C^2), 121.2 (CBr_{Ar}), 125.1 (CBr_{Ar}), 126.6 ($\text{CH}=\text{C}$), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (4CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 132.3 (2CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 133.9 (CCl_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 141.5 ($\text{C}'\text{H}=\text{C}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.2 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: C 54.43; H 3.97; N 2.23. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 54.44; H 3.92; N 2.27.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-3,5-бис(4-бромфенил)-4-[(E)-3-(4-бромфенил)акрилоил]пирролидин-2-карбоксилат (9в). Выход 0.48 г (49%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–111°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 505 сл,

821 ср, 1204 о. с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1489 с, 1586 сл, 1608 с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1682 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1736 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2905 сл, 2982 сл, 3306 сл (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.94 уш. с (1H, NH), 3.85 д. д (1H, H^4 , J 7.3 и 8.7 Гц), 3.96–4.00 м (1H, H^3), 4.03 д (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 4.17 д. к (1H, OCH_2 , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.25 д. к (1H, OCH_2' , J 7.3 и 10.8 Гц), 4.90 д (1H, H^5 , J 8.7 Гц), 6.25 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.10 д (1H, $\text{CH}'=\text{C}$, J 16.0 Гц), 7.17 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.19 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.21 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.36 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.47 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.3 (OCH_2CH_3), 51.2 (C^3), 61.6 (OCH_2CH_3), 63.6 (C^4), 65.4 (C^5), 67.4 (C^2), 121.2 (CBr_{Ar}), 122.1 (CBr_{Ar}), 125.1 (CBr_{Ar}), 126.6 ($\text{CH}=\text{C}$), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 131.7 (2CH_{Ar}), 132.0 (2CH_{Ar}), 132.3 (2CH_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 141.5 ($\text{C}'\text{H}=\text{C}$), 172.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.2 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: C 50.73; H 3.61; N 2.10. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Br}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 50.78; H 3.65; N 2.12.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-5-(4-бромфенил)-4-(4-хлорфенил)-3-[(E)-3-(4-хлорфенил)акрилоил]пирролидин-2-карбоксилат (10в). Выход 0.03 г (4%), бесцветные кристаллы, т. пл. 174–175°C (петролейный эфир– CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 520 сл, 817 ср, 1188 о. с ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1489 с, 1562 сл, 1609 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{кетон}}$), 1678 ср ($\text{C}=\text{C}$), 1752 о. с ($\text{C}=\text{O}_{\text{эфир}}$), 2836 сл, 2905 сл, 3044 сл, 3360 сл (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.81 уш. с (1H, NH), 3.42–3.47 м (1H, H^4), 4.03–4.07 м (1H, H^3), 4.12 д. к (1H, OCH_2 , J 3.2 и 7.3 Гц), 4.16 д. к (1H, OCH_2' , J 3.2 и 7.3 Гц), 4.21 д (1H, H^5 , J 9.6 Гц), 4.40 д (1H, H^2 , J 9.2 Гц), 6.65 д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 16.5 Гц), 7.04 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.22 д (2H, H_{Ar} , J 8.7 Гц), 7.23 д (2H, H_{Ar} , J 8.2 Гц), 7.33–7.41 м (6H, H_{Ar} , 1H, $\text{CH}'=\text{C}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.1 (OCH_2CH_3), 56.9 (C^4), 60.7 (C^3), 61.7 (OCH_2CH_3), 62.9 (C^2), 70.6 (C^5), 122.0 (CBr_{Ar}), 126.3 ($\text{CH}=\text{C}$), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 132.7 (CCl_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 137.0 (CCl_{Ar}), 137.7 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 142.5 ($\text{C}'\text{H}=\text{C}$), 172.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 197.5 ($\text{O}=\text{C}$). Найдено, %: C 58.68; H 4.27; N 2.43. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 58.66; H 4.22; N 2.44.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-4-(4-бромфенил)-3-[(E)-3-(4-бромфенил)акрилоил]-5-(4-хлорфе-

нил)пирролидин-2-карбоксилат (11б). Выход 0.04 г (4%), бесцветные кристаллы, т. пл. 200–201°C (петролейный эфир–CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 505 сл, 814 ср, 1192 о. с (C–O–C), 1486 с, 1586 сл, 1609 о. с (C=O_{кетон}), 1674 ср (C=C), 1752 о. с (C=O_{эфир}), 2836 сл, 2905 сл, 3044 сл, 3353 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.81 уш. с (1H, NH), 3.41–3.46 м (1H, H⁴), 4.03–4.07 м (1H, H³), 4.12 д. к (1H, OCH₂, *J* 3.2 и 7.3 Гц), 4.16 д. к (1H, OCH₂', *J* 3.2 и 7.3 Гц), 4.22 д (1H, H⁵, *J* 9.6 Гц), 4.40 д (1H, H², *J* 9.2 Гц), 6.66 д (1H, CH=, *J* 16.0 Гц), 7.00 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.23–7.27 м (4H, H_{Ar}), 7.31 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.35 д (1H, CH'=, *J* 16.0 Гц), 7.38 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.51 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.1 (OCH₂CH₃), 56.9 (C⁴), 60.7 (C³), 61.7 (OCH₂CH₃), 62.9 (C²), 70.5 (C⁵), 121.3 (CBr_{Ar}), 125.4 (CBr_{Ar}), 126.4 (CH=), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 132.1 (2CH_{Ar}), 132.4 (2CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 133.9 (CCl_{Ar}), 138.3 (2C_{Ar}), 142.6 (C'H=), 171.9 (O=C–OCH₂CH₃), 197.5 (O=C). Найдено, %: С 54.40; Н 4.01; N 2.23. С₂₈H₂₄Br₂ClNO₃. Вычислено, %: С 54.44; Н 3.92; N 2.27.

(2S*,3R*,4S*,5R*)-Этил-4,5-бис(4-бромфенил)-3-[(E)-3-(4-бромфенил)акрилоил]пирролидин-2-карбоксилат (11в). Выход 0.05 г (5%), бесцветные кристаллы, т. пл. 190–191°C (петролейный эфир–CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 517 сл, 814 ср, 1192 о. с (C–O–C), 1485 с, 1585 сл, 1608 о. с (C=O_{кетон}), 1674 ср (C=C), 1751 о. с (C=O_{эфир}), 2836 сл, 2905 ср, 3044 сл, 3356 сл (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.18 т (3H, OCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.81 уш. с (1H, NH), 3.41–3.46 м (1H, H⁴), 4.02–4.07 м (1H, H³), 4.12 д. к (1H, OCH₂, *J* 3.2 и 7.1 Гц), 4.16 д. к (1H, OCH₂', *J* 3.2 и 7.1 Гц), 4.20 д (1H, H⁵, *J* 9.6 Гц), 4.40 д (1H, H², *J* 9.2 Гц), 6.66 д (1H, CH=, *J* 16.5 Гц), 7.00 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.22 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.31 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.35 д (1H, CH'=, *J* 16.0 Гц), 7.38 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.7 Гц), 7.40 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц), 7.51 д (2H, H_{Ar}, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.2 (OCH₂CH₃), 56.9 (C⁴), 60.7 (C³), 61.7 (OCH₂CH₃), 62.9 (C²), 70.5 (C⁵), 121.4 (CBr_{Ar}), 122.0 (CBr_{Ar}), 125.4 (CBr_{Ar}), 126.4 (CH=), 129.0 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 132.1 (2CH_{Ar}), 132.4 (2CH_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 138.3 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 142.6 (C'H=), 171.9 (O=C–OCH₂CH₃), 197.5 (O=C). Найдено, %: С 50.76;

Н 3.67; N 2.13. С₂₈H₂₄Br₃NO₃. Вычислено, %: С 50.78; Н 3.65; N 2.12.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кострюков Сергей Геннадьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1774-0836>

Калязин Валентин Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-6753>

Петров Павел Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7232-0335>

Безрукова Елена Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2428-3925>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X2306001X для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhat C., Tilve S.G. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 11. P. 5405. doi 10.1039/C3RA44193H
2. Michael J. P. // Nat. Prod. Rep. 2008. Vol. 25. N 1. P. 139. doi 10.1039/B612166G
3. Kuhnert M., Blum A., Steuber H., Diederich W.E. // J. Med. Chem. 2015. Vol. 58. N 11. P. 4845. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00346
4. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. N 14. P. 5845. doi 10.1021/jm4017625
5. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. N 24. P. 10257. doi 10.1021/jm501100b
6. Furuya S., Kanemoto K., Fukuzawa S. // Chem. Asian. J. 2022. Vol. 17. N 15. e202200239. doi 10.1002/asia.202200239
7. Awata A., Arai T. // Chem. Eur. J. 2012. Vol. 18. N 27. P. 8278. doi 10.1002/chem.201201249
8. MacMillan D.W.C. // Nature. 2008. Vol. 455. N 7211. P. 304. doi 10.1038/nature07367
9. Panday K. // Tetrahedron Asym. 2011. Vol. 22. N 20–22. P. 1817. doi 10.1016/j.tetasy.2011.09.013
10. Adrio J., Carretero J.C. // Chem. Commun. 2019. Vol. 55. N 80. P. 11979. doi 10.1039/C9CC05238K
11. Hashimoto T., Maruoka K. // Chem. Rev. 2015. Vol. 115. N 11. P. 5366. doi 10.1021/cr5007182

12. *Wei L., Chang X., Wang C.-J.* // *Acc. Chem. Res.* 2020. Vol. 53. N 5. P. 1084. doi/10.1021/acs.accounts.0c00113
13. *Chen C., Li X., Schreiber S.L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. N 34. P. 10174. doi 10.1021/ja036558z
14. *Arai T., Mishiho A., Yokoyama N., Suzuki K., Sato H.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. N 15. P. 5338. doi 10.1021/ja100265j
15. *Potowski M., Schürmann M., Preut H., Antonchick A.P., Waldmann H.* // *Nat. Chem. Biol.* 2012. Vol. 8. N 5. P. 428. doi 10.1038/nchembio.901
16. *Przydacz A., Bojanowski J., Albrecht A., Albrecht L.* // *Org. Biomol. Chem.* 2021. Vol. 19. N 14. P. 3075. doi 10.1039/D0OB02380A
17. *Hernández-Toribio J., Arrayás R.G., Martín-Matute B., Carretero J.C.* // *Org. Lett.* 2009. Vol. 11. N 2. P. 393. doi 10.1021/ol802664m
18. *Oura I., Shimizu K., Ogata K. Fukuzawa S.* // *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. N 8. P. 1752. doi 10.1021/ol100336q
19. *Zhi M., Gan Z., Ma R., Cui H., Li E., Duan Z., Mathey F.* // *Org. Lett.* 2019. Vol. 21. N 9. P. 3210. doi 10.1021/acs.orglett.9b00926
20. *Feng B., Lu L.-Q., Chen J.-R., Feng G., He B.-Q., Lu B., Xiao W.-J.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. Vol. 57. N 20. P. 5888. doi. 10.1002/anie.201802492
21. *Hui C., Brieger L., Strohmam C., Antonchick A.P.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143. N 45. P. 18864. doi 10.1021/jacs.1c10175
22. *Wu Y.-P., Liu X.-Y., Bai J.-R., Xie H.-C., Ye S.-L., Zhong K., Huang Y.-N., Gao H.* // *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. N 56. P. 32453. doi 10.1039/c9ra05883d
23. *Jaudzems K., Kurbatska V., Jēkabsons A., Bobrovs R., Rudevica Z., Leonchiks A.* // *ACS Infect. Dis.* 2020. Vol. 6. N 2. P. 186. doi 10.1021/acsinfectdis.9b00265
24. *Blaney P., Grigg R., Rankovic Z., Thornton-Pett M., Xu J.* // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. N 9. P. 1719. doi 10.1016/S0040-4020(02)00029-7
25. *Васин В.А., Калязин В.А., Петров П.С., Сомов Н.В.* // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. № 4. С. 513; *Vasin V.A., Kalyazin V.A., Petrov P.S., Somov N.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 4. P. 426. doi 10.1134/S107042801904002X
26. *Петров П.С., Калязин В.А., Сомов Н.В.* // *ЖОрХ.* 2021. Т. 57. № 2. С. 201; *Petrov P.S., Kalyazin V.A., Somov N.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. N 2. P. 170. doi 10.1134/S1070428021020068
27. *Casas J., Grigg R., Najera C., Sansano J.M.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2001. Vol. 123. N 10. P. 1971. doi 10.1002/1099-0690(200105)2001:10<1971::AID-EJOC1971>3.0.CO;2-U
28. *Ayerbe M., Arrieta A, Cossío F.P., Linden A.* // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63. N 6. P. 1795. doi 10.1021/jo971212q
29. *Shen C., Yang Y., Wei L., Dong W.-W., Chung L., Wang C.-J.* // *iScience.* 2019. Vol. 11. P. 146. doi 10.1016/j.isci.2018.12.010
30. *Xu S., Zhang Z.-M., Xu B., Liu B., Liu Y., Zhang J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. Vol. 140. N 6. P. 2272. doi 10.1021/jacs.7b12137
31. *Chen X.-H., Wei Q., Luo S.-W., Xiao H., Gong L.-Z.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131. N 38. P. 13819. doi 10.1021/ja905302f
32. *Barr D.A., Grigg R., Sridharan V.* // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30. N 35. P. 4727. doi 10.1016/S0040-4039(01)80786-3
33. *Shuji K., Osamu U., Eiji W., Hidetoshi Y.* // *Chem. Lett.* 1990. Vol. 19. N 1. P. 105. doi 10.1246/cl.1990.105
34. *Halgren T.A.* // *J. Comp. Chem.* 1996. Vol. 17. N 5–6. P. 490. doi 10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P
35. Chemaxon Marvin Beans, www.chemaxon.com.
36. *Rocha G.B., Freire R.O., Simaset A.M.* // *J. Comp. Chem.* 2006. Vol. 27. N 10. P. 1101. doi 10.1002/jcc.20425
37. М О Р А С 2 0 1 2 . J . J . P . S t e w a r t , StewartComputationalChemistry. Colorado Springs, CO, USA. www.openmopac.net
38. *Лайков Д.Н., Устынюк Ю.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. № 3. С. 804; *Laikov D.N. Ustynyuk Yu.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. N 3. P. 820. doi 10.1007/s11172-005-0329-x
39. *Laikov D.N.* // *Chem. Phys. Lett.* 2005. Vol. 416. N 1–3. P. 116. doi 10.1016/j.cplett.2005.09.046
40. *Drake N.L., Allen P.* // *Org. Synth.* 1923. Vol. 3. P. 17. doi 10.15227/orgsyn.003.0017
41. *Conard C.R., Dolliver M.A.* // *Org. Synth.* 1932. Vol. 12. P. 22. doi 10.15227/orgsyn.012.0022

Reactions of Arylaldimines of Glycine Ethyl Ester with Halo-Substituted Arylideneacetones

S. G. Kostryukov^{a,*}, V. A. Kalyazin^a, P. S. Petrov^a, and E. V. Bezrukova^a

^a National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, 430005 Russia

*e-mail: kostryukov_sg@mail.ru

Received May 4, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 28, 2023

The reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of *para*-halosubstituted mono- and diarylideneacetones and azomethine ylides generated *in situ* from *N*-arylimines of glycine ethyl ester in the presence of silver acetate and a half time excess of triethylamine afforded tetrasubstituted ethyl pyrrolidine carboxylates. For *para*-halogensubstituted dibenzylideneacetone, a minor product with a different regioselectivity was observed. The selectivity of the reaction and the structure of the products were determined using NMR correlation spectroscopy. The regioselectivity of the cycloaddition was interpreted using DFT/PBE calculations of the transition state energies of the reactions.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, aromatization, dibenzylideneacetone, pyrrolidinecarboxylate, 5-arylproline, NMR correlation spectroscopy

СИНТЕЗ НОВЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНОВ В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕАКЦИИ 1-(2,2-ДИМЕТОКСИЭТИЛ)МОЧЕВИН С С-НУКЛЕОФИЛАМИ

© 2023 г. А. В. Смолобочкин^{1,*}, Е. А. Кузнецова¹, А. С. Газизов¹,
А. Р. Бурилов¹, М. А. Пудовик¹

¹ *Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия*
**e-mail: smolobochkin@iopc.ru*

Поступило в редакцию 4 апреля 2023 г.

После доработки 19 мая 2023 г.

Принято к печати 21 мая 2023 г.

Кислотно-катализируемая реакция 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами приводит к образованию новых имидазолидин-2-онов. Предложенный метод позволяет достаточно легко вводить необходимую фармакофорную группу в положение 4 имидазолидинового цикла.

Ключевые слова: ацетали, имидазолидин-2-он, 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевина, С-нуклеофилы

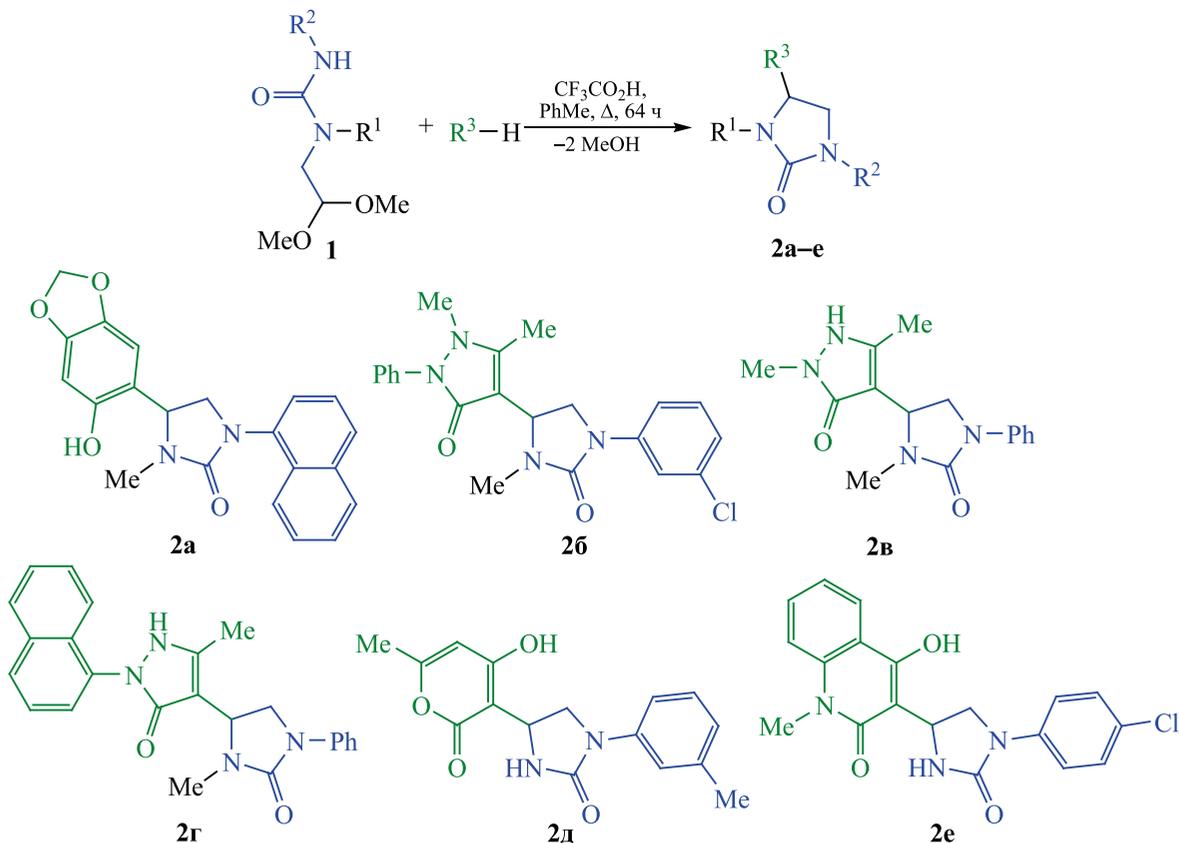
DOI: 10.31857/S0044460X23060021, **EDN:** FJUKMS

Среди биологически активных соединений, несомненно, важное место занимают азотсодержащие гетероциклы [1]. Особый интерес вызывают циклические мочевины [2, 3], среди которых широким спектром биологической активности выделяются производные имидазолидин-2-она. Так, фрагмент имидазолидин-2-она входит в структуру антибиотиков азлоциллина и мезлоциллина [4, 5], антигипертензивного препарата имидаприла [6], нейролептика сертиндола [7]. Также производные имидазолидин-2-она обладают противоопухолевой [8–10], антилейшманиозной [11, 12], противомикробной [13] активностью, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера [14], являются ингибиторами протеазы ВИЧ-1 [15], антагонистами рецепторов 5-HT_{2C} [16] и CCR5 [17].

Существует достаточно много методов синтеза замещенных производных имидазолидин-2-она, которые условно можно разделить на функционализацию готового имидазолидина и циклизацию

ациклических предшественников. Синтез имидазолидин-2-онов из циклических прекурсоров [18, 19] является менее распространенным, поскольку имеет ряд ограничений: многостадийность, низкий выход продукта и отсутствие возможности получать большие ряды, что в дальнейшем затруднит поиск потенциально биологически активных соединений. Циклизация ациклических исходных соединений является основным подходом к синтезу имидазолидин-2-онов [20–22]. К преимуществам этого подхода можно отнести отсутствие необходимости синтеза исходных циклических соединений, что уменьшает количество стадий, значительно упрощается введение заместителей в имидазолидиноновый фрагмент. Недостатком второго подхода является необходимость использования дорогостоящих и труднодоступных катализаторов. Поэтому разработка новых методов синтеза производных имидазолидин-2-она является актуальной задачей.

Схема 1.



Ранее в нашей лаборатории был разработан простой метод синтеза замещённых имидазолидин-2-онов на основе кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами [23]. Настоящая работа посвящена расширению границ этого метода, что позволит получать неизвестные ранее производные имидазолидин-2-она.

Синтез исходных ацеталей **1** осуществлялся по ранее описанному методу [23], заключающемуся во взаимодействии 2,2-диметоксиэтан-1-амина и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амина с изоцианатами в бензоле (схема 1). В качестве C-нуклеофилов были выбраны ароматические и гетероциклические нуклеофилы, проявляющие фармакологическую активность.

Взаимодействие ацетала **1**, содержащего нафтильный фрагмент, с 2H-1,3-бензодиоксол-5-олом, известным своей антиоксидантной активностью [24], привело к образованию нового производного

имидазолидин-2-она **2a**. Феназон, обладающий анальгетической активностью, также вступает в реакцию с ацеталем с образованием продукта **2b**. Аналогично, в этих экспериментальных условиях, были синтезированы имидазолидин-2-оны **2в**, г.

Реакции ацеталей **1**, содержащих две NH-группы, с C-нуклеофилами осуществляются аналогично. 4-Гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он, входящий в состав антибиотика миксопирона [25], реагирует с ацеталем, с образованием гетероцикла **2д**. На основе 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она, обладающего противотуберкулезной активностью [26], было получено соединение **2е**. Следует отметить, что в реакциях с 1-(2,2-диметоксиэтил)мочевинами 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-он используется в качестве нуклеофила впервые.

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами разработан, простой в реализации метод получения ранее неизвестных производных имидазолидин-2-она, содержащих в положении 4 фармакофорную группу, основанный на кислотно-катализируемой реакции 1-(2,2-диметоксиэтил) мочевины с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами. Преимуществом данного подхода являются использование коммерчески доступных реагентов, а также простота и эффективность реализации экспериментальной методики.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker MSL 400 (400 и 150 МГц) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного ДМСО. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Tensor 27 в таблетках KBr. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba EA 1108. Содержание хлора определено методом Шёнигера. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе Stuart SMP 10.

Ацетали **1** были синтезированы по известной методике [23].

Общая методика синтеза имидазолидин-2-онов 2. К смеси 1.66 ммоль ацетала **1** в 10 мл толуола добавляли 1.66 ммоль нуклеофила и 0.19 г (1.66 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 64 ч, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали 10 мл ацетона, полученный белый порошок сушили при пониженном давлении.

4-(6-Гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-1-(нафт-1-ил)имидазолидин-2-он (2а). Выход 0.35 г (58%), т. пл. 67–68°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1598, 1671, 2886, 3054, 3139. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.66 с (3H, CH_3), 3.50–2.56 м (1H, CH_2), 4.12–4.18 м (1H, CH_2), 5.03–5.09 м (1H, CH), 5.95 д (2H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}}$ 10.1 Гц), 6.53 с (1H, ArH), 6.89 с (1H, ArH), 7.48 д (1H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 7.50–7.53 м (2H, ArH), 7.87 д (1H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 8.00–8.07 м (3H, ArH). Найдено, %: C 69.83; H 5.19; N 7.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.60; H 5.01; N 7.73.

4-[1-(3-Хлорфенил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил]-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2б). Выход 0.25 г (38%),

т. пл. 70–72°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1595, 1667, 1703, 2704. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.63 с (3H, CH_3), 3.13 с (3H, CH_3), 3.92–4.08 м (2H, CH_2), 4.64–4.72 м (1H, CH), 7.30–7.34 м (5H, ArH), 7.46–7.53 м (4H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 11.53, 15.63, 33.46, 41.75, 50.06, 105.46, 119.73, 123.56, 124.80, 125.20, 128.14, 129.90, 136.46, 139.64, 141.65, 141.87, 153.75, 157.99, 163.90. Найдено, %: C 63.71; H 5.48; Cl 9.09; N 14.01. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.55; H 5.33; Cl 8.93; N 14.12.

2,5-Диметил-4-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2в). Выход 0.17 г (36%), т. пл. 74–77°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1594, 1659, 1709, 2919, 3067, 3430. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.05 с (3H, CH_3), 3.41 с (3H, CH_3), 3.70–3.78 м (1H, CH_2), 3.94–4.05 м (1H, CH_2), 4.55–4.66 м (1H, CH), 6.97 т (1H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 7.29 т (2H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 7.59 д (2H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 10.50, 17.03, 41.03, 45.24, 52.53, 106.96, 120.09, 129.45, 131.36, 142.84, 152.36, 159.03, 161.73. Найдено, %: C 63.15; H 6.55; N 19.32. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 62.92; H 6.34; N 19.57.

5-Метил-4-(3-метил-2-оксо-1-фенилимидазолидин-4-ил)-2-(нафт-1-ил)-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (2г). Выход 0.36 г (54%), т. пл. 85–86°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1598, 1703, 2920, 3057, 3435. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.21 с (3H, CH_3), 2.65 с (3H, CH_3), 3.83–3.88 м (1H, CH_2), 4.05–4.11 м (1H, CH_2), 4.74–4.83 м (1H, CH), 6.99 т (1H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.30–7.35 м (2H, ArH), 7.45–7.57 м (3H, ArH), 7.62 д (2H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.91–8.02 м (4H, ArH). Найдено, %: C 72.50; H 5.65; N 13.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.34; H 5.57; N 14.06.

4-(4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-1-(*m*-толил)имидазолидин-2-он (2д). Выход 0.39 г (79%), т. пл. 90–92°C. ИК спектр ν , см^{-1} : 1616, 1677, 2937, 3191. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.23 с (3H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 3.78–3.85 м (1H, CH_2), 4.02–4.10 м (1H, CH_2), 4.63–4.71 м (1H, CH), 6.17 с (1H, CH), 6.82 д (1H, ArH, $^3J_{\text{HH}}$ 7.6 Гц), 7.00 с (1H, ArH), 7.16–7.23 м (2H, ArH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 19.83, 20.68, 45.76, 50.78, 97.64, 100.27, 118.72, 123.58, 124.91, 128.36,

138.08, 138.95, 157.35, 162.41, 163.78, 167.85. Найдено, %: С 64.16; Н 5.51; N 9.26. $C_{16}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: С 63.99; Н 5.37; N 9.33.

3-(1-(4-Хлорфенил)-2-оксоимидазолидин-4-ил)-4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-он (2e). Выход 0.13 г (23%), т. пл. 109–110°C. ИК спектр ν , cm^{-1} : 1598, 1706, 2945, 3075, 3430. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.16 с (3H, CH_3), 3.86–3.94 м (1H, CH_2), 4.00–4.10 м (1H, CH_2), 5.33–5.43 м (1H, CH), 7.24 д (2H, ArH, $^3J_{HH}$ 8.9 Гц), 7.31 д (2H, ArH, $^3J_{HH}$ 9.0 Гц), 7.37 т (1H, ArH, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц), 7.58 т (1H, ArH, $^3J_{HH}$ 7.7 Гц), 8.06 д (1H, ArH, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 8.56 д (1H, ArH, $^3J_{HH}$ 7.0 Гц). Найдено, %: С 61.86; Н 4.57; Cl 9.80; N 11.21. $C_{19}H_{16}ClN_3O_3$. Вычислено, %: С 61.71; Н 4.36; Cl 9.59; N 11.36.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Кузнецова Елизавета Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-835X>

БЛАГОДАРНОСТИ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T.* // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. P. 10257. doi 10.1021/jm501100b
- Casnati A., Motti E., Mancuso R., Gabriele B., Della Ca' N.* // Catalysts. 2019. Vol. 9. P. 28. doi 10.3390/catal9010028
- Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г.* // Усп. хим. 2021. Т. 90. С. 395; *Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G.* // Russ. Chem. Rev. 2021. Vol. 90. P. 395. doi 10.1070/RCR4988
- Fu K.P., Neu H.C.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1978. Vol. 13. P. 930. doi 10.1128/AAC.13.6.930
- Drusano G.L., Schimpff S.C., Hewitt W.L.* // Clin. Infect. Diseases. 1984. Vol. 6. P. 13. doi 10.1093/clinids/6.1.13
- Yamamoto D., Takai S., Jin D., Inagaki S., Tanaka K., Miyazaki M.* // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. Vol. 43. P. 670. doi 10.1016/j.yjmcc.2007.08.002
- Lewis R., Bagnall A.-M., Leitner M.* // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005. N 3. P. 1. doi 10.1002/14651858.CD001715.pub2
- Lee K.-C., Venkateswararao E., Sharma V.K., Jung S.-H.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 80. P. 439. doi 10.1016/j.ejmech.2014.04.048
- Lei H., Jiang N., Miao X., Xing L., Guo M., Liu Y., Xu H., Gong P., Zuo D., Zhai X.* // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 171. P. 297. doi 10.1016/j.ejmech.2019.03.038
- Gagné-Boulet M., Bouzriba C., Chavez Alvarez A.C., Fortin S.* // J. Mol. Struct. 2022. Vol. 1259. P. 132691. doi 10.1016/j.molstruc.2022.132691
- Robert J.-M.H., Sabourin C., Alvarez N., Robert-Piessard S., Le Baut G., Le Pape P.* // Eur. J. Med. Chem. 2003. Vol. 38. P. 711. doi 10.1016/S0223-5234(03)00119-3
- Alvarez N., Robledo S., Velez I.D., Robert J.M., Le Baut G., Le Pape P.* // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2002. Vol. 17. P. 443. doi 10.1080/1475636021000005749
- Ammar A.Y., El-Sharief M.A.M.Sh., Ghorab M.M., Mohamed A.Y., Ragab A., Abbas Y.S.* // Curr. Org. Synth. 2016. Vol. 13. P. 466. doi 10.2174/1570179412666150817221755
- Gupta M., Ojha M., Yadav D., Pant S., Yadav R.* // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11. P. 2849. doi 10.1021/acscchemneuro.0c00403
- Kazmierski W.M., Furfine E., Gray-Nunez Y., Spaltenstein A., Wright L.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. Vol. 14. P. 5685. doi 10.1016/j.bmcl.2004.08.038
- Goodacre C.J., Bromidge S.M., Clapham D., King F.D., Lovell P.J., Allen M., Campbell L.P., Holland V., Riley G.J., Starr K.R., Trail B.K., Wood M.D.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 4989. doi 10.1016/j.bmcl.2005.08.004
- Rotstein D.M., Gabriel S.D., Manser N., Filonova L., Padilla F., Sankuratri S., Ji C., DeRosier A., Dioszegi M., Heilek G., Jekle A., Weller P., Berry P.* // Bioorg. Med.

- Chem. Lett. 2010. Vol. 20. P. 3219. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.077
18. Li J., Sun Y., Chen Z., Su W. // *Synth. Commun.* 2010. Vol. 40. P. 3669. doi 10.1080/00397910903531615
19. Kochetkov K.A., Gorunova O.N., Bystrova N.A. // *Molecules.* 2023. Vol. 28. P. 602. doi 10.3390/molecules28020602
20. Hopkins B.A., Wolfe J.P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51. P. 9886. doi 10.1002/anie.201205233
21. Casnati A., Perrone A., Mazzeo P.P., Bacchi A., Mancuso R., Gabriele B., Maggi R., Maestri G., Motti E., Stirling A., Della Ca' N. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 3477. doi 10.1021/acs.joc.9b00064
22. Sutherell C.L., Thompson S., Scott R.T.W., Hamilton A.D. // *Chem. Commun.* 2012. Vol. 48. P. 9834. doi 10.1039/c2cc34791a
23. Gazizov A.S., Smolobochkin A.V., Kuznetsova E.A., Abdullaeva D.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Voloshina A.D., Syakaev V.V., Lyubina A.P., Amerhanova S.K., Voronina J.K. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. P. 4432. doi 10.3390/molecules26154432
24. Bosebabu B., Cheruku S.P., Chamallamudi M.R., Nampoothiri M., Shenoy R.R., Nandakumar K., Parihar V.K., Kumar N. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. P. 988. doi 10.2174/1389557520666200313120419
25. Sucipto H., Wenzel S.C., Müller R. // *ChemBioChem.* 2013. Vol. 14. P. 1581. doi 10.1002/cbic.201300289
26. de Macedo M.B., Kimmel R., Urankar D., Gazvoda M., Peixoto A., Cools F., Torfs E., Verschaeve L., Lima E.S., Lyčka A., Milićević D., Klásek A., Cos P., Kafka S., Košmrlj J., Cappoen D. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 138. P. 91. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.061

Synthesis of New Imidazolidin-2-ones Based on the Reaction of 1-(2,2-Dimethoxyethyl)urea with C-Nucleophiles

A. V. Smolobochkin^{a,*}, E. A. Kuznetsova^a, A. S. Gazizov^a, A. R. Burilov^a, and M. A. Pudovik^a

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

*e-mail: smolobochkin@iopc.ru

Received April 4, 2023; revised May 19, 2023; accepted May 21, 2023

The acid-catalyzed reaction of 1-(2,2-dimethoxyethyl)ureas with aromatic and heterocyclic nucleophiles leads to the formation of new imidazolidin-2-ones. The proposed method makes it quite easy to introduce the required pharmacophore group into position 4 of the imidazolidine cycle.

Keywords: acetals, imidazolidin-2-one, 1-(2,2-dimethoxyethyl)urea, C-nucleophiles

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ НЕКОВАЛЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ДИКАТИОНАХ БИСИМИДАЗОЛИЯ С КОРОТКИМИ АЛИФАТИЧЕСКИМИ МОСТИКАМИ

© 2023 г. О. М. Заречная¹, В. А. Михайлов^{1,*}

¹ Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литвиненко,
ул. Р. Люксембург, 70, Донецк, 283050 Россия
*e-mail: v_mikhailov@yahoo.com

Поступило в редакцию 12 марта 2023 г.

После доработки 7 мая 2023 г.

Принято к печати 12 мая 2023 г.

Конформационный анализ бисимидазолиевых дикатионов с короткими алифатическими (C₁–C₄) и гидроксилзамещенным (–CH₂–СНОН–CH₂–) мостиками выявил предпочтительность структур с максимально вытянутой трансoidной конфигурацией алкильных фрагментов. Молекулярный электростатический потенциал в дикатионах распределен неравномерно, с максимумами в области C²N имидазола и мостиковых атомов водорода для α,ω-алкенильных, и в области гидроксильного атома водорода для гидроксипропанового мостиков. Внутримолекулярные водородные связи С–Н···ОН вносят свой вклад в существенно больший (по сравнению с полиметиленовыми) барьер вращения по связи C¹–C² в дикатионах с гидроксипропановым мостиком.

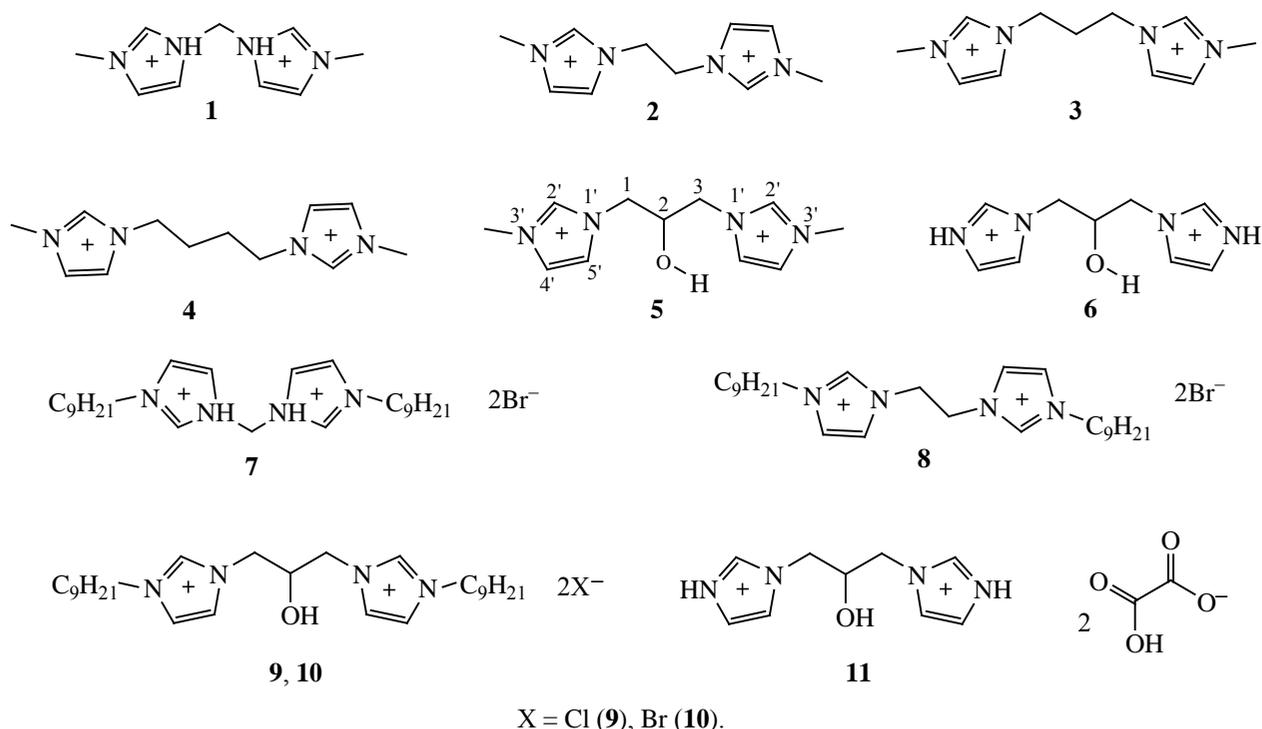
Ключевые слова: бисимидазолиевые соли, молекулярный электростатический потенциал, внутримолекулярные водородные связи

DOI: 10.31857/S0044460X23060033, **EDN:** FKASGI

Дикатионные бисимидазолиевые соли привлекли значительное внимание как класс первоначально в качестве предшественников гетероциклических карбенов [1–9] и металлоциклов на их основе с комплексом уникальных каталитических свойств [10, 11], хотя синтез отдельных представителей этой группы был осуществлен гораздо раньше [12]. Впоследствии длинноцепочечные производные бисимидазолиевых солей в водных растворах проявили свойства поверхностно активных веществ (ПАВ) с высоким поверхностным давлением [13, 14], агрегатообразователей с очень низкими критическими концентрациями мицеллообразования и разнообразной морфологией ассоциатов [15, 16], бактерицидной, фунгицидной и антипролиферативной активностью [17], ионных жидко-

стей [18], ионных жидких кристаллов [19] и ионных пластичных кристаллов [20, 21]. В последние годы возрастает интерес к апротонным ионным жидкостям (ИЖ) [22], ионным жидким кристаллам [23] и ионным пластичным кристаллам [24, 25], что связано с успешным применением в катализе [26, 27] и с перспективами использования в устройствах получения [28, 29], хранения [30] и преобразования [31] энергии; соответственно, возрастает запрос на новые вещества со свойствами ионных жидкостей и ионных кристаллов. Дикатионные бисимидазолиевые соли, как корневая структура, предоставляют наиболее широкие синтетические возможности для структурных изменений (в сравнении с монокатионными имидазолиевыми, а также аммониевыми и фосфониевыми), необходимых для направ-

Схема 1.



ленной модификации ионных жидкостей [32, 33]. Подобная направленность модификации ионных жидкостей достижима только при ясном понимании движущих сил и структурных мотивов надмолекулярной организации ионных жидкостей (нано- [32] и микроструктуризации [34] в жидкой фазе), и самоассоциации ПАВ в растворах [13, 15, 16]. Между тем некоторые особенности строения дикатионных бисимидазолиевых солей не вполне ясны даже на внутримолекулярном уровне, как, например, преимущественно транс-оидная (максимально вытянутая) конформация алифатического мостика [35–38] в твердой фазе и в растворе [39], при том, что барьеры вращения вокруг ординарных углерод-углеродных и углерод-азотных связей в простых молекулах крайне невелики [40–42], и в жидкой фазе предполагается существенный вклад изогнутых конформаций. Для решения этих структурных задач в ряде случаев эффективным оказалось применение расчетных квантово-химических методов, преимущественно полуэмпирических [43, 44], и молекулярной механики [39]. Расширение круга объектов расчета

и применение расчетных методов более высокого уровня может оказаться полезным для понимания процессов и действующих сил. Перспективным представлялось провести расчеты структурных и энергетических характеристик дикатионов бисимидазолиевых солей на уровне DFT с использованием функционала, ориентированного на оценку нековалентных взаимодействий, с последующим анализом распределения электронной плотности и молекулярного электростатического потенциала. Для оценки структурных отнесений на основе данных ЯМР представлялось полезным [45] сравнить расчетные и экспериментальные спектры молекул в разных растворителях, как это было сделано ранее применительно к имидазолиевым солям [46, 47] и вторичным спиртам [48].

Объекты исследования. Особенности строения дикатионов **1–6** изучены с применением расчетных методов, результаты расчетов сопоставлены с экспериментальными данными для дибромиды бис(3'-нонилимидазолий-1'-ил)метана **7**, дибромиды 1,2-бис(3'-нонилимидазолий-1'-ил)этана **8**, дихлорида 1,3-бис(3'-нонилимидазолий-1'-ил)-2-ги-

Таблица 1. Электронные энергии E_{tot} , термические поправки к энергии Гиббса G_{corr} , энергии Гиббса G наиболее стабильных конформеров дикатионов бисимидазолиевых солей и их относительная стабильность ΔG_i (уровень $\omega\text{B97X}/\text{def2-SVP}$, газовая фаза)

Конформер	E_{tot} , а. е.	G_{corr} , а. е.	G , а. е.	ΔG_i , кДж/моль
1 M01	-569.277215	0.198419	-569.078796	0
1 M02	-569.276031	0.198139	-569.077892	2.37
2 M01	-608.575626	0.225607	-608.350019	0
2 M02	-608.575650	0.225630	-608.350020	0.00
3. M01	-647.869758	0.252765	-647.616994	0
3 M02	-647.869628	0.252736	-647.616892	0.27
3 M03	-647.865882	0.253000	-647.612882	10.81
3 M04	-647.866571	0.253031	-647.613539	9.07
4 M01	-687.160381	0.279949	-686.880433	0
4 M02	-687.160336	0.279961	-686.880375	0.15
4 M03	-687.156490	0.280091	-686.876399	10.60
5 M01	-723.013186	0.257561	-722.755626	0
5 M02	-723.013104	0.257522	-722.755582	0.12
5 M03	-723.012643	0.257515	-722.755128	1.31

дроскипропана **9**, дибромида 1,3-бис(3'-нонил-имидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **10**, диоксалата 1,3-бис(имидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **11**. Структуры солей **1–11** и нумерация атомов приведены на схеме 1.

Геометрия и энергетические характеристики дикатионов. Все приведенные в табл. 1 термодинамические результаты (электронные энергии, энергии Гиббса, распределение конформеров) относятся к стандартным условиям (298 К, 1 атм).

Расчетные энергии испытывают заметное влияние не только уровня приближения ($\omega\text{B97X}/\text{def2-SVP}$ или $\omega\text{B97M-V}/\text{def2-TZVPP}$), но и виртуальной среды (табл. 2). Это, в свою очередь, оказывает влияние на соотношение конформеров и величину усредненных расчетных химических сдвигов в спектрах ЯМР.

Межатомные расстояния и углы между связями во всех расчетных структурах соответствуют типичным значениям для органических соединений углерода и азота [49], отличия не превышают 0.01 Å. В расчетных структурах дикатионов **1–4** с нефункционализированными алкиленовыми мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ выявлены как общие структурные особенности, так и специфические для отдельных групп конформеров. Во всех без исключения конформерах метильный заместитель в положении

3' расположен таким образом, что одна из C–H связей находится в плоскости имидазолиевого кольца (в заслоненной конформации); такая конфигурация характерна и для основного состояния простейшего N-метилимидазола [42]. Атомы углерода полиметиленовых мостиков (с числом атомов углерода $n = 2, 3, 4$) и присоединенные к ним атомы азота имидазолиевых циклов образуют плоскость во всех наиболее устойчивых конформерах **2–4**, отклоняясь от этой плоскости менее чем на 0.003 Å; при этом циклы располагаются на максимально возможном (в рамках углеродного скелета) удалении друг от друга. Плоскости имидазолиевых циклов **1–4** почти перпендикулярны этой плоскости центрального фрагмента. Наиболее стабильные конформеры **M01** и **M02** одного и того же дикатиона отличаются главным образом ориентацией метильного заместителя относительно плоскости центрального фрагмента: в конформерах **M02** метильные заместители расположены по одну сторону этой плоскости (супрафациально), в конформерах **M01** – по разные стороны (антарафациально) (рис. 1, на примере дикатиона **4**).

Экспериментальные структуры известны только для бисимидазолиевых солей с алкиленовыми мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$. В ряде случаев расчетные геометрии дикатионов близки к эксперименталь-

Таблица 2. Расчетные одноточечные энергии E_{tot} (ω B97M-V/def2-TZVPP// ω B97X/def2-SVP), термические поправки к энергии Гиббса G_{corr} (ω B97X/def2-SVP), энергии Гиббса G (ω B97M-V/def2-TZVPP// ω B97X/def2-SVP) и относительное содержание конформеров в различных средах

Среда	Конформер	E_{tot} , а. е.	G_{corr} , а. е.	G , а. е.	f_{Bolz}
Газ	1 M01	-569.811843	0.198419	-569.613424	0.73
	1 M02	-569.810621	0.198139	-569.612482	0.27
Вода	1 M01	-570.083273	0.199087	-569.884186	0.53
	1 M02	-570.082858	0.198776	-569.884082	0.47
CHCl ₃	1 M01	-570.029755	0.198889	-569.830866	0.59
	1 M02	-570.029144	0.198631	-569.830513	0.41
Газ	2 M01	-609.138535	0.225607	-608.912928	0.50
	2 M02	-609.138561	0.225630	-608.912931	0.50
CHCl ₃	2 M01	-609.345582	0.225511	-609.120071	0.57
	2 M02	-609.345489	0.225687	-609.119802	0.43
Газ	5 M01	-723.697149	0.257561	-723.439588	0.39
	5 M02	-723.696951	0.257522	-723.439429	0.33
	5 M03	-723.696794	0.257515	-723.439279	0.28
H ₂ O	5 M01	-723.950100	0.257738	-723.692362	0.31
	5 M02	-723.950264	0.257487	-723.692777	0.49
	5 M03	-723.949717	0.257779	-723.691938	0.20
CHCl ₃	5 M01	-723.898344	0.256966	-723.641378	0.11
	5 M02	-723.900375	0.257337	-723.643038	0.65
	5 M03	-723.899428	0.257284	-723.642144	0.24

но установленным для кристаллических структур. На рис. S1 и S2 (см. Дополнительные материалы) сопоставлены расчетные и экспериментальные структуры. Как видно из рис. S1 и S2, энергетически выгодная расчетная структура может превалировать и в эксперименте (в кристалле). С другой стороны, гибкость полиметиленовой цепочки позволяет реализовываться и другим конформациям. Очевидно, влияние противоиона и эффекты упаковки важны для выбора конформации в кристалле. Для условно свободной молекулы (в газовой фазе, в растворе) можно рассчитывать на

энергетические предпочтения, найденные в расчете (табл. 1).

Во всех энергетически выгодных конформерах гидроксилсодержащего дикатиона **5** гидроксильный атом водорода антиперипланарен метиновому атому водорода относительно связи С–О. В родственной структуре 2-пропанола более выгодной считается синклиальная *gauche*-конфигурация [41]. Центральный фрагмент дикатиона **5** (три углеродных атома мостика и два атома имидазольных циклов) представляет собой слегка искаженную

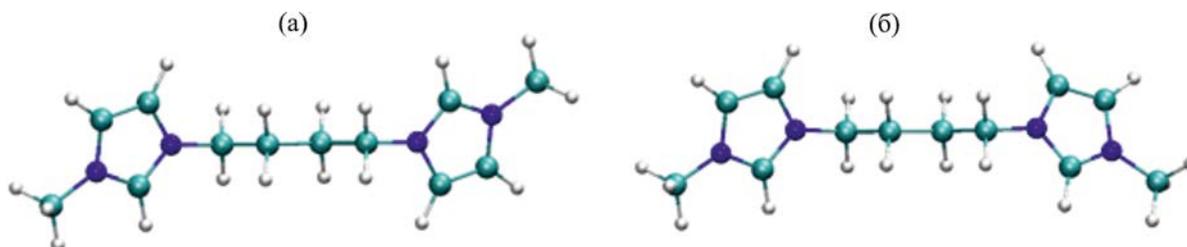


Рис. 1. Различия в ориентации метильных заместителей в конформерах дикатиона **4 M01** (а) и **M02** (б).

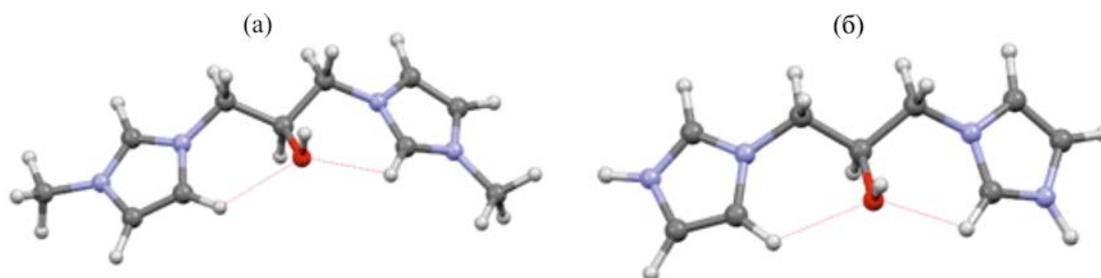


Рис. 2. Сопоставление структур **5 M01** (а) и **6 M01** (б).

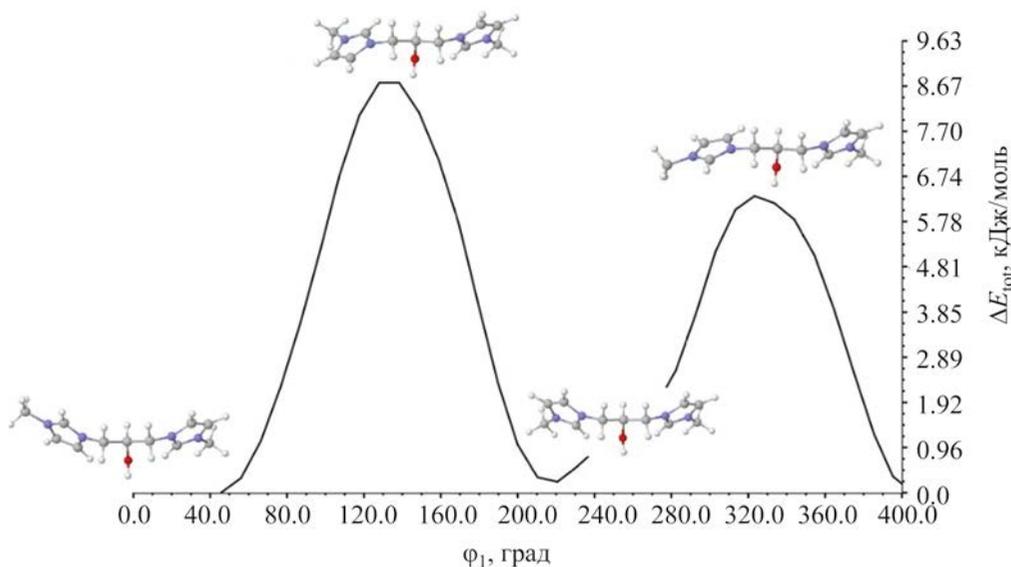


Рис. 3. Зависимость относительной энергии ΔE_{tot} от двугранного угла ϕ_1 $C^5N^1C^1C^2$ в дикатионе **5**.

плоскость (двугранный угол $N^1C^1C^2C^3$ превышает 167° , максимальное отклонение от средней плоскости 0.17 \AA), по отношению к которой имидазольные циклы наклонены под углом $38\text{--}46^\circ$. В этой конфигурации атом водорода из положения $2'$ или $5'$ каждого имидазолиевого цикла приближается к гидроксильному атому кислорода на расстояние менее суммы $[50\text{--}52]$ ван-дер-ваальсовых радиусов (рис. 2, табл. ST1, см. Дополнительные материалы) для расчетных структур в газовой фазе. Это межатомное расстояние увеличивается в условных конденсированных средах (табл. ST1). Оптимизированные геометрии конформеров дикатиона **6** (деметилированного аналога **5**) очень близки структуре соответствующих конформеров **5** (рис. 2, пример для конформеров **M01**).

Как следует из результатов табл. 1, разность энергий конформеров дикатионов бисимидазолиевых солей невелика, и в случае невысоких потенциальных барьеров перехода между ними они будут составлять смесь, состав которой зависит от внешних условий и среды. Мы оценили барьеры отдельных конформационных переходов для дикатиона **5** в рамках теории переходного состояния. Взаимопревращение конформеров **M01** и **M02** достигается при вращении имидазольного цикла вокруг ординарной связи $N^1\text{--}C^1$. Энергетический профиль этого процесса представлен на рис. 3, где ΔE_{tot} – относительная к $E_{\text{tot}}(\mathbf{M01})$ энергия. Потенциальная энергия E_{tot} определялась на уровне $\omega\text{B97X/def2-SVP}$ в зависимости от варьирования двугранного угла ϕ_1 $C^5N^1C^1C^2$, начиная

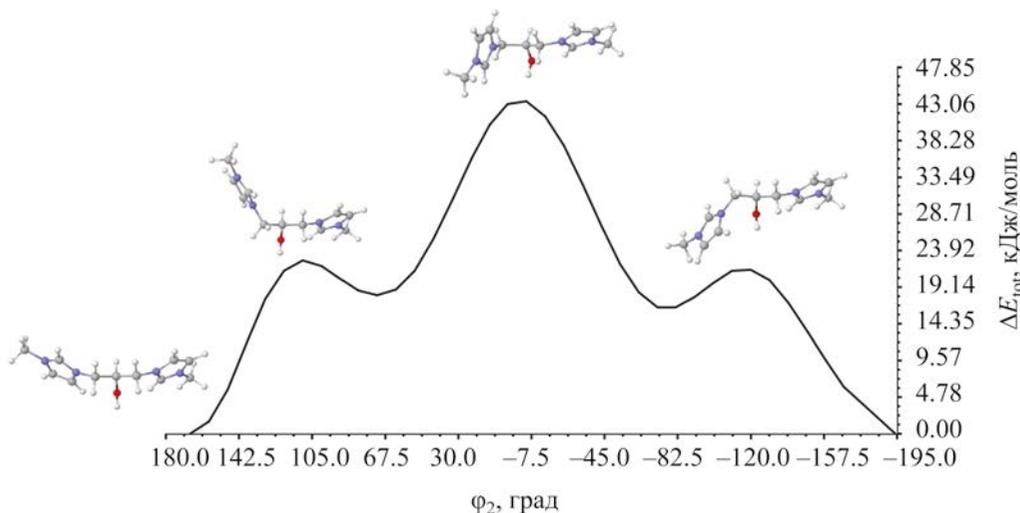


Рис. 4. Зависимость относительной энергии ΔE_{tot} от двугранного угла ϕ_2 $N^1C^1C^2C^3$ в дикатионе **5**.

от оптимальной геометрии дикатиона **5 M01** с шагом 10° (в диапазоне 360°), с релаксацией остальных геометрических параметров на каждом шаге сканирования. Затем, для лучшей аппроксимации величины вращательного барьера, структура, соответствующая максимуму на потенциальной кривой, была оптимизирована как переходное состояние (ПС). Соответствие полученной структуры седловой точки 1-го порядка подтверждалось расчетом колебательных частот в гармоническом приближении на том же уровне (получена одна мнимая колебательная мода, $34i \text{ cm}^{-1}$). Величину барьера оценивали как разницу энергий $\Delta E_{\text{tot}}^\ddagger$ между энергиями минимально-энергетического конформера и соответствующего ПС. Конформер **M01** переходит в **M02**, преодолевая максимальный барьер $\Delta E_{\text{tot}}^\ddagger = 8.83 \text{ кДж/моль}$. Уточнение $\Delta E_{\text{tot}}^\ddagger$ на уровне $\omega\text{B97M-V/def2-TZVPP//}\omega\text{B97X/def2-SVP}$ приводит к уменьшению высоты барьера до 4.58 кДж/моль . В любом случае, предсказанные величины барьеров незначительно превышают тепловую энергию [$RT(298) \approx 2.5 \text{ кДж/моль}$], что говорит о довольно слабо заторможенном внутреннем вращении имидазольных циклов вокруг связи N^1-C^1 и легкости конформационных переходов **M01** \leftrightarrow **M02** в дикатионе **5** при нормальных условиях. Вероятно, барьеры вращения имидазольных циклов в остальных дикатионах также невелики.

Аналогичным образом были получены зависимость потенциальной энергии от диэдрально-

го угла ϕ_2 ($N^1C^1C^2O$) для вращения фрагмента $\text{ImCH}_2(\text{CH}-)$ вокруг связи C^1-C^2 в мостике дикатиона **5** и соответствующий максимальный вращательный барьер (рис. 4). Локализация ПС и расчет колебательных частот в районе экстремума показал одну мнимую колебательную частоту ($76i \text{ cm}^{-1}$). Рассчитанная величина $\Delta E_{\text{tot}}^\ddagger = 43.68$ и 37.68 кДж/моль для уровней $\omega\text{B97X/def2-SVP}$ и $\omega\text{B97M-V/def2-TZVPP//}\omega\text{B97X/def2-SVP}$ соответственно, что существенно выше, чем в случае вращения имидазольных циклов вокруг связи N^1-C^1 .

Невысокие барьеры вращения ($< 16 \text{ кДж/моль}$) были идентифицированы ранее для бисимидазолиевых солей с алифатическими [43] и функционально замещенными [47] мостиками. В эксперименте незатрудненное (в масштабе времени ЯМР) вращение вокруг ординарных $C-C$ и $C-N$ связей наблюдалось для бисимидазолиевых солей с алифатическими мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ [44], в отличие от солей с мостиком $-\text{CH}_2\text{CHONCH}_2-$. Барьер $\sim 40 \text{ кДж/моль}$ не может служить основанием для затрудненного вращения при обычных условиях, которое наблюдается для солей с дикатионами **5** и **6**; очевидно, проведенный расчет не учитывает неких существенных обстоятельств.

Распределение молекулярного электростатического потенциала в дикатионах. Во всех дикатионах молекулярный электростатический потенциал (МЭП) для изоповерхности электрон-

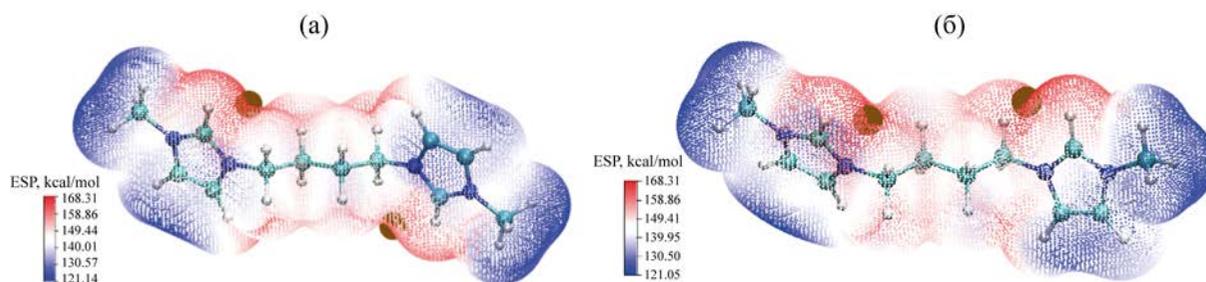


Рис. 5. Распределение молекулярного электростатического потенциала в дикатионе **3**. (а) конформеры **M01**, (б) **M02**. Коричневые точки – область наибольшего положительного потенциала.

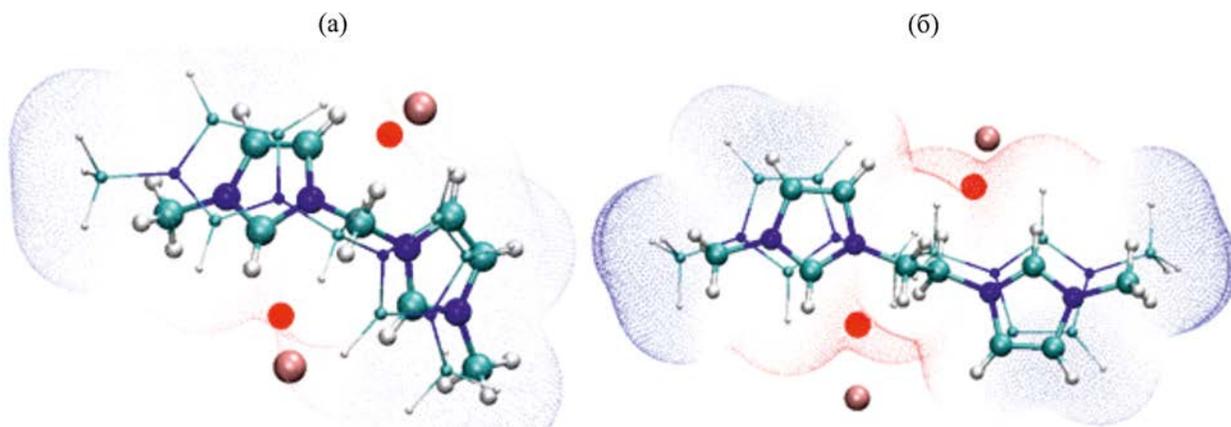


Рис. 6. Сопоставление расчетной структуры конформера **1 M02** с реальной кристаллической структурой дибромид бис(3-метилимидазолий-1-ил)метана [53] (а), расчетной структуры конформера **2 M02** с реальной кристаллической структурой дибромид бис(3'-метилимидазолий-1-ил)этана [54] (б). Красным выделены области наибольшего МЭП, коричневым – анионы брома.

ной плотности 0.001 а. е. положительный, однако распределен неравномерно (рис. 5); различия в потенциале отдельных участков молекулы составляют десятки килокалорий на моль. С увеличением длины мостика различия в потенциале отдельных участков молекулы (рис. S3–S5, см. Дополнительные материалы) уменьшаются. В кристаллах солей бисимидазолия сфероподобные галогенид-анионы тяготеют к размещению вблизи максимумов МЭП (рис. 6).

Как видно из рис. 5, 6, S3–S5, в расчетных структурах **1–4** с нефункционализированными мостиками $-(\text{CH}_2)_n-$ наибольший положительный потенциал сосредоточен вблизи атомов водорода C^2H имидазолиевых колец и ближайших атомов водорода мостиковых метиленовых групп. Вероятно, это один из факторов, вынуждающих имидазолиевые циклы располагаться максимально удаленно друг

от друга (тем самым вытягивая мостик в транс-идную конфигурацию) и поворачиваться перпендикулярно плоскости $\text{N}-\text{C}\dots\text{C}-\text{N}$ для структур **2–4** с мостиками длиннее одного метилена.

Отличающееся распределение найдено в дикатионах **5**. Для этой структуры максимум положительного потенциала локализован вблизи атома водорода гидроксила и метиленовых атомов водорода мостика (рис. 7).

В виртуальных средах с большей полярностью различия в поверхностном потенциале разных участков дикатиона **5** усиливаются (рис. S6, см. Дополнительные материалы). В конформерах дикатиона **6** МЭП распределен аналогичным образом (пример для конформера **M01** приведен на рис. S6); максимум положительного потенциала размещается вблизи атомов водорода гидроксила и метиленов мостика.

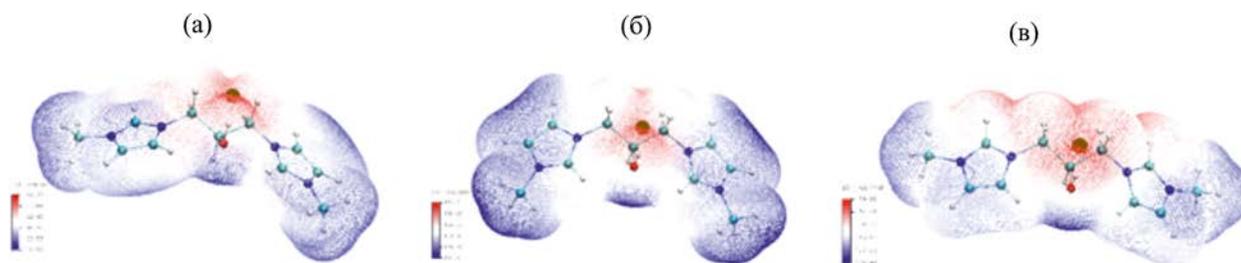


Рис. 7. Распределение молекулярного электростатического потенциала в дикатионе **5** в условном вакууме: **M01** (а), **M02** (б), **M03** (в).

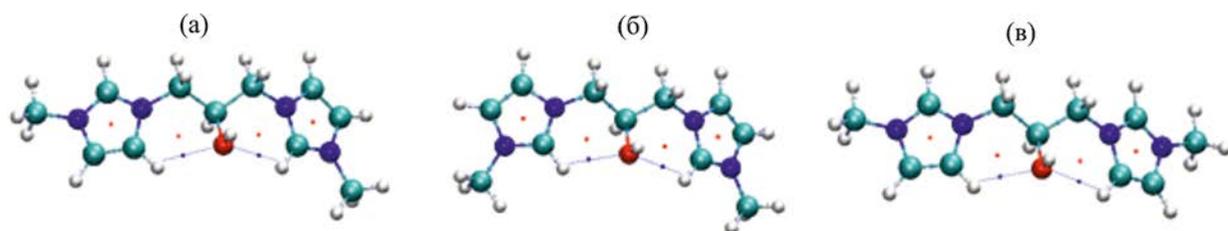


Рис. 8. Критические точки и пути связывания в конформерах **5 M01** (а), **M02** (б), **M03** (в). Синим цветом выделены атом азота, пути связывания и критические точки связывания (3,-1) для внутримолекулярных водородных связей C-H...OH; красным цветом выделены атомы кислорода и циклические критические точки (3,+1).

Распределение электронной плотности и связывающие взаимодействия в дикатионах.

Распределение электронной плотности в дикатионах **1–4** типично для ковалентно связанных соединений; для всех связей C–H и C–N выявлены пути связывания и критические точки связывания с сигнатурой (3,-1), для имидазольевых циклов – циклические критические точки с сигнатурой (3,+1) (см. пример на рис. S7, см. Дополнительные материалы). Среди дикатионов **1–4** с нефункционализированными мостиками признаки дополнительных нековалентных взаимодействий выявлены только в конформере **M02** дикатиона **1**, в котором электронная плотность между близкорасположенными атомами водорода двух смежных имидазольевых циклов (C^{5'}–H...H–C^{5'} 2.856Å) очень невелика (в минимуме 2.3×10^{-3} а. е., рис. S7), но распределение электронной плотности между атомами типично для пути связывания (рис. S8, см. Дополнительные материалы), и вторая компонента гессиана плотности отрицательна. Это взаимодействие аналогично взаимодействию двух ковалентно связанных атомов водорода [55, 56]. В рамках концепции редуцированного градиента плотности (RDG) [57, 58] эта область проявляется

как сходная с ван-дер-ваальсовым (очень слабым) аттрактивным взаимодействием (рис. S8). В дикатионах **5** отчетливо проявляются нековалентные взаимодействия C–H...OH (рис. 8), с участием атома кислорода гидроксила и фрагментов имидазольевых циклов C²H и C⁵H (внутримолекулярные водородные связи).

Анализ другими методами (RDG) также выявляет внутримолекулярные водородные связи C–H...OH (пример для конформера **M01** дикатиона и **5**, рис. S9, см. Дополнительные материалы). Аналогичное распределение электронной плотности выявлено в конформерах дикатиона **6**; на рис. S10 приведен пример для конформера **M01** дикатиона **6** (см. Дополнительные материалы).

Плотность электронов $\rho(r)$ в критических точках связывания (3,-1) для внутримолекулярных связей в дикатионах **5** и **6** на порядок выше, чем для слабой диводородной связи H...H в конформере **M02** дикатиона **1**, однако на полтора порядка ниже соответствующих величин для типичных ковалентных связей; лапласиан электронной плотности $\nabla^2\rho(r)$ положителен, отношение $|V|/G$ близко к единице (табл. ST2, см. Дополнительные материалы). Такие значения типичны для взаимодействия

закрытых оболочек [59]. Вклад этих внутримолекулярных связей в энергию образования можно оценить по приближенному уравнению [60]:

$$E \text{ (хартри)} = 1/2V(r). \quad (1)$$

Результаты для дикатиона **5** приведены в табл. ST3 (см. Дополнительные материалы); эти оценки пересчитаны в кДж/моль для удобства сравнения. Другая оценка основана на корреляции энергии образования и плотности электронов в критической точке связывания [61] для всего набора водородно-связанных комплексов:

$$E \text{ (ккал/моль)} = -357.73\rho(r) + 2.6182. \quad (2)$$

Для выборки комплексов с участием несущих зарядов [61] доноров (акцепторов):

$$E \text{ (ккал/моль)} = -332.34\rho(r) - 1.0661. \quad (3)$$

Численные значения величины E (29.6–51.6 кДж/моль) приведены в табл. ST3 (см. Дополнительные материалы). Расчет энергии внутримолекулярных водородных связей по другим приближенным уравнениям [62] дает сходные численные величины (~ 30 кДж/моль), разброс которых также достаточно велик. Оценки по уравнениям (1)–(3) не отличаются высокой точностью [60, 61], но позволяют отнести эти взаимодействия к водородным связям средней силы, пренебрегать которыми нет оснований. Эти водородные связи «скручивают» молекулу дикатионов **5** и **6** в конформации, отличные от характерных для дикатионов **2–4**, с их перпендикулярной ориентацией имидазольных циклов относительно плоскости углеродных атомов мостика (см. выше). Из-за них же, по-видимому, максимум МЭП смещен от имидазольных атомов водорода к гидроксильному (рис. 7).

Спектры ЯМР. Спектры ЯМР ^1H солей **7–10** выглядят необычно сложными для системы из небольшого числа атомов, и отнесение сигналов может быть поставлено под сомнение; в таких случаях может оказаться полезным сопоставить теоретически рассчитанные спектры с экспериментальными. Расчет спектров ЯМР достаточно широко применяется при анализе сложных спиновых систем [45], однако примеров использования расчета применительно к бисимидазольным солям в литературе очень мало [47]; эффективность

расчетных подходов не самоочевидна и требует обоснования.

Спектры ЯМР дикатионов 1 и 2: расчет и эксперимент. Для проверки эффективности используемого подхода (расчет и сопоставление с экспериментом) был произведен расчет спектров дикатионов с моно- и диметиленовым мостиком **1** и **2**; спектры реальных бисимидазольных солей с такими дикатионами наиболее просты, и их интерпретация не вызывает сомнений. В табл. ST4 (см. Дополнительные материалы) представлены расчетные (для воды и хлороформа) конформационно усредненные химические сдвиги ядер с полуцелыми спинами дикатионов **1** с экспериментально определенными в различных растворителях химическими сдвигами протонов дибромида **7**. Расчетные значения химических сдвигов ^1H и ^{13}C мало отличаются для воды и хлороформа, хотя эти растворители резко отличаются по диэлектрической проницаемости/полярности и способности сольватировать ионные частицы. По этой причине расчет спектров ЯМР дикатиона **2** произведен только для хлороформа. В табл. ST5 (см. Дополнительные материалы) результаты сопоставлены с экспериментальными данными для дибромида **8**. Как видно из данных табл. ST4 и ST5, расчетные химические сдвиги ^1H дикатионов **1** и **2** в условном хлороформе близки к экспериментальным значениям для атомов водорода в положениях 4 и 5 имидазольных циклов в сильно диссоциирующих растворителях (диметилсульфоксид, вода); наибольшие отличия наблюдаются как раз для реального хлороформа. Вероятно, это связано с преимущественной координацией галогенид-аниона в областях наибольшего положительного потенциала (рис. 6), сосредоточенного вблизи C^2H и водородов мостика (для этих дикатионов). Расчетные химические сдвиги ^{13}C для имидазольных атомов углерода выглядят явно завышенными, тогда как для алкильных фрагментов вполне правдоподобны; отличия от экспериментальных сопоставимы с разбросом собственно экспериментальных, обусловленным разными условиями записи спектра. Это обстоятельство позволяет рассчитывать на правдоподобную оценку (в расчете) химических сдвигов в солях с гидроксилсодержащим мостиком (кроме самого гидроксила).

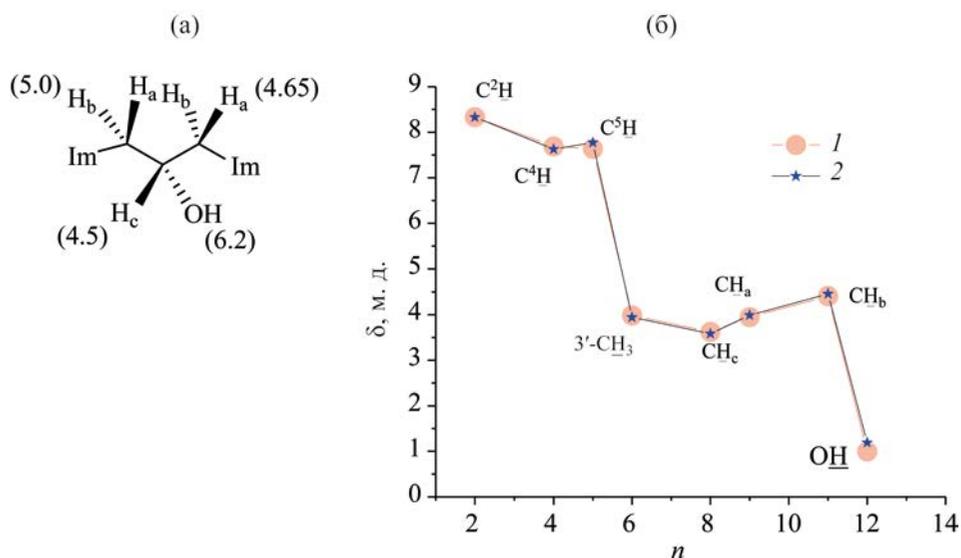


Рис. 9. Отнесение сигналов мостиковых протонов в спектре ЯМР 1H дихлорида **9** в $CDCl_3$ (а) и сопоставление расчетных химических сдвигов 1H дикатиона **5** (усредненные по трем изомерам **M01**, **M02** и **M03**) в хлороформе и воде (б). 1 – $CDCl_3$ расчет, 2 – D_2O эксперимент.

Сравнение расчетных и экспериментальных спектров ЯМР для солей с 2-гидроксипропановым мостиком. Для солей с 2-гидроксипропановым мостиком кристаллические структуры неизвестны, поэтому результаты непрямых структурных методов (спектральных, расчетных) представляют наибольший интерес. Рассчитанные для свободных дикатионов **5** спектры ЯМР 1H и ^{13}C в воде и хлороформе сопоставлены (табл. ST6, см. Дополнительные материалы) со спектрами реальных дихлоридов 1,3-бис(3'-нонилимидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **9** и 1,3-бис(3'-октилимидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **12** [63], а также дибромиды 1,3-бис(3'-додецилимидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **13** [64]. Отнесение сигналов приведено на рис. 9.

Рассчитанные величины химических сдвигов 1H для условных хлороформа и воды (среды, резко отличающиеся по диэлектрической проницаемости, полярности и склонности стабилизировать ионные частицы) незначительно отличаются друг от друга (рис. 9, табл. ST6); вероятно, так же незначительно они отличаются и для ДМСО. Химический сдвиг гидроксильного протона в расчете резко отличается от экспериментального; по-видимому, расчет резонанса OH без учета координа-

ции с противоанионом и другими нуклеофилами – компонентами среды – не имеет смысла. Столь малая чувствительность по отношению к виртуальной среде позволяет сравнивать экспериментальные спектры в хлороформе и ДМСО с расчетными спектрами в воде. Отличия для ДМСО весьма существенны, однако для хлороформа они еще больше (рис. 10).

Различия расчетных и экспериментальных химических сдвигов 1H в воде гораздо меньше (рис. 10). Хорошее соответствие расчетных и экспериментально определенных химических сдвигов 1H для дикатиона **5** и дихлорида **9** в D_2O (несколько худшее – для $CDCl_3$ и $DMCO-d_6$) позволяет сделать вывод, что в воде состояние дихлоридов в наибольшей степени приближается к свободным ионам. Вероятно, в малополярном хлороформе эти соли существуют в виде ионных агрегатов, подобно многим другим солям имидазолия [32, 34, 50]. Координация противоанионов наиболее вероятна по гидроксилу и C^2H . Результаты расчета не противоречат ранее сделанным отнесениям сигналов мостиковых протонов для бисимидазолиевых солей с 2-гидроксипропановым мостиком (дихлорида **12** [63] и дибромиды **13** [64]), основанным на анализе мультиплетности протонных резонансов,

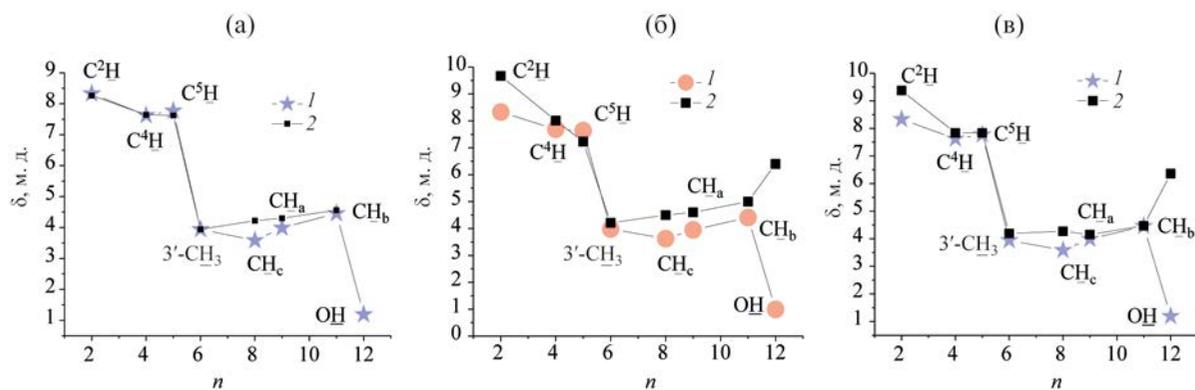


Рис. 10. Сопоставление расчетных (хлороформ, 1) и экспериментально определенных (2) химических сдвигов 1H для дикатиона **5** и дихлорида **9** в ДМСО- d_6 (а) и $CDCl_3$ (б), сопоставление расчетных (1) и экспериментально определенных (2) химических сдвигов 1H для дикатиона **5** и дихлорида **9** в D_2O (в).

однако позволяют сделать серьезные уточнения относительно структуры дикатионов и состояния их солей в растворе.

Спектры ЯМР ^{13}C в ДМСО- d_6 дихлорида **9** и дибромида **10** практически неотличимы (рис. S11, см. Дополнительные материалы). Надо полагать, влияние противоиона на скелет тяжелых атомов (геометрию молекулы) в растворе невелико. Спектры ЯМР ^{13}C дихлорида **9** в хлороформе, ДМСО и воде различаются (рис. S12, см. Дополнительные материалы) незначительно. Вероятно, скелет и, возможно, преимущественная конфигурация сохраняются в этих сильно различающихся растворителях. Спектры ЯМР 1H дихлорида **9** в хлороформе, ДМСО и воде различаются в большей степени (рис. S13, см. Дополнительные материалы). Сигнал гидроксильного протона не регистрируется в воде вследствие быстрого дейтериеобмена с растворителем, но отчетливо виден как дублет в $CDCl_3$ и ДМСО- d_6 (рис. S14, см. Дополнительные материалы). Судя по ширине этого сигнала в хлороформе (>20 Гц на полувысоте), он представляет собой суперпозицию нескольких (или множества) обменивающихся форм. Напротив, в ДМСО этот узкий дублет расколот почти до нулевой линии, при не очень большой 3J 6 Гц. Сигналы мостиковых протонов в воде и ДМСО накладываются на сигналы α -метиленовых протонов алкильного хвоста, что препятствует анализу тонкой структуры всех резонансов. Однако сигнал водорода H_b (син-перипланарного по отношению к метиновому

атому водорода H_c , рис. 9) отчетливо различим как дублет (в воде) или дублет дублетов (в ДМСО) в слабом поле относительно других водородов мостика (рис. S14, см. Дополнительные материалы). В хлороформе все протоны мостика резонируют как отдельно стоящие мультиплеты (рис. S14), и все константы спин-спинового взаимодействия легко определить без применения специальных процедур. Двумерные спектры HSQC подтверждают отнесение сигналов всех ядер мостика (рис. S15, см. Дополнительные материалы). Во всех растворителях химические сдвиги ядер ^{13}C возрастают в порядке $\underline{C}H_2$, хвост $<$ $\underline{C}H_2$, мостик $<$ $\underline{C}H(OH)$; в воде и ДМСО они смещены в сильное поле по сравнению с хлороформом, как и сигналы соответствующих атомов водорода. Менее определенные выводы следуют из анализа спектров имидазолиевых фрагментов. Совершенно однозначно и во всех растворителях регистрируются только сигналы углерода и водорода $C^2(H)$ -фрагмента, наиболее слабopольные. В расчете порядок возрастания химического сдвига (смещение в слабое поле) $C^5(H) <$ $C^4(H)$ как для углерода, так и для водорода. Это соответствует литературным данным по отнесению сигналов в спектрах бисимидазолиевых солей [12]. Результаты двумерной спектроскопии HSQC не противоречат такому выводу (рис. S16, см. Дополнительные материалы). Записанные в идентичных условиях (тяжелая вода, 24°C) спектры ЯМР 1H дигалогенидов **9** и **10** и диоксалата 1,3-бис(имидазол-1'-ил)-2-гидроксипропана **11** отличаются

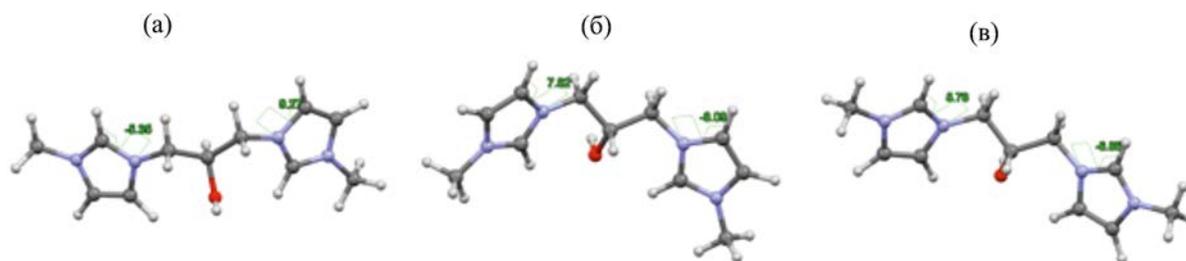


Рис. 11. Двугранные углы водородов H_b (син-перипланарных по отношению к метиновому атому водорода) метиленовых групп дикатиона **5** по отношению к имидазолиевым кольцам (а) **M01**, (б) **M02**, (в) **M03**.

очень мало в области сигналов мостика (рис. S17, см. Дополнительные материалы). Рассмотрение спектров ЯМР дигалогенидов **9** и **10** в различных растворителях (рис. S11–S17, см. Дополнительные материалы) и сопоставление со спектрами диоксалата **11** (рис. S17) не оставляет сомнений в том, что центральный фрагмент этих соединений устроен очень близким (или идентичным) образом (рис. 9). Из анализа спектров ЯМР бисимидазолиевых солей с 2-гидроксипропановым мостиком однозначно следует, что центральная часть молекулы представляет собой жесткую конструкцию (в отличие от солей с полиметиленовыми мостиками). В отсутствие свободного вращения энантиотопные атомы водорода H_a и H_b метиленовых групп мостика (рис. 11) становятся магнитно неэквивалентными и резонируют при различающейся напряженности поля. Синперипланарный (по отношению к метиновому атому водорода) атом водорода H_b метиленовой группы попадает в зону действия кольцевого тока π -системы имидазола (этот протон лежит в плоскости имидазолиевого кольца, рис. 11), и его сигнал смещается в слабое поле. Как следствие, различия в химических сдвигах атомов водорода, принадлежащих одной метиленовой группе, могут превышать 100 Гц.

Жесткость конструкции, как это следует из расчета и сопоставления спектров дигалогенидов **9** и **10** и диоксалата **11**, является внутренним свойством бисимидазолил-2-гидроксипропанового скелета, а не следствием координации с противоанионом, как это предполагалось ранее [63, 64]. Эта жесткость в некоторой степени обусловлена внутримолекулярными водородными связями $C-H \cdots OH$. Аналогичные внутримолеку-

лярные водородные связи $C-H \cdots OH$ были выявлены ранее в дикатионах бис-1,3-(3'-метилимидазол-1'-ил)-2-гидроксиминопропана [47]; вероятно, склонность к подобным взаимодействиям является общим свойством бисимидазолиевых солей, содержащих гетероатомные функциональные заместители в мостике.

Образование цикла вообще можно рассматривать как фактор повышения жесткости конструкции (уменьшения лабильности полиметиленовой цепочки) в соединениях бисимидазолия. Протоны каждого метиленового звена магнитно эквивалентны в бисимидазолилалканах, бисимидазолиевых солях с полиметиленовым мостиком, и в бискарбенах (продуктах депротонирования по положению 2 имидазольного цикла), как и в двухъядерном комплексе бискарбена [65] с диметил-(триметилфосфин)никелем. Однако в циклических моноядерных комплексах бискарбенов эта эквивалентность нарушается очень часто [66, 7], что объясняют ограничением подвижности метиленовых звеньев; температуры коалесценции и барьеры конформационных переходов варьируют в широких пределах [7].

Отличия в распределении МЭП дикатионов помогают объяснить различия в реакционной способности мицеллярных систем, построенных на их основе. В щелочном гидролизе сложных эфиров бисимидазолиевые соли с гидроксилсодержащим мостиком проявляют более высокую каталитическую активность [14], нежели бисимидазолиевые соли с алифатическим мостиком [26]. Возможно, это обусловлено более высокой сорбцией нуклеофила (HO^-) в мицеллярную псевдофазу за счет гидроксильной группы с высоким положитель-

ным потенциалом (рис. 7). Если регулярность и предсказуемость размещения анионов в структуре бисимидазолиевых солей (рис. 6) сохраняется и в расплаве, это открывает возможность использования их в качестве электролита для источников тока с анионной проводимостью [67], характеризующихся возможностью тонкой регулировки размещения носителей тока в пространстве, их подвижности и в целом электропроводности.

Выявленные в расчете и эксперименте особенности строения бисимидазолиевых катионов поддерживают выдвинутую ранее концепцию существенно разной организации длинноцепочечных бисимидазолиевых солей как строительных блоков [44] для надмолекулярных агрегатов в водных растворах и в расплавах: бисимидазолиевые соли с нечетным числом атомов углерода в мостике склонны образовывать U- и V-образные подструктуры, тогда как бисимидазолиевые соли с четным числом атомов углерода в мостике тяготеют к образованию Z-образных подструктур (конформеров).

Расчеты в приближении ω B97X/def2SVP адекватно воспроизводят геометрию бис-имидазолиевых дикатионов с короткими алифатическими мостиками. Выявленные в расчете наиболее энергетически выгодные конформации дикатионов правдоподобно передают совокупность конформационных предпочтений в растворе.

Найденное в расчете распределение молекулярного электростатического потенциала успешно предсказывает локализацию сферических анионов в кристаллах солей. Это же распределение МЭП ответственно за преимущественно вытянутую (трансоидную) конфигурацию алкиленовых мостиков в растворе и твердой фазе.

α,ω -Алкиленовые мостики бисимидазолиевых солей конформационно подвижны; в жидкой фазе вращение вокруг ординарных C–C и C–N связей происходит быстро в шкале времени ЯМР. Напротив, 2-гидроксипропилен-1,3-овый мостик ведет себя как жесткая структура. Распределение электронной плотности в 1,3-бисимидазолил-2-гидроксипропановом дикатионе однозначно указывает на существование двух внутримолекулярных водородных связей C–H \cdots OH с участием кислорода гидроксильной группы и C–H фрагментов имидазолиевых циклов. Вероятно, эти внутримолекулярные водо-

родные связи поддерживают жесткую конфигурацию 2-гидроксипропанового мостика, с затрудненным (в масштабе времени ЯМР) вращением вокруг ординарных связей. Затрудненное вращение в производных 1,3-бисимидазолил-2-гидроксипропана является внутренним свойством 2-гидроксипропилен-1,3-ового скелета, не связанным с влиянием противоаниона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Рутинные спектры ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance II (9.4 Т, 400 МГц для протонов) с использованием стандартного набора параметров при 24°C. Внутренний стандарт – тетраметилсилан (для CDCl_3). Для растворов в D_2O и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ в качестве стандарта использован сигнал остаточных протонов растворителя. Двумерные эксперименты HSQC и COSY проведены с использованием стандартных процедур hsqcgpph и cosygprqf из библиотеки программ TopSpin 2.0, обработка сигналов спада свободной индукции – в TopSpin 3.6.1.

Коммерчески доступные органические растворители использовали без дополнительной очистки. Воду для финальных операций дважды перегоняли, ее характеристики приведены в [44]. Синтез и очистка вспомогательных реагентов и промежуточных продуктов описаны в [68]. Синтез, выделение и характеристики дигалогенидов бисимидазолия 7–10 подробно описаны в работе [44].

Диоксалат 1,3-бис(имидазол-1-ил)-2-гидроксипропана (11). Навеску имидазола (2.70 г, 4.0×10^{-2} моль) растворяли в смеси ДМСО (12 мл) и грубо растертого едкого кали (2.70 г, 4.8×10^{-2} моль) при перемешивании и легком нагревании. К остывшей смеси приливали 2 мл 1,3-дихлорпропан-2-ола (2.68 г, 2.08×10^{-2} моль) порциями по 0.5–1 мл при перемешивании в течение 15 мин. Смесь при этом разогревается до 54°C, и температура начинает снижаться. Через полчаса реакционную массу нагревали до 70°C, и оставляли на сутки. Остывшую вязкую массу растирали с ацетонитрилом (40 мл) при нагревании до 50°C, отделившийся осадок отфильтровывали через складчатый фильтр, промывали ацетонитрилом (2×10 мл). К бледно-желтому фильтрату приливали раствор дигидрата щавелевой кислоты (5.22 г, 4.14×10^{-2} моль) в метаноле (10 мл). Выпавший оса-

док отфильтровывали через стеклянный фильтр, промывали метанолом (2×10 мл), сушили на воздухе. Выход 4.08 г (55%), белый тонкий порошок. Для очистки перекристаллизовывали из уксусной кислоты (20 мл), осадок промывали метанолом (5 мл), сушили при нагревании до 110°C в сушильном шкафу. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 8.66 уш. с (2H), 7.41 т (J 1.7 Гц), 7.37 т (J 1.7 Гц), 4.44 д. д (J 2.6, 14.1 Гц), 4.25 т. т (J 2.6, 8.8 Гц), 4.13 д. д (J 8.8, 14.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ_{C} , м. д.: 164.92, 134.65, 121.66, 119.21, 67.55, 51.09. Спектр ЯМР HSQC (D_2O), δ , м. д.: кросс-пики 8.6–134.6, 7.4–121.6, 7.3–119.2, 4.4–51, 4.1–51, 4.2–67.5. Найдено, %: С 42.01; Н 4.15; N 15.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: С 42.05; Н 4.07; N 15.09.

Свободное основание 1,3-бис(имидазол-1-ил)-2-гидроксипропана выделяли из диксалата реакцией с водным раствором щелочи. Желтое масло; получить в чистом виде пока не удалось. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м. д.: 7.53 уш. с (2H), 7.04 уш. с (2H), 6.90 уш. с (2H), 4.14–4.04 м (3H), 3.86 д. д (J 8.5, 15.1 Гц).

Все расчеты в рамках теории функционала плотности выполнены с пакетом ORCA 5.0.1 [73]. Предварительный конформационный поиск устойчивых конформеров дикатионов бисимидазолиевых солей на полуэмпирическом уровне PM6 был описан в работе [44]. Равновесные геометрические параметры наиболее стабильных конформеров оптимизировали в основном состоянии, в газовой фазе, с использованием гибридного функционала ωB97X [70], основного и вспомогательного базисных наборов def2-SVP и def2/J [71, 72] и приближения Split-RJ [73] для аппроксимации кулоновских интегралов (табл. 1). Геометрия конформеров **1–6** была оптимизирована также с учетом влияния виртуальных растворителей (вода, ϵ 80.4, хлороформ, ϵ 4.9), применяя континуальную модель сольватации C-PCM [74] со схемой гауссовского заряда и ван-дер-ваальсовым типом полости (GVDW) [75, 76]. Для всех оптимизированных структур на том же уровне были рассчитаны частоты гармонических колебаний в целях подтверждения истинности минимумов потенциальной энергии (отрицательных значений не обнаружено) и определения термических поправок к энергии Гиббса (G). Величины свободной энергии Гиббса, необходимые для определения

относительного содержания конформеров согласно распределению Больцмана, были получены на основе одноточечных расчетов (включая соответствующий неявный растворитель, модель C-PCM) электронных энергий более высокого уровня $\omega\text{B97M-V/def2-TZVPP}$ и термических поправок из соответствующих $\omega\text{B97X/def2SVP}$ -расчетов (Табл. 2). Гибридный функционал $\omega\text{B97M-V}$ [77] с разделением по диапазонам и поправкой на дисперсию VV10 [78] рекомендован в исследовании [79] как один из лучших для общей термодинамики, внутри- и межмолекулярных нековалентных взаимодействий, включая также галогеновые связи и взаимодействия с ионными частицами на основе тестирования обширной эталонной базы данных GMTKN55. В этих расчетах использовали трехэкспоненциальный валентно-расщепленный основной базис def2-TZVPP с добавлением поляризационных функций [71, 72]. Для аппроксимации кулоновских и обменных интегралов применялось приближение RIJCOSX с соответствующим дополнительным базисом [80, 81].

Относительное содержание конформеров в смеси при 298 К оценено по уравнению Больцмана (4).

$$p_i = \frac{\exp\left(\frac{-G_i}{RT}\right)}{\sum_j \exp\left(\frac{-G_j}{RT}\right)}, \quad (4)$$

где ΔG_i – разность энергий Гиббса i -го и наиболее стабильного конформера, \sum_j – суммирование по всем членам ансамбля; T – температура, К; R – универсальная газовая постоянная.

Теоретические расчеты спектров ЯМР проведены в приближении GIAO [82, 84], с использованием функционала $\omega\text{B97M-V}$ и базисного набора pcSseg-2, разработанного для расчетов химических сдвигов [84], в сочетании с моделью сольватации C-PCM на основе геометрии конформеров дикатионов бисимидазолиевых солей, оптимизированных с включением соответствующего неявного растворителя (вода, хлороформ) на уровне $\omega\text{B97X/def2SVP}$. Для определения химических сдвигов в качестве эталона использованы усредненные значения экранирования соответствующих атомов

тетраметилсилана как стандарта, рассчитанные на том же уровне и той же виртуальной среде, что и для бисимидазолиевых солей. Последующее усреднение сигнала эквивалентных протонов проводили с учетом больцмановского распределения конформеров. Конформационно-взвешенные спектры ЯМР генерированы с помощью пакета Multiwfn v.3.8 [85]. В этом же пакете рассчитаны распределение молекулярного электростатического потенциала [86]), локализованы критические точки и пути связывания в рамках теории Бэйдера [87], а также области нековалентного взаимодействия в рамках концепции редуцированного градиента плотности RDG [88].

Для визуального представления результатов использованы приложения Jmol [89] и VMD [90].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлов Василий Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4184-1805>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060033 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Albrecht M., Miecznikowski J.R., Samuel A., Faller J.W., Crabtree R.H.* // *Organometallics* 2002. Vol. 21 P. 3596. doi 10.1021/om020338x
2. *Okuyama K., Sugiyama J., Nagahata R., Asai M., Ueda M., Takeuchi K.* // *J. Mol. Catal. (A)*. 2003. Vol. 203. N 1–2. P. 21. doi 10.1016/S1381-1169(03)00281-4
3. *Mata J.A., Chianese A.R., Miecznikowski J.R., Poyatos M., Peris E., Faller J.W., Crabtree R.H.* // *Organometallics*. 2004. Vol. 23. P. 1253. doi 10.1021/om034240+
4. *Lee H.M., Lu C.Y., Chen C.Y., Chen W.L., Lin H.C., Chiu P.L., Cheng P.Y.* // *Tetrahedron*. 2004. Vol. 60. N 27. P. 5807. doi 10.1016/j.tet.2004.04.070
5. *Jin C.-M., Twamley B., Shreeve J.M.* // *Organometallics*. 2005. Vol. 24. N 12. P. 3020. doi 10.1021/om050210q
6. *Ahrens S., Zeller A., Taige M., Strassner T.* // *Organometallics*. 2006. Vol. 25. N 22. P. 5409. doi 10.1021/om060577a
7. *Scherg T., Schneider S.K., Frey G.D., Schwarz J., Herdtweck E., Herrmann W.A.* // *Synlett*. 2006. Vol. 18. P. 2894. doi 10.1055/s-2006-951539
8. *Cebollada A., Vellé A., Sanz Miguel P.J.* // *Acta Crystallogr. (C)*. 2016. Vol. 72. P. 456. doi 10.1107/S2053229616006781
9. *Wang C., Liu J., Tian Z., Tian M., Tian L., Zhao W., Liu Z.* // *Dalton Trans.* 2017. Vol. 46. P. 6870. doi 10.1039/C7DT00575J
10. *Charra V., Frémont P., Braunstein P.* // *Coord. Chem. Rev.* 2017. Vol. 341. P. 53. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.007
11. *Zhao Q., Meng G., Nolan S.P., Szostak M.* // *Chem. Rev.* 2020. Vol. 120. P. 1981. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00634
12. *Claramunt R.M., Elguero J., Meco T.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1983. Vol. 20. P. 1245. doi 10.1002/jhet.5570200519
13. *Bhadani A., Misono T., Singh S., Sakai K., Sakai H., Abe M.* // *Adv. Coll. Interface Sci.* 2016. Vol. 231. P. 36. doi 10.1016/j.cis.2016.03.005
14. *Кушназарова Р.А., Миргородская А.Б., Михайлов В.А., Белоусова И.А., Зубарева Т.М., Прокопьева Т.М., Волошина А.Д., Амерханова С.К., Захарова Л.Я.* // *ЖОХ*. 2022. Т. 92. С. 630–639. doi 10.31857/S0044460X22040072; *Kushnazarova R.A., Mirgorodskaya A.B., Mikhailov V.A., Belousova I.A., Zubareva T.M., Prokop'eva T.M., Voloshina A.D., Amerhanova S.K., Zakharova L.Ya.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. P. 659. doi 10.1134/S1070363222040077
15. *El Seoud O.A., Keppeler N., Malek N.I., Galgano P.D.* // *Polymers*. 2021. Vol. 13. P. 1100. doi 10.3390/polym13071100
16. *Buettner C.S., Cognigni A., Schröder C., Bica-Schröder K.* // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 347. Art. 118160. doi 10.1016/j.molliq.2021.11816
17. *Voloshina A.D., Gumerova S.K., Sapunova A.S., Kulik N.V., Mirgorodskaya A.B., Kotenko A.A., Prokopyeva T.M., Mikhailov V.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.* // *BBA Gen. Sub.* 2020. Vol. 1864. Art. 129728. doi 10.1016/j.bbagen.2020.129728
18. *Guglielmero L., Mezzetta A., Guazzelli L., Pomelli C.S., D'Andrea F., Chiappe C.* // *Front. Chem.* 2018. Vol. 6. art. 612. doi 10.3389/fchem.2018.00612
19. *Yang M., Stappert K., Mudring A.-V.* // *J. Mater. Chem. (C)*. 2014. Vol. 2. P. 458. doi 10.1039/C3TC31368A
20. *Lee M., Choi U.H., Wi S., Slebodnick C., Colby R.H., Gibson H.W.* // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21. P. 12280. doi 10.1039/C1JM10995B

21. Chae H., Lee Y.-H., Yang M., Yoon W.-J., Yoon D.K., Jeong K.-U., Song Y.H., Choi U.H., Lee M. // RSC Adv. 2019. Vol. 9. P. 3972. doi 10.1039/C8RA09208G
22. Hammond O.S., Mudring A.-V. // Chem. Commun. 2022. Vol. 58. P. 3865. doi 10.1039/d1cc06543b
23. Goossens K., Lava K., Bielawski C.W., Binnemans K. // Chem. Rev. 2016. Vol. 116. P. 4643. doi 10.1021/cr400334b
24. Kapernaum N., Lange A., Ebert M., Grunwald M.A., Haege C., Marino S., Zens A., Taubert A., Giesselmann F., Laschat S. // ChemPlusChem. 2022. Vol. 87. Art. e202100397. doi 10.1002/cplu.202100397
25. Sirigiri N., Chen F., Forsyth C.M., Yunis R., O'Dell L., Pringle J.M., Forsyth M. // Mater. Today Phys. 2022. Vol. 22. Art. 100603. doi 10.1016/j.mtphys.2022.100603
26. Prokop'eva T.M., Mirgorodskaya A.B., Belousova I.A., Zubareva T.M., Turovskaya M.K., Razumova N.G., Gaidash T.S., Mikhailov V.A. // Chem. Safety. 2021. Vol. 5. P. 8. doi 10.25514/CHS.2021.2.20001
27. Pandolfi F., Bortolami M., Feroci M., Fornari A., Scarano V., Rocco D. // Materials. 2022. Vol. 15. art. 866. doi 10.3390/ma15030866
28. Lee M., Lee Y.-H., Park J.H., Choi U.H. // Org. Electronics. 2017. Vol. 48. P. 241. doi 10.1016/j.orgel.2017.06.004
29. Ray A., Saruhan B. // Materials. 2021. Vol. 14. art. 2942. doi 10.3390/ma14112942
30. Kim E., Han J., Ryu S., Choi Y., Yoo J. // Materials. 2021. Vol. 14. Art. 4000. doi 10.3390/ma14144000
31. Zhou W., Zhang M., Kong X., Huang W., Zhang Q. // Adv. Sci. 2021. Vol. 8. Art. 2004490. doi 10.1002/advs.202004490
32. Hayes R., Warr G.G., Atkin R. // Chem. Rev. 2015. Vol. 115. P. 6357. doi 10.1021/cr500411q
33. Philippi F., Welton T. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2021. Vol. 23. P. 6993. doi 10.1039/D1CP00216C
34. Wang Y.-L., Li B., Sarman S., Mocci F., Lu Z.-Y., Yuan J., Laaksonen A., Fayer M.D. // Chem. Rev. 2020. Vol. 120. P. 5798. doi 10.1021/acs.chemrev.9b00693
35. Mandai T., Masu H., Seki H., Nishikawa K. // Bull. Chem. Soc. Japan. 2012. Vol. 85. P. 599. doi 10.1246/bcsj.20120018
36. Tadesse H., Blake A.J., Champness N.R., Warren J.E., Rizkallah P.J., Licence P. // CrystEngComm. 2012. Vol. 14. P. 4886. doi 10.1039/c2ce25106j
37. Huang R.T.W., Rondla R., Wang W.-J., Lin I.J.B. // J. Mol. Liq. 2017. Vol. 242. P. 1285. doi 10.1016/j.molliq.2017.07.088
38. Majhi D., Dvinskikh S.V. // Sci. Rep. 2021. Vol. 11. Art. 5985. doi 10.1038/s41598-021-85021-y
39. Serva A., Migliorati V., Lapi A., Aquilanti G., Arcovito A., D'Angelo P. // Phys. Chem. Chem. Phys. 2016. Vol. 18. P. 16544. doi 10.1039/c6cp01557c
40. Mo Y. // WIREs Comp. Mol. Sci. 2011. Vol. 1. P. 164. doi 10.1002/wcms.22
41. Kirschner K.N., Heiden W., Reith D. // ACS Omega. 2018. Vol. 3. P. 419. doi 10.1021/acsomega.7b01367
42. Gougoula E., Medcraft C., Heitkämper J., Walker N.R. // J. Chem. Phys. 2019. Vol. 151. Art. 144301. doi 10.1063/1.5119997
43. Leclercq L., Schmitzer A.R. // Cryst. Growth Des. 2011. Vol. 11. P. 3828. doi org/10.1021/cg200381f
44. Zabolotnyy A.A., Trush E.N., Zarechnaya O.M., Mikhailov V.A. // J. Ionic Liq. 2022. Vol. 2. Art. 100045. doi 10.1016/j.jil.2022.100045
45. Nazarski R.B. // Tetrahedron Lett. 2021. Vol. 71. Art. 152548. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152548
46. Sun H., Zhang D., Liu C., Zhang C. // J. Mol. Struct. THEOCHEM. 2009. Vol. 900. P. 37. doi 10.1016/j.theochem.2008.12.024
47. Заречная О.М., Гребенюк С.А., Хилько С.Л., Мухайлов В.А. // В сб: Структура и динамика молекулярных систем. М.: ИФХЭ РАН, 2017. Вып. XXIV. С. 111.
48. Martins F.A., Zeoly L.A., Cormanich R.A., Freitas M.P. // Tetrahedron. 2018. Vol. 74. P. 880. doi 10.1016/j.tet.2018.01.008
49. Allen F.H., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. // Int. Tables Cryst. 2006. Vol. C. P. 790. doi 10.1107/97809553602060000621
50. Bent H.A. // Chem. Rev. 1968. Vol. 68. p. 587. doi: 10.1021/cr60255a003
51. Зефирюв Ю.В., Зоркий П.М. // Усп. хим. 1995. Т. 64. С. 446; Zefirov Yu.V., Zorkii P.M. // Russ. Chem. Rev. 2007. Vol. 64. P. 415. doi 10.1070/RC1995v064n05ABEH000157
52. Rowland R. S., Taylor R. // J. Phys. Chem. 1996. Vol. 100. P. 7384. doi 10.1021/jp953141+
53. Liu J., Wei X., Wei Z., Liu J., Zheng L. // Acta Crystallogr. (E). 2009. Vol. 65. P. o2027. doi 10.1107/S1600536809028967
54. Chen Y., Song W., Xu J., Cui R., Tian D. // Acta Crystallogr. (E). 2009. Vol. 65. P. o2454. doi 10.1107/S1600536809036009
55. Matta C.F., Hernández-Trujillo J., Tang T.-H., Bader R.F.W. // Chemistry. 2003. Vol. 9. P. 1940. doi 10.1002/chem.200204626
56. Della Porta P., Zanasi R., Monaco G. // J. Comput. Chem. 2015. Vol. 36. P. 707. doi 10.1002/jcc.23841
57. Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A.J., Yang W. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. P. 64. doi 10.1021/ja100936w
58. Boto R.A., Piquemal J.P., Contreras-García J. // Theor. Chem. Acc. 2017. Vol. 36. P. 139. doi 10.1007/s00214-017-2169-9

59. Koch U., Popelier P. // *J. Phys. Chem.* 1995. Vol. 99. P. 9747. doi 10.1021/j100024a016
60. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. // *Chem. Phys. Lett.* 1998. Vol. 285. P. 170. doi 10.1016/S0009-2614(98)00036-0
61. Emamian S., Lu T., Kruse H., Emamian H. // *J. Comput. Chem.* 2019. Vol. 40. P. 2868. doi 10.1002/jcc.26068
62. Mata I., Alkorta I., Espinosa E., Molins E. // *Chem. Phys. Lett.* 2011. Vol. 507. P. 185. doi 10.1016/j.cplett.2011.03.055
63. Wang L., Liu J., Huo S., Deng Q., Yan T., Ding L., Zhang C., Meng L., Lu Q. // *J. Surf. Deterg.* 2014. Vol. 17. P. 1107. doi 10.1007/s11743-014-1615-0
64. Shaheen A., Mir A.W., Arif R., Wani A.L. // *Coll. Interf. Sci. Commun.* 2020. Vol. 36. art. 100257. doi 10.1016/j.colcom.2020.100257
65. Douthwaite R.E., Green M.L.H., Silcock P.J., Gomes P.T. // *Organometallics.* 2001. Vol. 20. P. 2611. doi 10.1021/om010139y
66. Ofele K., Herrmann W. A., Mihalios D., Elison M., Herdtweck E., Priemeier T., Kiprof P. // *J. Organometal. Chem.* 1995. Vol. 498. P. 1. doi 10.1016/0022-328X(94)05261-9
67. Wang Y., Yang X., Zhang Z., Hu X., Meng Y., Wang X., Zhou D., Liu H., Li B., Wang G. // *eScience.* 2022. doi 10.1016/j.esci.2022.10.003
68. Zarechnaya O.M., Mikhailov V.A. // *Vestn. DonNU Ser. A.* 2021. P. 35.
69. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. // *J. Chem. Phys.* 2020. Vol. 152. Art. 224108. doi 10.1063/5.0004608
70. Chai J.-D., Head-Gordon M. // *J. Chem. Phys.* 2008. Vol. 128. Art. 084106. doi 10.1063/1.2834918
71. Weigend F., Ahlrichs R. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. Vol. 7. P. 3297. doi 10.1039/B508541A
72. Weigend F. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. Vol. 8. P. 1057. doi 10.1039/B515623H
73. Neese F. // *J. Comput. Chem.* 2003. Vol. 24. P. 1740. doi 10.1002/jcc.10318
74. Barone V., Cossi M. // *J. Phys. Chem. (A).* 1998. Vol. 102. P.1995. doi 10.1021/jp9716997
75. York D.M., Karplus M. // *J. Phys. Chem. (A).* 1999. Vol 103. P. 11060. doi 10.1021/jp992097I
76. Garcia-Ratés M., Neese F. // *J. Comput. Chem.* 2020. Vol. 41. P. 922. doi 10.1002/jcc.26139
77. Mardirossian N., Head-Gordon M. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. Vol. 16. P. 9904. doi 10.1039/C3CP54374A
78. Vydrov O.A., Van Voorhis T. // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 133. Art. 244103. doi 10.1063/1.3521275
79. Goerigk L., Hansen A., Bauer C., Ehrlich S., Najibi A., Grimme S. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017. Vol. 19. P. 32184. doi 10.1039/C7CP04913G
80. Neese F., Wennmohs F., Hansen A., Becker U. // *Chem. Phys.* 2009. Vol. 356. P. 98. doi 10.1016/j.chemphys.2008.10.036
81. Izsák R., Neese F. // *J. Chem. Phys.* 2011. Vol. 135. Art. 144105. doi 10.1063/1.3646921
82. Ditchfield R. // *Mol. Phys.* 1974. Vol. 27. P. 789. doi 10.1080/00268977400100711
83. Wolinski K., Hinton J.F., Pulay P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1990. Vol 112. P. 8251. doi 10.1021/ja00179a005
84. Jensen F.J. // *Chem. Theory Comput.* 2015. Vol. 11. P. 132. doi 10.1021/ct5009526
85. Lu T., Chen F. // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33. P. 580. doi 10.1002/jcc.22885
86. Zhang J., Lu T. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2021. Vol. 23. P. 20323. doi 10.1039/D1CP02805G
87. Bader R.F.W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory.* Oxford: Clarendon Press, 1990.
88. Johnson E.R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A. J., Yang W. // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. P. 6498. doi 10.1021/ja100936w
89. Jmol: an open-source Java viewer for chemical structures in 3D. <http://www.jmol.org/>
90. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. // *J. Mol. Graphics.* 1996. Vol. 14. P. 33. doi 10.1016/0263-7855(96)00018-5

Intramolecular Noncovalent Interactions in Bis-Imidazolium Dications with Short Aliphatic Spacers

O. M. Zarechnaya^a and V. A. Mikhailov^{a,*}

^a L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, 83114 Ukraine

*e-mail: v_mikhailov@yahoo.com

Received March 12, 2023; revised May 7, 2023; accepted May 12, 2023

Stretched all-*trans* conformations were found preferable in computed structures of bis-imidazolium dications with short aliphatic (C₁–C₄) and hydroxyl substituted –CH₂–CHOH–CH₂– spacers. Maxima of molecular electrostatic potential were established near C²H imidazolium and spacer hydrogens, for α,ω-alkenyl spacers, and close to hydroxyl hydrogen for hydroxypropane spacer. Sufficiently higher rotational barrier around C¹–C² bond in –CH₂–CHOH–CH₂– spacer compared with polymethylene is supported with intramolecular hydrogen bonds C–H···O–H between imidazolium hydrogens and hydroxyl oxygen.

Keywords: bis-imidazolium salts, molecular electrostatic potential, intramolecular hydrogen bonds

БРОМИРОВАНИЕ 1(9)*H*-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО *N*-ПРОИЗВОДНЫХ

© 2023 г. В. С. Сочнев^{1,*}, Ю. В. Кощенико¹, Т. А. Кузьменко¹, А. А. Колодина¹,
Г. С. Бородкин¹, А. С. Морковник¹

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Южный федеральный университет,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия
*e-mail: vsochnev@sfedu.ru

Поступило в редакцию 17 марта 2023 г.
После доработки 15 апреля 2023 г.
Принято к печати 17 апреля 2023 г.

2,3-Дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол в уксусной кислоте, а его *N*¹-*Me*-производное – в CHCl_3 , бромруются бромом по положению 6. Менее нуклеофильные *N*⁹-*R*-производные в этих условиях в реакцию не вступают, но, как и их *N*¹-*R*-изомеры, достаточно эффективно бромруются системой $\text{KBrO}_3\text{--HBr}$, но уже по положению 7, вероятно, из-за перехода реакции в режим бромирования протонированных форм субстратов. *N*¹- и *N*⁹-алкил-6(7)-*Br*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы могут быть также получены *N*-алкилированием 6(7)-*Br*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов в нейтральных либо основных условиях.

Ключевые слова: 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол, бромирование, нитрование, алкилирование

DOI: 10.31857/S0044460X23060045, **EDN:** FKKIWI

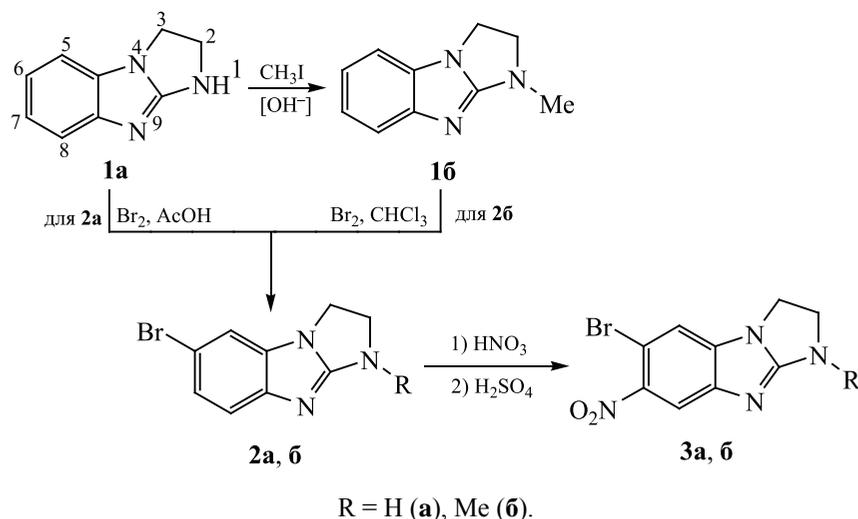
К настоящему времени для получения 1(9)*H*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола **1a** и его *N*-замещенных аналогов предложены достаточно удобные и эффективные методики [1–5]. Многие из этих производных, особенно с аралкильными [6], диалкиламиноалкильными [3] и ацилметильными [4, 7] *N*-заместителями, проявляют высокую фармакологическую активность, но их аналоги с заместителями в бензольном ядре в этом отношении исследованы в значительно меньшей степени, поскольку их обычно синтезируют многостадийными способами [6, 8]. Недавно мы показали, что 7-нитро-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы удобно получать непосредственно из дигидроимидазобензимидазола **1a** и его 9-алкил-(диалкиламиноалкил)замещенных производных путем их нитрования азотной кислотой [9].

В настоящей работе приведены результаты исследования *S*-бромирования соединения **1a**, су-

ществующего, как известно [8], преимущественно в форме 1*H*-таутомера, а также некоторых его *N*-замещенных аналогов. Отметим, что первые сведения о бромировании 2,3-дигидроимидазобензимидазолов были описаны еще в 1973 г. [10] для 1-метил-2-фенилпроизводного трицикла **1a**, полученного *N*-метилением 2-фенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, оказавшегося одним из продуктов дебензилирования 9-бензил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазола системой Na--NH_3 . В указанной работе авторами отмечено монобромирование этого соединения бромом в хлороформе, что явилось одним из аргументов при доказательстве строения 2-фенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, однако положение атома брома в бромпроизводном при этом установлено не было.

Установлено, что сам трицикл **1a** при действии 1 экв. брома в ледяной уксусной кислоте при

Схема 1.



25°C достаточно селективно и гладко, с выходом 85%, бромруется до монобромпроизводного **2a** (схема 1). Спектр ЯМР ^1H последнего, помимо сигналов этиленового мостика и NH-группы, имеет в ароматической области систему из трех однопротонных пиков с характерными для 1,2,4-тризамещенных производных бензола мультиплетностью сигналов и величинами констант J . Следовательно, бромирование в этих условиях идет либо по положению 6 либо 7. В спектре НМВС ^{15}N - ^1H соединения **2a** (рис. S1, см. Дополнительные материалы) наблюдаются кросс-пики всех трех ядер азота. Из них ядро N^9 наиболее дезэкранировано (δ 184.56 м.д.), – в силу его явной sp^2 -гибридизации. Ядро атома N^4 , из-за сопряжения неподеленной электронной пары этого атома с бензольным циклом, тоже дезэкранировано, но существенно слабее (δ 132.65 м.д.). Третье ядро азота, N^1 , как принадлежащее атому с близкой к sp^3 -гибридизации, имеет наименьший химический сдвиг (δ 57.72 м.д.).

При определении положения атома брома в бромпроизводном **2a** важно, что ядро N^4 , помимо кросс-пиков с двумя метиленовыми группами, дает кросс-пики лишь с двумя из трех ароматических протонов: один – с протоном при 7.32 м. д. (дублет, J 2.1 Гц), а другой – с протоном при 7.07 м. д. (дублет, J 6.2 Гц). Отсутствие в спектре кросс-пика ядра N^4 с третьим ароматическим

протоном (δ 7.04 м. д.), представленным в спектре ЯМР ^1H дублетом дублетов, указывает на нахождение атома брома в положении 6, а не 7, так как лишь в этом случае соседний с бромом протон будет в наибольшей степени удален от ядра N^4 системой из пяти связей.

Бромирование бромом N^1 -замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазолов также идет достаточно легко и с такой же, как у соединения **1a**, региоселективностью. Именно так протекает реакция с их простейшим представителем, N^1 -метилпроизводным **1b**, которое было получено из трицикла **1a** по усовершенствованной методике [8] N-метилированием метилиодидом в абс. ТГФ в присутствии NaH. Реакция протекает через образование N-аниона субстрата. При проведении бромирования указанного метилпроизводного в CHCl_3 выход его 6-бромпроизводного **2b** составляет 88%. Это же соединение может быть получено и N^1 -метилированием бромпроизводного **2a** метилиодидом в присутствии NaH. Близкую к N-незамещенному субстрату реакционную способность его N^1 -замещенных производных по отношению к Br_2 можно было бы и ожидать по причине родства систем сопряжения у этих производных и у доминирующей 1H-таутомерной формы соединения **1a**.

Полученные 6-бром-2,3-дигидроимидазобензимидазолы **2a**, **б** при действии HNO_3 в ацетоне

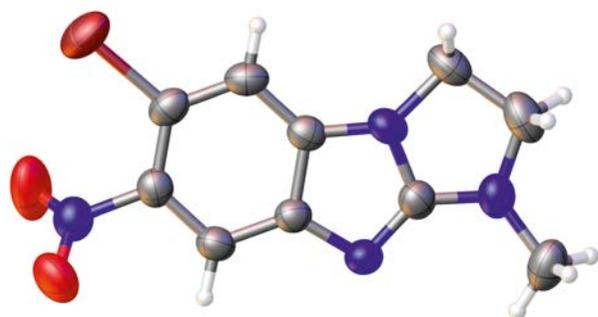


Рис. 1. Общий вид молекулы имидазобензимидазола **3б** в кристалле. Тепловые эллипсоиды даны на уровне вероятности 50%.

образуют нитраты, которые при обработке конц. H_2SO_4 при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ легко и с хорошими выходами ($\approx 85\%$) переходят в соответствующие моонитропроизводные **3а, б** (схема 1).

Рентгеноструктурный анализ нитросоединения **3б** (рис. 1) подтвердил, что атом брома в нем, а следовательно и в исходном бромпроизводном **2б**, находится в положении 6; при этом нитрогруппа занимает в нем положение 7. Таким образом, наличие атома брома в положении 6 дигидроимидазобензимидазола **1а** не влияет на региоселективность нитрования этой трициклической системы.

Если N -алкилирование 6-бромдигидроимидазобензимидазола **2а** метилиодидом или бензилхлоридом проводить в нейтральных условиях, то образуются его N^9 -метил(бензил)производные **4а, б**, азотнокислые соли которых при действии конц. H_2SO_4 и в этом случае переходят в 7-моонитропродукты **5а, б** (схема 2). Очевидно, что сходство в ориентации нитрогруппы при нитровании N^1 - R -2,3-дигидроимидазобензимидазолов и их

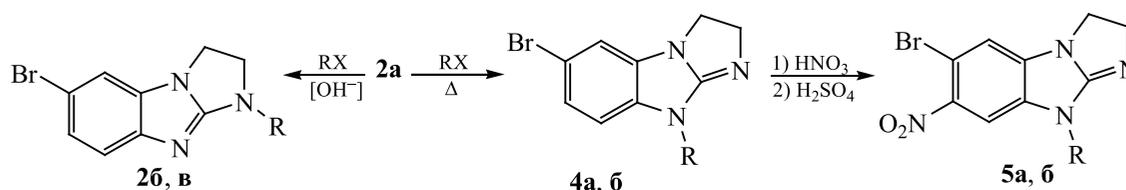
6-бромпроизводных и соответствующих N^9 - R -изомеров связано с тем, что в конц. H_2SO_4 нитруются протонированные формы всех таких субстратов, а их π -системы являются сходными.

По сравнению с N^1 -изомерами N^9 -замещенные дигидроимидазобензимидазолы бромруются намного труднее. Так, 9-метилпроизводное **6а** при действии брома в хлороформе с почти количественным выходом образует лишь легкоплавкий пербромид, который легко и с хорошим выходом дебромруется при кипячении, давая исходное соединение. Однако при нагревании в разбавленной HBr кроме дебромирования, с небольшим выходом ($\sim 10\%$) происходит и C -моонитрование соединения **6а** до продукта, практически неотличимого по данным ЯМР ^1H и ^{13}C , а также по величинам R_f от 6-бром-9-метилпроизводного **4а**, но плавящегося на 25°C выше (схема 3).

Из 9- R -дигидроимидазобензимидазолов **6а, б** ($R = \text{Me}, \text{CH}_2\text{Ph}$) также удалось получить более высокоплавкие по сравнению с их 6-бромпроизводными моонитропроизводные, причем со значительно более высоким выходом (около 60%), при использовании в качестве бромлирующего реагента KBrO_3 в среде HBr . Как оказалось, все эти факты отражают коренное изменение направления реакции с ее переходом к бромированию положения 7 (схема 3), что было показано методом РСА на примере бромпроизводных **7а** и **7б** (рис. 2).

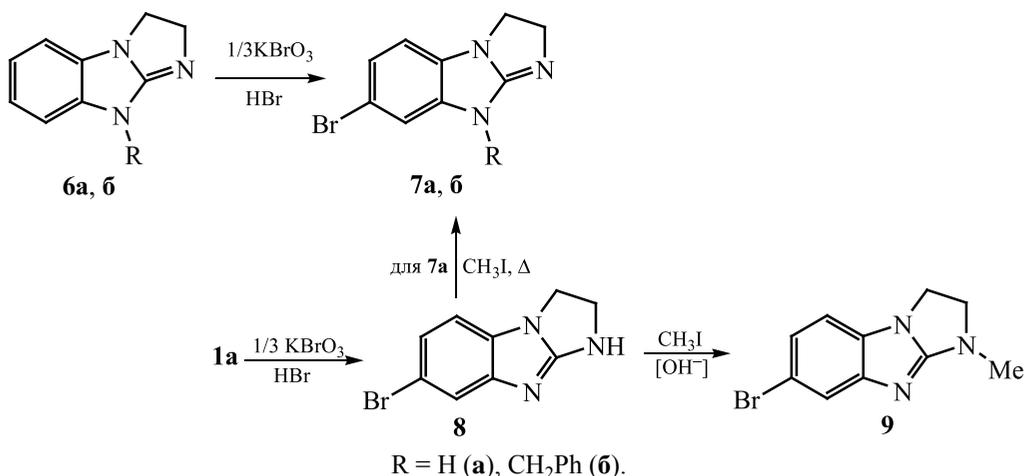
Наблюдаемое столь кардинальное изменение региоселективности реакции, очевидно, связано с тем, что при переходе к системе $\text{KBrO}_3\text{--HBr}$ происходит смена природы бромлирующих форм субстратов – с основных форм на протонированные, в которых положение 7 оказывается наиболее реакционноспособным. С этих позиций неудивительно, что и незамещенный трицикл **1а** бромруется в указанной системе именно до 7-бром-2,3-диги-

Схема 2.



$R = \text{Me}$ (**2б, 4а, 5а**), CH_2Ph (**2в, 4б, 5б**), $X = \text{I}$ (**2б**), Cl (**2в**).

Схема 3.



дроимидазобензимидазола **8** (выход 90%), строение которого подтверждено получением из него при N-метилировании в нейтральных условиях N-метил-7-бромпроизводного **7a**.

Приведенные данные о реакционной способности 2,3-дигидроимидазобензимидазолов в реакции бромирования хорошо согласуются с результатами квантово-химических исследований двух типов их форм методом DFT (B3LYP/6-311G^{**}). В частности, понижение реакционной способности основных форм при переходе от N¹-замещенных дигидроимидазобензимидазолов к их N⁹-изомерам можно прогнозировать исходя из того, что в 6-σ-комплексах основных форм N¹- и N⁹-метил-

производных **1a** и **6a** с катионом Br⁺ **1aBr⁺** и **6aBr⁺** первый из комплексов характеризуется существенно более короткой длиной связи C⁶-Br, чем второй (2.038 против 2.064 Å), а также большим выигрышем энергии при его газофазном образовании ($\Delta E_{\text{tot}} = -63.7$ ккал/моль для первого из комплексов и -56.5 ккал/моль для второго). Эти различия можно связать с большей нуклеофильностью положения 6 в N¹-метилпроизводном **1a**, чем его N⁹-метилизомере **6a**.

Что касается инверсии реакционной способности положений 6 и 7 при переходе от основных форм субстратов к протонированным, то ее можно связать с сопровождающей этот переход инверси-

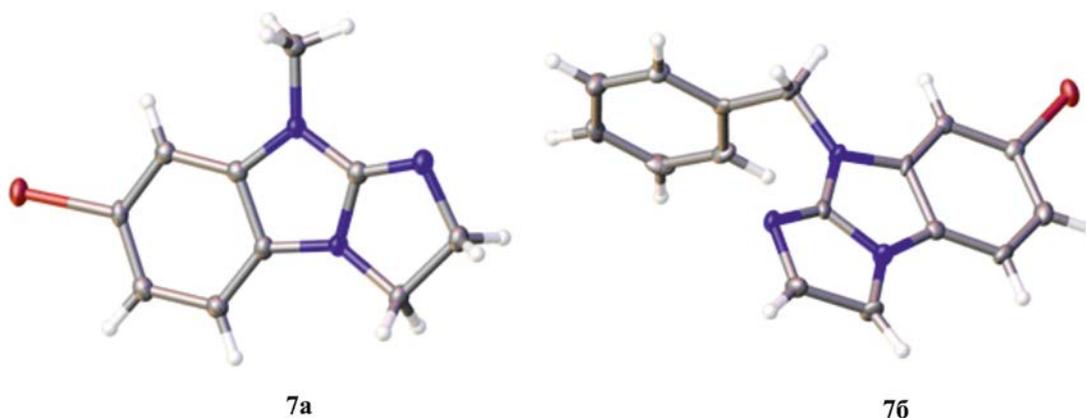


Рис. 2. Общий вид молекул имидазобензимидазолов **7a**, **7b** в кристалле. Тепловые эллипсоиды даны на уровне вероятности 50%.

ей в ключевых характеристиках атомов C⁶ и C⁷, а именно, их отрицательных зарядах и локализованной на этих атомах электронной плотности ВЗМО. Так, для 1H-таутомера самого трицикла **1a** рассчитанные заряды атомов C⁶ и C⁷ по Малликену составляют –0.152 и –0.139 соответственно, а для его протонированной формы –0.121 и –0.128. Электронная плотность на ВЗМО на атоме C⁶ основной формы существенно большая, чем на атоме C⁷, тогда как для протонированной формы характерно обратное соотношение электронных плотностей на ВЗМО. Таким образом, смены направления бромирования 2,3-дигидроимидазобензимидазола и, видимо, других его реакций электрофильного замещения в зависимости от состояния протонирования можно ожидать как при зарядовом, так и при орбитальном контроле этих реакций.

Таким образом, показано, что бромирование 2,3-дигидроимидазобензимидазола и его N¹- и N⁹-замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазолов может служить удобным способом получения Br-производных этих соединений. Направлением реакции можно в существенной мере управлять путем изменения среды реакции и природы бромирующего реагента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ¹H соединения **1b** снят на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) (США), спектры ЯМР остальных соединений – на спектрометре Bruker Avance 600 (Германия). Сдвиги ядер ¹H приведены относительно остаточного сигнала дейтерорастворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на спектрометре Bruker UHR-TOF MaxisTM Impact. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Meting Point Apparatus (США). Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [11]. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ (пластины с Al₂O₃ IV степени активности, элюент этилацетат или хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). Квантово-химические расчеты проводили с помощью программы Firefly 8.0 [12], частично основанной на коде GAMESS (US) [13].

Рентгеноструктурное исследование выполнено в Центре коллективного пользования Северо-Кав-

казского федерального университета на рентгеновском дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного X-ray источника с медным анодом и на двумерном CCD детекторе Atlas S2. Были собраны отражения, определены и уточнены параметры элементарной ячейки с помощью специализированного программного обеспечения CrysAlisPro 1.171.42 (Rigaku Oxford Diffraction, 2015) [14]. Структуры определены с помощью программы ShelXT 2018/2 (Sheldrick, 2018) [15] и уточнены с использованием ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) [16]. Кристаллографические данные для соединений **3b**, **7a** и **7b** (кристаллы выращены из смеси растворителей метанол–*n*-пропанол, 1:1) могут быть получены депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **3b** (CCDC 2209921): C₁₀H₉BrN₄O₂, *M* 297.12 г/моль, кристалл триклинный, пространственная группа *P*-1 (no. 2), *a* 7.98010(10) Å, *b* 10.3620(2) Å, *c* 14.0698(3) Å, α 77.801(2)°, β 84.947(2)°, γ 78.622(2)°, *V* 1113.50(4) Å³, *Z* 4, *T* 293.00 К, μ(CuK_α) 5.031 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.772 г/см³, 23064 измеренных отражений (8.882° ≤ 2θ ≤ 152.326°), из них независимых 4627 (*R*_{int} 0.0337, *R*_{sigma} 0.0243). Окончательные параметры: *R*₁ 0.0356 [*I* > 2σ(*I*)] и *wR*₂ 0.0960.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **7a** (CCDC 2209920): C₁₀H₁₀BrN₃, *M* 252.12 г/моль, кристалл моноклинный, пространственная группа *P*2₁/*c* (no. 14), *a* 7.59630(10) Å, *b* 9.43600(10) Å, *c* 13.5864(2) Å, β 103.6110(10)°, *V* 946.51(2) Å³, *Z* 4, *T* 100 К, μ(CuK_α) 5.589 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.769 г/см³, 10236 измеренных отражений (11.526° ≤ 2θ ≤ 152.286°), из них независимых 1980 (*R*_{int} 0.0237, *R*_{sigma} 0.0170). Окончательные параметры: *R*₁ 0.0223 [*I* > 2σ(*I*)] и *wR*₂ 0.0572.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **7b** (CCDC 2209919): C₁₆H₁₂BrN₃, *M* 328.21 г/моль, кристалл моноклинный, пространственная группа *P*2₁/*c* (no. 14), *a* 11.79642(19) Å, *b* 10.50500(19) Å, *c* 22.4512(4) Å, β 104.1337(17)°, *V* 2697.97(8) Å³, *Z* 8, *T* 100 К, μ(CuK_α) 4.082 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.606 г/см³, 8730 измеренных отражений (7.728° ≤ 2θ ≤ 154.738°), из

них независимых 8730 ($R_{\text{sigma}} 0.0120$). Окончательные параметры: $R_1 0.0657 [I > 2\sigma(I)]$ и $wR_2 0.1993$.

Использовались коммерчески доступные реагенты и растворители. Синтез 9-метил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазола **6a** описан в работе [1], методика синтеза 9-бензил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазола **6b** представлена в работе [8].

1-Метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (1b). К суспензии 0.48 г (3 ммоль) соединения **1a** в 25 мл абсолютного ТГФ при 25°C добавляли 0.12 г (3 ммоль) 60%-ной суспензии гидроксида натрия и перемешивали 20 мин. К полученному раствору прибавляли раствор 0.64 г (4.5 ммоль) иодистого метила в 5 мл абсолютного ТГФ. Полученную смесь перемешивали 3 ч и оставляли на 12 ч. Растворитель отгоняли, остаток обрабатывали 20 мл хлороформа, осадок NaI отфильтровывали, маточный раствор пропускали через слой Al₂O₃. После испарения хлороформа получали 0.48 г (93%) бесцветных кристаллов с т. пл. 94–95°C (гексан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.04 с (3H, CH₃), 3.87 т (2H, CH₂, *J* 7.7 Гц), 4.07 т (2H, CH₂, *J* 7.7 Гц), 6.98–7.08 м (3H, H_{Ar}), 7.40 д (1H, H⁵⁽⁸⁾, *J* 7.6 Гц). Найдено, %: С 69.22; Н 6.57; N 24.13. C₁₀H₁₁N₃. Вычислено, %: С 69.34; Н 6.40; N 24.26.

6-Бром-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (2a). К раствору 3.18 г (0.02 моль) дигидроимидазобензидазола **1a** в 15 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение 40–45 мин прибавляли раствор 1.1 мл (0.02 ммоль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты и продолжали перемешивание еще 1 ч. Образовавшийся осадок гидробромида **2a** отфильтровывали, промывали ацетоном. Для выделения основания **2a** суспензию этого осадка в 100 мл воды подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14, энергично перемешивали 0.5 ч, отфильтровывали, промывали водой. Выход 4.05 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 248–249°C (BuOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.95 т (2H, CH₂, *J* 7.9 Гц), 4.10 т (2H, CH₂, *J* 7.9 Гц), 7.04 д. д (1H, H⁷, *J* 8.4, 1.6 Гц), 7.06 с (1H, NH), 7.08 д (1H, H⁸, *J* 8.4 Гц), 7.32 д (1H, H⁵, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 41.45, 47.34, 110.24, 110.55, 117.03, 122.57, 133.42, 148.11, 163.19. Спектр ЯМР ¹⁵N (DMCO-*d*₆), δ_N, м. д.: 57.72 (N¹),

132.65 (N⁴), 184.56 (N⁹). Найдено, %: С 45.18; Н 3.51; Br 33.30; N 17.80. C₉H₈BrN₃. Вычислено, %: С 45.40; Н 3.39; Br 33.56; N 17.65.

6-Бром-1-метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (2b). *a.* К раствору 0.35 г (2 ммоль) 1-метилпроизводного **1b** в 10 мл безводного хлороформа при перемешивании прибавляли 0.1 мл (2 ммоль) брома в 3 мл хлороформа с такой скоростью, чтобы исчезала окраска брома. Выделившийся осадок гидробромида **2b** через 1 ч отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Основание **2b** выделяли обработкой раствора гидробромида в 5 мл воды 40%-ным раствором NaOH. Выход 0.44 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–179°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 3.01 с (3H, CH₃), 3.85 т (2H, CH₂, *J* 7.7 Гц), 4.00 т (2H, CH₂, *J* 7.7 Гц), 7.09 д (1H, H⁵, *J* 1.8 Гц), 7.12 д. д (1H, H⁷, *J* 8.4, 1.8 Гц), 7.21 д (1H, H⁸, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 32.84, 40.16, 54.38, 109.84, 111.62, 117.44, 123.34, 133.21, 147.38, 161.95. Найдено, %: С 47.80; Н 3.75; Br 31.40; N 16.82. C₁₀H₁₀BrN₃. Вычислено, %: С 47.64; Н 4.00; Br 31.69; N 16.67.

б. Получен метилированием 0.72 г (3 ммоль) 6-бромпроизводного **2a** аналогично 1-метилдигидроимидазобензидазолу **1b**. Выход 0.72 г (95%). Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным из опыта *a*.

1-Бензил-6-бром-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (2в) получен бензилированием 0.72 г (3 ммоль) соединения **2a** 0.38 г (3 ммоль) бензилхлорида аналогично 1-метилпроизводному **1b**, но с увеличением продолжительности перемешивания до 12 ч. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.82 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 4.11 т (2H, CH₂, *J* 7.8 Гц), 4.51 с (2H, CH₂Ph), 7.08 д. д (1H, H⁷, *J* 8.4, 2.0 Гц), 7.15 д (1H, H⁸, *J* 8.3 Гц), 7.30 т (1H, H_{Ar}, *J* 6.7 Гц), 7.34–7.38 м (5H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 41.16, 50.13, 52.31, 111.14, 111.16, 117.77, 123.23, 127.99, 128.52, 129.05, 134.45, 137.26, 148.23, 162.61. Найдено, %: С 58.69; Н 4.15; Br 24.43; N 12.62. C₁₆H₁₄BrN₃. Вычислено, %: С 58.55; Н 4.30; Br 24.35; N 12.80.

6-Бром-7-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (3a). Суспензию 0.24 г (1 ммоль) 6-бромпроизводного **2a** в 10 мл ацетона

подкисляли азотной кислотой (d 1.4 г/мл) до pH 1 и выдерживали 0.5 ч. Бесцветный осадок нитрата **3a** отфильтровывали и вносили при перемешивании порциями в 3 мл конц. H_2SO_4 при 0–5°C, перемешивали еще 10–15 мин при 20°C, затем выливали смесь темно-зеленого цвета на лед и подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14. Выделившийся желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.24 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 268–270°C (ДМФА). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.02 т (2H, CH_2 , J 8.0 Гц), 4.19 т (2H, CH_2 , J 8.0), 7.59 с (1H, H^5), 7.61 с (1H, NH), 7.77 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 41.59, 47.56, 102.85, 112.25, 112.49, 136.11, 142.66, 148.04, 164.98. Найдено, %: C 38.29; H 2.62; Br 27.94; N 19.95. $C_9H_7BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 38.19; H 2.49; Br 28.23; N 19.79.

6-Бром-1-метил-7-нитро-2,3-дигидро-1H-бенз[d]имидазо[1,2-a]имидазол (36) получали аналогично. Выход 84%, желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 214–215°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.07 с (3H, CH_3), 4.00 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.12 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 7.18 с (1H, H^5), 7.87 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 32.33, 40.21, 54.15, 104.61, 111.42, 113.74, 135.82, 143.08, 147.54, 163.33. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 296.9995 [$M + H$] $^+$ (вычислено для $C_{10}H_9BrN_4O_2$: 296.9987).

6-Бром-9-метил-2,9-дигидро-3H-бенз[d]имидазо[1,2-a]имидазол (4a). Раствор 1.19 г (5 ммоль) бромпроизводного **2a** и 0.45 мл (7 ммоль) метилоксида в 15 мл этанола кипятили 9 ч, контролируя окончание реакции методом ТСХ. Образовавшийся осадок гидроиодида **4a** после охлаждения отфильтровывали и промывали ацетоном. Суспензию осадка в 20 мл воды подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14 и через 1 ч отфильтровывали. Хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (3 × 8 см), элюент – хлороформ, отбирая фракцию с R_f 0.5. Выход 1.05 г (83%), бесцветные кристаллы т. пл. 111–112°C (изооктан–толуол, 9:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.29 с (3H, CH_3), 3.79 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 4.22 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 6.55 д (1H, H^8 , J 8.2 Гц), 6.77 д (1H, H^5 , J 1.5 Гц), 6.99 д (1H, H^7 , J 8.3, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 28.06, 44.72, 57.72, 107.16, 109.12, 112.85, 122.20, 131.57, 136.83, 161.76. Найдено, %: C 47.83;

H 4.25; Br 31.42; N 16.40. $C_{10}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: C 47.64; H 4.00; Br 31.69; N 16.67.

9-Бензил-6-бром-2,9-дигидро-3H-бенз[d]имидазо[1,2-a]имидазол (4б). Раствор 1.19 г (5 ммоль) бромпроизводного **2a** и 0.58 мл (5 ммоль) бензилхлорида в 7 мл ДМФА кипятили 6 ч. После охлаждения добавляли 3 мл диэтилового эфира, выделившийся осадок гидрохлорида **4б** отфильтровывали и промывали эфиром. Основание **4б** выделяли обработкой 40%-ным раствором NaOH. Выход 0.88 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71°C (гексан). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.84 т (2H, CH_2 , J 8.4 Гц), 4.27 т (2H, CH_2 , J 8.4 Гц), 4.91 с (2H, CH_2Ph), 6.45 д (1H, H^8 , J 8.3 Гц), 6.79 д (1H, H^5 , J 1.7 Гц), 6.90 д (1H, H^7 , J 8.3, J 1.7 Гц), 7.24–7.30 м (5H, H_{Ph} , 9-бензил). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 44.74, 46.06, 57.81, 108.16, 109.20, 113.10, 122.18, 126.85, 127.32, 128.29, 131.67, 135.20, 135.98, 161.48. Найдено, %: C 58.29; H 4.42; Br 24.10; N 13.00. $C_{16}H_{14}BrN_3$. Вычислено, %: C 58.55; H 4.30; Br 24.35; N 12.80.

6-Бром-9-метил-7-нитро-2,9-дигидро-3H-бенз[d]имидазо[1,2-a]имидазол (5a) получали аналогично нитропроизводному **3a**. Выход 90%, желтые кристаллы, т. пл. 204–205°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.35 с (3H, CH_3), 3.89 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 4.32 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 6.87 с (1H, H^8), 7.38 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 28.37, 44.11, 58.43, 103.79, 108.36, 110.07, 134.21, 137.14, 141.40, 160.74. Найдено, %: C 40.58; H 2.84; Br 26.52; N 19.14. $C_{10}H_9BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 40.43; H 3.05; Br 26.89; N 18.86.

9-Бензил-6-бром-7-нитро-2,9-дигидро-3H-бенз[d]имидазо[1,2-a]имидазол (5б) получали аналогично соединению **3a**. Выход 52%, желтые кристаллы, т. пл. 174–176°C (EtOH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.92 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 4.37 т (2H, CH_2 , J 8.3 Гц), 4.93 с (2H, CH_2Ph), 6.88 с (1H, H^5), 7.26 с (1H, H^8), 7.27–7.35 м (5H, H_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 44.08, 46.31, 58.47, 104.54, 108.52, 110.08, 127.00, 127.79, 128.52, 134.09, 134.26, 136.18, 141.34, 160.45. Найдено, %: C 51.64; H 3.37; Br 21.12; N 15.34. $C_{16}H_{13}BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 51.49; H 3.51; Br 21.41; N 15.01.

Общая методика синтеза 7-бромпроизводных 7a, 7б и 8. К охлаждаемому до 0–5°C раствору соответствующего дигидроимидазобензи-

мидазола **6a**, **6b** или **1a** (3 ммоль) в 8 мл конц. HBr прибавляли при перемешивании раствор 0.17 г (1 ммоль) бромата калия в 10 мл воды в течение 20–25 мин. При этом сразу же начинал выделяться тяжелый оранжевый осадок. Смесь перемешивали при этой температуре еще 0.5 ч, затем 1 ч при 25–30°C и 1.5 ч при 60–65°C. После охлаждения полученный лимонно-желтый осадок отфильтровывали, суспендировали в 15 мл воды и кипятили до полного растворения 20–25 мин. Образовавшийся бесцветный раствор подщелачивали 40%-ным раствором NaOH, охлаждали и отфильтровывали выделившийся осадок.

7-Бром-9-метил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (7a). *a.* Выход 0.45 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 135–136°C (изооктан–толуол, 9:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.30 с (3H, CH_3), 3.88 т (2H, CH_2 , J 8.38 Гц), 4.29 т (2H, CH_2 , J 8.38 Гц), 6.59 д (1H, H^5 , J 8.12 Гц), 6.92 д (1H, H^8 , J 1.7 Гц), 7.08 д. д (1H, H^6 , J 8.1, J 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 28.84, 45.36, 57.87, 107.58, 110.31, 112.70, 123.64, 129.89, 139.18, 162.16. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252.0137 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$: 252.0136).

b. Раствор 0.24 г (1 ммоль) соединения **8** и 0.13 мл иодистого метила в 8 мл ацетонитрила кипятили 12 ч. Выделившийся осадок по охлаждении отфильтровывали, промывали ацетоном. Основание выделяли 40%-ной щелочью. Выход 0.15 г (60%). Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по методике *a*.

9-Бензил-7-бром-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (7b). Выход 0.56 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 149–150°C (изооктан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 3.91 т (2H, CH_2 , J 8.2 Гц), 4.33 т (2H, CH_2 , J 8.2 Гц), 4.97 с (2H, CH_2Ph), 6.59 д. д (1H, H^6 , J 8.1, J 0.8 Гц), 6.81 с (1H, H^8), 7.00–7.11 м (1H, H_{Ar}), 7.29–7.37 м (5H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 45.37, 46.64, 58.10, 107.57, 110.94, 112.57, 123.81, 127.40, 127.96, 128.91, 130.03, 135.49, 138.42, 161.92. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 328.0453 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$: 328.0449).

7-Бром-1(9)*H*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол (8). Выход 0.62 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 251–253°C (EtOH). Спектр ЯМР

^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 3.95 т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 4.10 т (2H, CH_2 , J 7.9 Гц), 7.01 д. д (1H, H^6 , J 8.2, 1.8 Гц), 7.05 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 7.10 уш. с (1H, NH), 7.28 д (1H, H^8 , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 41.42, 47.37, 108.95, 112.03, 117.97, 120.86, 131.29, 150.48, 163.56. Найдено, %: C 45.17; H 3.59; Br 33.42; N 17.90. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3$. Вычислено, %: C 45.40; H 3.39; Br 33.56; N 17.65.

7-Бром-1-метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (9) получали аналогично 1-метилпроизводному **1b** из 0.72 г (3 ммоль) соединения **8**. Выход 0.68 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 2.92 с (3H, CH_3), 3.89 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 4.09 т (2H, CH_2 , J 7.8 Гц), 7.03 д. д (1H, H^6 , J 8.2, 1.8 Гц), 7.07 д (1H, H^5 , J 8.2 Гц), 7.32 д (1H, H^8 , J 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ_{C} , м. д.: 33.56, 41.14, 55.15, 109.46, 112.57, 118.68, 121.73, 132.47, 150.75, 163.59. Найдено, %: C 47.85; H 4.18; Br 31.42; N 16.94. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$. Вычислено, %: C 47.64; H 4.00; Br 31.69; N 16.67.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колодина Александра Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-7223>

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

Морковник Анатоли Савельевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-6101>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ рамках государственного задания (№ FENW-2023-0011) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» Южного федерального университета и Центра коллективного пользования Северо-Кавказского федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060045 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимова В.А., Левченко М.В. // ХГС. 1987. Т. 1. С. 59; Anisimova V.A., Levchenko M.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 1987. Vol. 23. N 1. P. 48. doi 10.1007/BF00475473
2. Анисимова В.А., Левченко М.В., Ковалев Г.В., Спасов А.А., Дудченко Г.П., Цыбанев А.В., Александрова Е.А. // Хим.-фарм. ж. 1988. Т. 22. № 10. С. 1212; Anisimova V.A., Levchenko M.V., Kovaliev G.V., Spasov A.A., Dudchenko G.P., Tsibanev A.V., Alexandrova E.A. // Pharm. Chem. J. 1989. Vol. 22. N 10. P. 774. doi 10.1007/bf00763272
3. Анисимова В.А., Балаболкин М.И., Вдовина Г.П., Дедов И.И., Минкин В.И., Петров В.И., Спасов А.А. Пат. РФ 2386634 (2010) // Б. И. 2010. № 11.
4. Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Спасов А.А., Косолапов В.А., Степанов А.В., Кучерявенко А.Ф. // Хим.-фарм. ж. 2006. Т. 40. С. 27; Anisimova V.A., Tolpygin I.E., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Stepanov A.V., Kucheryavenko A.F. // Pharm. Chem. J. 2006. Vol. 40. P. 261. doi 10.1007/s11094-006-0105-8
5. Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Аскалепова О.И. // ХГС. 2013. С. 1887; Anisimova V.A., Tolpygin I.E., Askalepova O.I. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. N 49. P. 1748. doi 10.1007/s10593-014-1427-1
6. Oh S., Kim S., Kong S., Yang G., Lee N., Han D., Goo J., Siqueira-Neto J. L., Freitas-Junior L. H., Song R. // Eur. J. Med. Chem. 2014. N 84. P. 395. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.038
7. Спасов А.А., Анисимова В.А., Петров В.И., Кучерявенко А.Ф., Толпыгин И.Е., Минкин В.И. Пат. РФ 2453312 (2012) // Б. И. 2012. № 17.
8. North R.J., Day A.R. // J. Heterocycl. Chem. 1969. N 6. P. 655. doi 10.1002/jhet.5570060511
9. Sochnev V.S., Kuz'menko T.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Podobina A.S., Zubenko A.A., Chepur'noy P.B., Borodkin G.S., Klimenko A.I. // Mendeleev Commun. 2021. N 31. P. 555. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.040
10. Анисимова В.А., Симонов А.М., Борисова Т.А. // ХГС. 1973. Т. 6. С. 791; Anisimova V.A., Simonov A.M., Borisova T.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 1973. Vol. 9. P. 726. doi 10.1007/BF00472317
11. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М. Методы количественного органического элементного анализа. М: Химия, 1987. 295 с.
12. Granovsky A.A. Firefly version 8. <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
13. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. // J. Comput. Chem. 1993. N. 14. P. 1347. doi 10.1002/jcc.540141112
14. CrysAlisPro. Version 171.42., Rigaku Oxford Diffraction, 2015, <https://www.rigaku.com/products/crystallography/crystalis>
15. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
16. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Bromination of 1(9)*H*-2,3-Dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazole and Its *N*-Derivatives

V. S. Sochnev^{a,*}, Yu. V. Koshchienko^a, T. A. Kuz'menko^a, A. A. Kolodina^a,
G. S. Borodkin^a, and A. S. Morkovnik^a

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

*e-mail: vsochnev@sfedu.ru

Received March 17, 2023; revised April 15, 2023; accepted April 17, 2023

2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole in acetic acid, and its *N*¹-Me derivative in CHCl₃, are brominated at position 6 with bromine. Less nucleophilic *N*⁹-R derivatives do not enter into the reaction under these conditions, but, like their *N*¹-R isomers, they are quite effectively brominated by the KBrO₃–HBr system, but at position 7, probably due to the transition of the reaction to the mode of bromination of protonated forms of substrates. *N*¹- and *N*⁹-alkyl-6(7)-Br-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles can also be obtained by *N*-alkylation of 6(7)-Br-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles under neutral or basic conditions.

Keywords: 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazole, bromination, nitration, alkylation

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-АЦИЛАМИНОАКРИЛОИЛГИСТАМИНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ 4-АРИЛИДЕНИМИДАЗОЛ-5(4H)-ОНОВ

© 2023 г. В. О. Топузян¹, А. А. Оганесян¹, С. Р. Тосунян^{1,*}, А. Т. Макичян^{1,2},
Н. А. Оганесян¹, А. А. Шахатуни¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

² Российско-Армянский университет, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Поступило в редакцию 28 февраля 2023 г.

После доработки 4 мая 2023 г.

Принято к печати 7 мая 2023 г.

Реакцией ненасыщенных 4-арилденосазол-5(4H)-онов с дигидрохлоридом 2-(1H-имидазол-4-ил)-этан-1-аминна осуществлен синтез и описаны физико-химические характеристики N-ацилпроизводных гистамина, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот, и соответствующих 4-арилденимидазол-5(4H)-онов. Изучены антихолинэстеразные и антирадикальные свойства синтезированных соединений. Выявлено, что исследованные вещества обладают антихолинэстеразной активностью как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе, и практически не проявляют антирадикальную активность.

Ключевые слова: гистамин, амиды α,β -дегидроаминокислот, 4-арилденосазол-5(4H)-оны, 4-арилденимидазол-5(4H)-оны, антихолинэстеразные свойства

DOI: 10.31857/S0044460X23060057, **EDN:** FKSVTS

Гистамин играет важную роль в жизнедеятельности организма. В природе встречаются N-ацилпроизводные этого медиатора [1, 2]. Различными исследовательскими группами в качестве физиологически активных соединений были синтезированы производные гистамина, содержащие остатки карбоновых кислот [3], α -аминокислот, пептидов [3–7] и сульфокислот [6, 8].

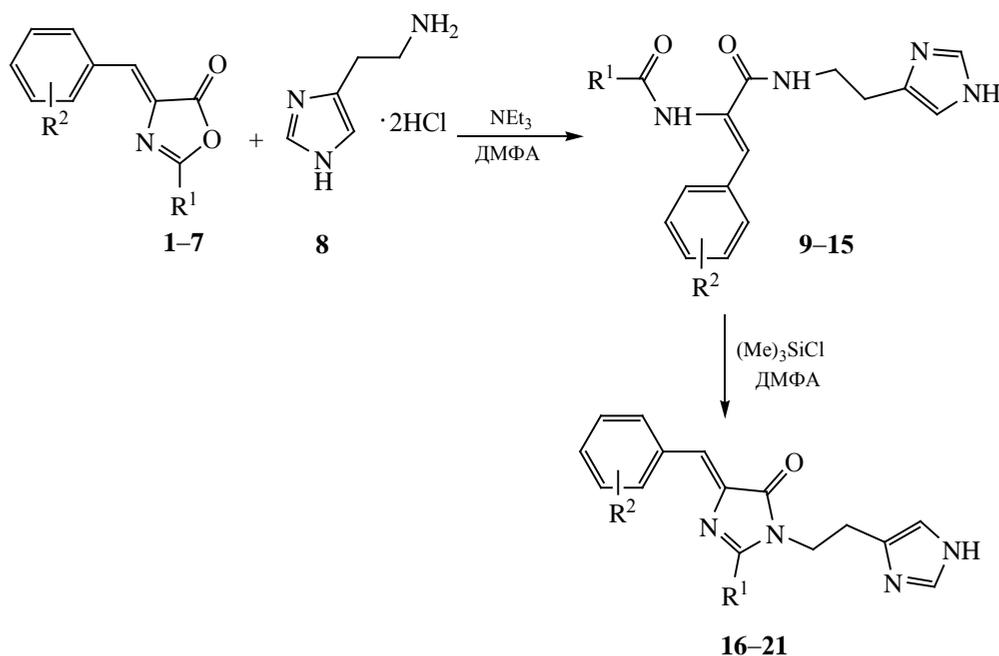
Настоящая работа посвящена синтезу N-ацилпроизводных гистамина, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот, и их превращению в соответствующие 4-арилденимидазол-5(4H)-оны.

Взаимодействием соответствующих ненасыщенных 4-арилденосазол-5(4H)-онов 1–7 с ди-

гидрохлоридом 2-(1H-имидазол-4-ил)этан-1-аминна **8** в присутствии триэтиламина в ДМФА при комнатной температуре осуществлен синтез целевых амидов **9–15** (схема 1). Ход реакций контролировали методом ТСХ. Установлено, что процесс, в основном, завершается в течение 24 ч. Целевые продукты **9–15** получены с выходами 51–96%.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **9–15** сигнал винильного протона (CH=C) наблюдается при 7.15–7.29 м. д., что свидетельствует о Z-конфигурации [9]. В пользу данной конфигурации свидетельствует наличие в NOESY спектре соединения **14** кросс-пика винильного протона с амидным протоном C-конца аминокислотного остатка и от-

Схема 1.



R¹ = Ph, R² = H (1, 9, 16), 4-OCH₃ (2, 10, 17); R¹ = 2-фурил, R² = 4-NO₂ (3, 11, 18);
 R¹ = 4-MeO-C₆H₄, R² = 4-O-*i*Pr (4, 12); R¹ = Ph, R² = 3-NO₂ (5, 13, 19); R¹ = 2-Cl-C₆H₄,
 R² = 4-Cl (6, 14, 20); R¹ = 3-Py, R² = 4-O-*i*Pr (7, 15, 21).

сутствие кросс-пика с амидным протоном бензоиламидной группы.

Синтез 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов осуществлен ранее разработанным нами методом [10]. Дегидратацию амидов 9–11, 13–15 проводили в среде ДМФА триметилхлорсиланом (Me₃SiCl) в мольном соотношении амид–Me₃SiCl (1:1.2, схема 1). Реакционную смесь кипятили в течение 2–3 ч. В случае (Z)-N-[3-{[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]амино}-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]фуран-2-карбоксиамида 11 реакционную смесь кипятили в течение 15 мин во избежание осмоления. Выходы 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов 16–21 составили 52–74%. В спектрах ЯМР ¹H соединений 16–21 характерный сигнал винильного протона наблюдается при 7.05–7.26 м. д., что также свидетельствует о Z-конфигурации связи CH=C [10].

Ранее нами было установлено, что некоторые производные α,β-дегидроаминокислот и 4-арилиденимидазол-5(4H)-онов проявляют антиради-

кальные, а также антихолинэстеразные свойства [10–13]. В связи с этим нами исследованы антихолинэстеразные и антирадикальные свойства полученных соединений 9–21 (табл. 1).

Антихолинэстеразные свойства соединений 9–21 определяли как по отношению к ацетилхолинэстеразе (AChE), так и бутирилхолинэстеразе (BChE). Данные, приведенные в табл. 1, показывают, что как в обоих случаях наиболее сильным ингибитором является (Z)-N-[3-{[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид 14.

С помощью онлайн-сервиса SwissAdme [14] были рассчитаны фармакокинетические характеристики для активного соединения 14. Полученные данные показывают, что через гематоэнцефалический барьер данное соединение не проходит, также имеет высокий показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт, а проницаемость через кожу составила –6.04 см/с. Важно отметить, что данное соединение соответствует кри-

Таблица 1. Антихолинэстеразные и антирадикальные свойства соединений **9–21**

Соединение	R ¹	R ²	Ингибирование, %		
			AChE	BChE	DPPH ^a
9	Ph	H	12.2	43.2	8.9
10	Ph	4-OMe	64.4	34.7	0
11	2-Fu	4-NO ₂	65.6	41.1	14.3
12	4-MeO-C ₆ H ₄	4-O- <i>i</i> Pr	72.2	40.0	0
13	Ph	3-NO ₂	44.4	42.1	0
14	2-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl	73.3	72.5	0
15	3-Py	4-O- <i>i</i> Pr	61.1	47.2	16.8
16	Ph	H	9.6	15	0
17	Ph	4-OMe	27.45	6.25	0
18	2-Fu	4-NO ₂	13.6	7.9	0
19	Ph	3-NO ₂	29.7	8.0	0
20	2-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl	12.9	45.1	0
21	3-Py	4-O- <i>i</i> Pr	28.4	25.3	0

^a Приведены данные АРА через 40 мин.

териям Липинского [15] и по шкале Abbot (ABS) [16] показатель биодоступности равен 0.55. Также были рассмотрены липофильность (XLOGP_{3,0/w} 4.06) и синтетическая доступность.

Оценку токсичности [24] проводили на основе четырех показателей: мутагенности, онкогенности, раздражающего и репродуктивного эффекта. Соединение **14** показало отрицательный результат по вышеперечисленным показателям.

Результаты молекулярного докинга свидетельствуют о том, что соединение **14** взаимодействует с активными центрами AChE и BChE. По пространственно-энергетическим характеристикам, последний проявляет к BChE специфичность с константой связывания 2×10^6 моль⁻¹, тогда как к AChE – 7×10^5 моль⁻¹. Свободная энергия Гиббса для данного соединения составила –8 ккал/моль для AChE и –8.5 ккал/моль для BChE. По данным конформационного анализа, лиганд взаимодействует с аминокислотными остатками, формирующими участки активных центров AChE (рис. 1) и BChE (рис. 2). Результаты докинга для AChE показывают взаимодействие с TRP286, TYR337, TYR341, SER293, PHE338 и VAL294, для BChE зафиксированы взаимодействия с TRP82, TYR332, HIS438, THR120, GLU120.

Исследованы также антирадикальные свойства соединений **9–21** (табл. 1). Исследования проводили с помощью их реакции со свободным стабильным радикалом, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH^{*}), в среде метанола при 25°C и соотношении реагентов 1:1 или 1:2. Измерения проводили спектрофотометрическим методом. Установлено, что большинство соединений не проявляют антирадикальной активности, кроме соединений **9**, **11**, **15**, которые проявили слабую активность (9, 14, 17% соответственно).

Таким образом, синтезированы N-ациламиноакрилоилгистамины и соответствующие 4-арилденимидазол-5(4*H*)-оны. Установлено, что данные соединения проявляют AChE специфичность и практически не имеют антирадикальной активности. По данным докинг-анализа, (Z)-N-[3-{{2-(1*H*-имидазол-4-ил)этил}амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид имеет BChE специфичность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian

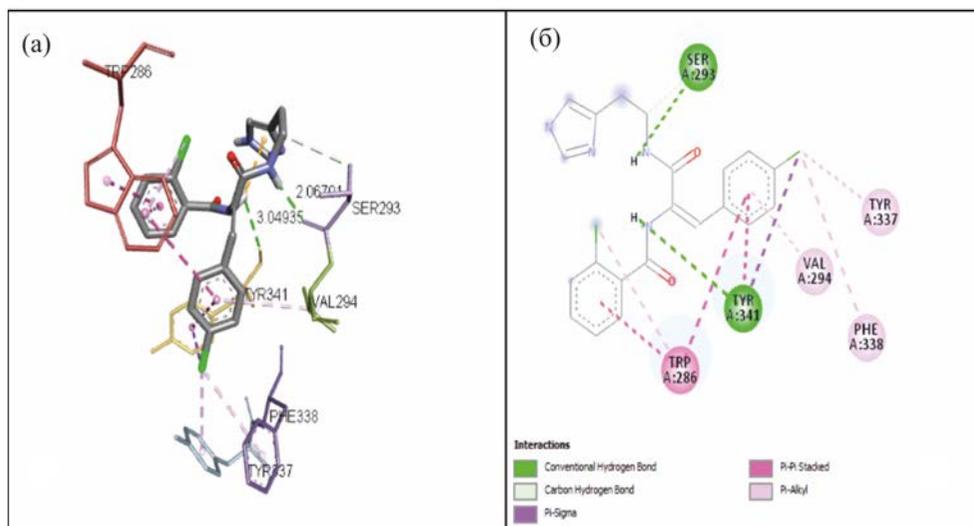


Рис. 1. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре ацетилхолинэстеразы.

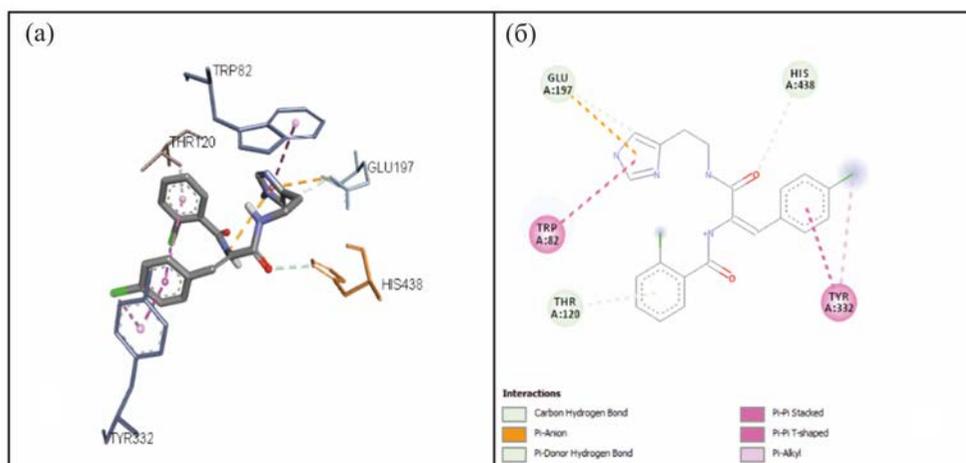


Рис. 2. 3D (а) и 2D (б) визуализация соединения **14** в активном центре бутирилхолинэстеразы.

Mercury 300VX на частотах 300.088 и 75.465 МГц в смеси ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3). Отнесение сигналов осуществляли при помощи экспериментов ЯМР DEPT, HSQC и NOESY. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, элюент – бензол–метанол (5:2), проявитель – УФ свет. Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA3000CHNS-O.

Синтез исходных ненасыщенных 4-арилиденоксазол-5(4H)-онов **1–7** проведен по методике [17].

Общая методика синтеза соединений 9–15. К смеси 7 ммоль соответствующего 4-арилиденокса-

зол-5(4H)-она **1–7** в 20 мл диметилформаида добавляли 1.3 г (7 ммоль) амина **8** и 1.5 г (14 ммоль) триэтиламина, Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем добавляли 100 мл воды и подкисляли смесь соляной кислотой до (pH ~ 3). Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1).

(Z)-N-(3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-2-ил)бензамид (9). Выход 91%, т. пл. 107–110°C, R_f 0.54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (CO, амид), 1656 (C=C), 3223 (NH, амид), 3426 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц):

2.76 т (2H, CH₂C, *J* 6.7), 3.40–3.47 м (2H, NCH₂), 4.01 уш. с (NH + H₂O), 6.72 с (1H, CH=N), 7.21–7.35 м (5H, C₆H₅, CH=C, CH=N), 7.42–7.60 м (5H, C₆H₅), 8.01–8.07 м (2H, C₆H₅), 8.24 т (1H, NH, *J* 5.5), 9.89 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 116.8 (CH=N), 127.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.9 (=CH), 127.9 (2CH), 128.7 (=CH), 129.1 (2CH), 130.1, 130.9 (=CH), 133.6, 134.0 (CH=N), 134.0, 134.2, 164.6, 165.7. Найдено, %: С 69.74; Н 5.41; N 15.77. C₂₁H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 69.98; Н 5.59; N 15.55.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-бензамид (10). Выход 74%, т. пл. 112–114°C, *R*_f 0.47. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (СО, амид), 1654 (С=C), 3227 (NH, амид), 3566 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.75 т (2H, CH₂, *J* 6.6), 3.38–3.46 м (2H, NCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 3.90 уш. с (NH + H₂O), 6.72 с (1H, CH=N), 6.80–6.87 м (2H, C₆H₄), 7.22 с (1H, C=CH), 7.26 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.43–7.57 м (5H, C₆H₅, C₆H₄), 8.03–8.08 м (2H, C₆H₅), 8.12 т (1H, NH, *J* 5.5), 9.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 25.9 (CH₂), 39.4 (NCH₂), 54.6 (OCH₃), 113.5 (2CH), 116.7 (CH=N), 126.6, 127.66 (2CH), 127.7 (=CH), 127.8 (2CH), 128.9, 130.7 (2CH), 130.8, 133.7, 133.9 (=CH), 134.2 (CH=N), 159.2, 164.7, 165.6. Найдено, %: С 67.54; Н 5.41; N 13.98. C₂₂H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: С 67.68; Н 5.68; N 14.35.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-фуран-2-карбоксамид (11). Выход 75%, т. пл. 116–119°C, *R*_f 0.46. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1633 (СО, амид), 1651 (С=C), 3210 (NH, амид), 3383 (NH), 1521 (С–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.76 т (2H, CH₂, *J* 6.8), 3.39–3.48 м (2H, NCH₂), 3.90 уш. с (NH + H₂O), 6.59 д. д (1H, 4-С₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 1.7), 6.74 с (1H, CH=N), 7.18 с (1H, CH=C), 7.25 д. д (1H, 5-С₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 0.8), 7.31 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.69–7.77 м (3H, С₄H₃O, CH=C), 8.11–8.19 м (2H, C₆H₄), 8.41 т (1H, NH, *J* 5.7), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.1 (CH₂), 39.6 (NCH₂), 111.5 (=CH), 114.7 (=CH), 116.7 (CH=N), 123.0 (2CH), 125.2 (=CH), 129.8 (2CH), 132.0, 134.0, 134.3 (CH=N), 141.3, 144.9 (=CH), 146.3, 147.2, 156.4, 164.1. Найдено, %: С 57.54; Н 5.41; N 17.98. C₁₉H₁₇N₅O₅. Вычислено, %: С 57.72; Н 4.33; N 17.71.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-изопропоксибензил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-4-метоксибензамид (12). Выход 71%, т. пл. 178–181°C, *R*_f 0.49. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1639 (СО, амид), 3236 (NH, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 д (6H, CH₃, *J* 6.0), 2.74 т (2H, CH₂, *J* 6.2), 3.20 уш. с (NH + H₂O), 3.37–3.51 м (2H, NCH₂), 3.89 с (3H, OCH₃), 4.57 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.69 с (1H, CH=N), 6.74–6.83 м (2H, C₆H₄), 6.92–7.02 м (2H, C₆H₄), 7.17 с (1H, CH=C), 7.23 с (1H, CH=N), 7.42–7.51 м (2H, C₆H₄), 7.97–8.09 м (3H, C₆H₄, NH), 9.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.6 (2CH₃), 25.9 (CH₂), 39.45 (NCH₂), 54.8 (OCH₃), 68.8 (OCH), 112.9 (2CH), 114.9 (2CH), 116.7 (CH=N), 125.9, 126.3, 127.8, 128.6 (=CH), 129.6 (2CH), 130.8 (2CH), 133.9 (CH=N), 133.91, 157.5, 161.7, 164.8, 165.2. Найдено, %: С 66.64; Н 5.98; N 12.58. C₂₅H₂₈N₄O₄. Вычислено, %: С 66.95; Н 6.29; N 12.49.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(3-нитрофенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-бензамид (13). Выход 58%, т. пл. 128–130°C, *R*_f 0.42. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 (СО, амид), 1668 (С=C), 3242 (NH, амид), 1525 (С–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77 т (2H, CH₂, *J* 6.5), 2.98 уш. с (NH + H₂O), 3.40–3.50 м (2H, NCH₂), 6.73 с (1H, CH=N), 7.24 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.29 с (1H, CH=C), 7.45–7.56 м (3H, C₆H₅), 7.56 д. д (1H, 5-С₆H₄, *J*₁ 8.2, *J*₂ 7.8), 7.91 д. т (1H, 6-С₆H₄, *J*₁ 7.8, *J*₂ 1.6), 7.98–8.03 м (2H, C₆H₅), 8.08 д. д. д (1H, 4-С₆H₄, *J*₁ 8.2, *J*₂ 2.3, *J*₃ 1.6), 8.37 т (1H, NH, *J* 5.7), 8.44 д. д (1H, 2-С₆H₄, *J*₁ 2.3, *J*₂ 1.6), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₂), 39.6 (NCH₂), 116.5 (CH=N), 122.1 (=CH), 123.3 (=CH), 125.8, 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 129.0, 131.0, 132.3, 133.5 (CH=N), 133.9 (=CH), 134.5, 135.0 (=CH), 136.2, 147.6, 164.1, 165.6. Найдено, %: С 62.54; Н 5.01; N 17.58. C₂₁H₁₉N₅O₄. Вычислено, %: С 62.22; Н 4.72; N 17.27.

(Z)-N-[3-{[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]амино}-1-(4-хлорфенил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]-2-хлорбензамид (14). Выход 99%, т. пл. 105–108°C, *R*_f 0.53. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1626 (СО, амид), 1645 (С=C), 3262 (NH, амид), 3590 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.79 т (2H, CH₂, *J* 6.6), 3.45–3.55 м (2H, NCH₂), 4.09 уш. с (NH + H₂O), 6.77 с (1H, CH=N), 7.15 с (1H, CH=C), 7.30–7.34 м (2H,

p-C₆H₄), 7.37–7.46 м (3H, *o*-C₆H₄), 7.42 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.56–7.63 м (2H, *p*-C₆H₄), 7.64–7.69 м (1H, *o*-C₆H₄), 7.96 т (1H, NH, *J* 5.6), 9.87 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.1 (CH₂), 39.4 (NCH₂), 116.5 (CH=N), 126.2 (=CH), 127.2 (=CH), 127.9 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.7 (CH=), 130.3 (=CH), 130.6 (=CH), 132.7, 133.1, 133.9 (CH=N), 134.6, 135.9, 164.0, 165.2. Найдено, %: С 58.54; Н 4.01; Cl 16.35; N 13.38. C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₂. Вычислено, %: С 58.75; Н 4.23; Cl 16.52; N 13.05.

(Z)-N-[3-{2-(1H-Имидазол-4-ил)этил}-амино}-1-(4-изопропоксибензил)-3-оксопроп-1-ен-2-ил]никотинамид (15). Выход 71%, т. пл. 146–149°C, *R*_f 0.39. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1659 (CO, амид), 1672 (C=C), 3221 (NH, амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.30 д (6H, CH₃, *J* 6.0), 2.74 т (2H, CH₂, *J* 6.7), 3.08 уш. с (NH + H₂O), 3.38–3.47 м (2H, NCH₂), 4.57 септет (1H, OCH, *J* 6.0), 6.71 с (1H, CH=N), 6.76–6.83 м (2H, *p*-C₆H₄), 7.20 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.25 с (1H, CH=C), 7.42–7.51 м (3H, *p*-C₆H₄, 5-C₅H₄N), 8.20 т (1H, NH, *J* 5.4), 8.35 д. д. (1H, 6-C₅H₄N, *J*₁ 8.0, *J*₂ 1.6, *J*₃ 0.8), 8.69 д. т (1H, 4-C₅H₄N, *J*₁ 4.8, *J*₂ 1.6), 9.22 д. д. (1H, 2-C₅H₄N, *J*₁ 1.6, *J*₂ 0.8), 9.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.6 (2CH₃), 26.1 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 68.8 (OCH), 115.0 (2CH), 116.4 (CH=N), 122.6 (=CH), 126.1, 127.1, 129.2, 129.6 (=CH), 130.8 (2CH), 133.9 (=CH), 134.6 (CH=N), 135.3, 149.1, 151.3, 157.7, 164.2, 164.4. Найдено, %: С 66.15; Н 5.88; N 16.58. C₂₃H₂₅N₅O₃. Вычислено, %: С 65.86; Н 6.01; N 16.70.

4-Арилиденимидазол-5(4H)-оны (16–21). К раствору 14 ммоль соответствующего N-ациламиноакрилоилгистамина **9–11**, **13–15** добавляли 7 мл ДМФА и 17 ммоль Me₃SiCl. Смесь кипятили от 15 мин до 3 ч, затем разбавляли водным раствором K₂CO₃ до pH ≈ 8. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из 50%-ного этанола. Полученные вещества, в основном, имеют светло- и темно-желтую окраску. Растворяются в ацетоне, этаноле, этилацетате, нерастворимы в воде.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-бензилиден-2-фенил-имидазол-5(4H)-он (16). Выход 52%, т. пл. 202–206°C, *R*_f 0.74. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (C=C), 1711 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.78–2.84 м (2H, CH₂), 3.95–4.01 м (2H, NCH₂), 6.62 с (1H, CH=N), 7.08 с (1H, CH=C), 7.32

д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.33–7.44 м (3H, C₆H₅), 7.48–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.71–7.79 м (2H, C₆H₅), 8.18–8.26 м (2H, C₆H₅), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.3 (CH₂), 41.5 (NCH₂), 115.4 (CH=N), 126.6 (=CH), 128.00 (2CH), 128.03 (2CH), 128.2 (2CH), 129.2, 129.4 (=CH), 130.6 (=CH), 132.0 (2CH), 133.7 (CH=N), 134.1, 134.2, 138.6, 162.3, 170.3. Найдено, %: С 73.53; Н 5.41; N 16.59. C₂₁H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 73.67; Н 5.30; N 16.36.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенилимидазол-5(4H)-он (17). Выход 73%, т. пл. 197–200°C, *R*_f 0.88. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1708 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.77–2.84 м (2H, CH₂), 3.85 с (3H, OCH₃), 3.93–4.00 м (2H, NCH₂), 6.61 с (1H, CH=N), 6.90–6.95 м (2H, C₆H₄), 7.05 с (1H, CH=C), 7.32 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.49–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.69–7.78 м (2H, C₆H₅), 8.17–8.23 м (2H, C₆H₄), 11.59 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.3 (CH₂), 41.3 (NCH₂), 54.7 (OCH₃), 117.1 (CH=N), 113.7 (2CH), 126.86, 126.89 (=CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 129.4, 130.3 (=CH), 133.9 (2CH), 134.16, 134.17 (CH=N), 136.7, 160.7, 160.8, 170.2. Найдено, %: С 71.27; Н 5.22; N 15.16. C₂₂H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: С 70.95; Н 5.41; N 15.04.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-2-(фуран-2-ил)-5-(4-нитробензилиден)имидазол-5(4H)-он (18). Выход 61%, т. пл. 260–263°C, *R*_f 0.81. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 (C=C), 1721 (CO, цикл), 1515 (C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.82–2.90 м (2H, CH₂), 4.15–4.22 м (2H, NCH₂), 6.75 с (1H, CH=N), 6.80 д. д. (1H, 4-C₄H₃O, *J*₁ 3.5, *J*₂ 1.7), 7.12 с (1H, CH=C), 7.39 д (1H, CH=N, *J* 1.0), 7.62 д (1H, 5-C₄H₃O, *J* 3.5), 8.03 д. д. (1H, 3-C₄H₃O, *J*₁ 1.7, *J*₂ 0.8), 8.20–8.28 м (2H, C₆H₄), 8.44–8.53 м (2H, C₆H₄), 11.67 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 18.2 (CH₂), 41.3 (NCH₂), 112.7 (=CH), 115.5 (CH=N), 117.8 (=CH), 122.0 (=CH), 123.0 (2CH), 132.4 (2CH), 133.7 (CH=N), 134.4, 140.6, 141.1, 143.3, 146.8, 147.4, 153.9, 169.3. Найдено, %: С 60.27; Н 4.22; N 18.26. C₁₉H₁₅N₅O₄. Вычислено, %: С 60.48; Н 4.01; N 18.56.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-нитробензилиден)-2-фенилимидазол-5(4H)-он (19). Выход 76%, т. пл. 177–180°C, *R*_f 0.78. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1651 (C=C), 1717 (CO, цикл), 1526

(C–NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.79–2.86 м (2H, CH₂), 3.98–4.05 м (2H, NCH₂), 3.41 уш. с (NH и H₂O), 6.64 с (1H, CH=N), 7.21 с (1H, CH=C), 7.35 д (1H, J=1.0, CH=N), 7.53–7.60 м (3H, C₆H₅), 7.66 т (1H, J=8.0, 5-C₆H₄), 7.76–7.81 м (2H, C₆H₅), 8.18 ддд (1H, J₁=8.0, J₂=2.2, J₃=0.8, 6-C₆H₄), 8.61 дд (1H, J₁=8.0, J₂=1.4, J₃=0.8, 4-C₆H₄), 9.15 дд (1H, J₁=2.2, J₂=1.4, 2-C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м.д.: 26.1 (CH₂), 41.6 (NCH₂), 115.1 (CH=N), 123.2 (=CH), 125.9 (=CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.8, 129.1, 130.9, 133.6 (CH=N), 134.2, 135.7, 137.2, 140.4, 143.4, 147.9, 164.0, 170.0. Найдено, %: C 65.27; H 4.22; N 18.26. C₂₁H₁₇N₅O₃. Вычислено, %: C 65.11; H 4.42; N 18.08.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-хлорбензилиден)-2-(2-хлорфенил)имидазол-5(4H)-он (20). Выход 74%, т. пл. 106–108°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1643 (C=C), 1706 (CO-цикл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.66 т (2H, J=6.9, CH₂), 3.69 т (2H, J=6.9, NCH₂), 6.50 с (1H, CH=N), 7.13 с (1H, CH=C), 7.20–7.26 м (1H, o-C₆H₄), 7.25 д (1H, J=1.0, CH=N), 7.32–7.39 м (2H, p-C₆H₄), 7.40–7.46 м (1H, o-C₆H₄), 7.52–7.57 м (2H, o-C₆H₄), 8.13–8.22 м (2H, p-C₆H₄), 11.47 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 25.8 (CH₂), 41.2 (NCH₂), 115.2 (CH=N), 126.2 (=CH), 126.8 (=CH), 127.9, 128.2 (2CH), 128.8, 129.1 (=CH), 130.6, 131.4 (=CH), 131.8 (=CH), 132.5, 133.4 (2CH), 134.2 (CH=N), 135.2, 138.8, 161.5, 169.1. Найдено, %: C 61.17; H 4.12; Cl 17.44; N 13.26. C₂₁H₁₆Cl₂N₄O. Вычислено, %: C 61.33; H 3.92; Cl 17.24; N 13.62.

(Z)-3-[2-(1H-Имидазол-4-ил)этил]-5-(4-изопропоксибензилиден)-2-(пиридин-2-ил)имидазол-5(4H)-он (21). Выход 75%, т. пл. 142–144°C, R_f 0.75. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1637 (C=C), 1696 (CO, цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 1.36 д (6H, CH₃, J 6.0), 2.80 т (2H, CH₂, J 7.1), 3.98 т (2H, NCH₂, J 7.1), 4.66 септет (1H, OCH, J 6.0), 6.60 с (1H, CH=N), 6.86–6.92 м (2H, C₆H₄), 7.08 с (1H, CH=C), 7.26 д (1H, CH=N, J 1.0), 7.47 д. д. д (1H, 5-C₅H₄N, J₁ 8.0, J₂ 4.9, J₃ 0.8), 8.00 д. д. д (1H, 6-C₅H₄N, J₁ 8.0, J₂ 2.2, J₃ 1.6), 8.13–8.21 м (2H, C₆H₄), 8.69 д. д (1H, 4-C₅H₄N, J₁ 4.9, J₂ 1.6), 8.85 д. д (1H, 2-C₅H₄N, J₁ 2.2, J₂ 0.8), 11.55 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.5 (2CH₃), 26.3 (CH₂), 39.5 (NCH₂), 68.9 (OCH), 114.7 (CH=N), 115.0 (2CH), 122.7 (=CH), 125.5, 126.3, 127.8 (=CH), 133.9 (CH=N), 134.1 (2CH), 134.2 (=CH), 135.0 (=CH), 136.3, 148.5, 150.6, 158.5, 159.3, 169.8. Найдено, %:

C 68.65; H 5.88; N 17.58. C₂₃H₂₃N₅O₂. Вычислено, %: C 68.81; H 5.77; N 17.44.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 9–21. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [18]. В исследованиях применяли эритроцитарную AChE и плазменную BChE человека. Измерения проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра Specord UV-Vis при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода – 1.25 мл, 0.1 М. фосфатный буфер (pH 7.6±0.1) – 1 мл, 0.005 М. 5,5'-дитиобис(2-нитробензойная кислота) – 0.02 мл, 0.005 М. ацетилтиохолин – 0.005 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, исследуемое вещество (0.01 М. раствор в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойную кислоту), инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохолин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность соединения (%) определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Конт} - \text{Тест}}{\text{Конт}} \times 100, \quad (1)$$

где Конт – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 20 мин.

Построение молекулярной модели исследуемого соединения. Трехмерная молекулярная модель была построена с помощью программы ChemOffice версии 13.0 [19]. Минимизацию и стабилизацию полученной 3D-структуры проводили с использованием силовых полей MM2 [20]. Молекулярная модель исследуемого соединения была сохранена в формате *.PDB и *. SMILES. Молекулярные модели AChE и BChE были взяты из базы данных RCSB [21].

Докинг-анализ проводили с использованием программных пакетов AutoDockVina и AutoDockTools [22], использовали методику

«слепой способ». Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 5-кратной повторяемостью 20-и начальных конформаций с объемом пространственного поиска, не превышающим 27000 \AA^3 . Значение континуума исчислений равно 500.

Конформационный анализ осуществляли с использованием программы Discovery Studio Visualizer v19.1.0.18287 [23]. Определение физико-химических и фармакокинетических параметров для исследуемых соединений проводили с использованием онлайн-сервиса SwissADME [10]. Токсичность определяли с использованием программы Osiris Property Explorer [24].

Определение антирадикальных свойств соединений 9–21 проводили с применением метода, описанного в работе [25]. Взаимодействие амидов и имидазолонов **9–21**, витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали спектрофотометрически на спектрофотометре SpecordUV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации: DPPH• – 0.025×10^{-5} моль/л, соединений **9–21** – 1.25×10^{-5} моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность

$$АРА = \frac{\text{Конт} - \text{Тест}}{\text{Конт}} \times 100, \quad (2)$$

смеси в течение от 1 до 40 мин. Антирадикальную активность (АРА, %) определяли по формуле (2).

где Конт – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 1, 5, 10, 20, 40 мин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

Шахатуни Астхик Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-5256>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arslanian R.L., Mondragon B., Stermitz F.R., Marr K.L. // Biochem. System. Ecol. 1990. Vol. 18. N 5. P. 345. doi 10.1016/0305-1978(90)90007-3
2. Fitzgerald J.S. // Aust. J. Chem. 1964. Vol. 17. N 3. P. 375. doi 10.1071/CH9640375
3. Scozzafava A., Supuran C.T. // Eur. J. Med. Chem. 2000. Vol. 35. N 1. P. 31. doi 10.1016/S0223-5234(00)00102-1
4. Supuran C.T., Scozzafava A. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 7. N 12. P. 2915. doi 10.1016/s0968-0896(99)00227-8
5. Scozzafava A., Iorga B., Supuran C.T. // J. Enzyme Inhibition. 2000. Vol. 15. N 2. P. 139. doi 10.1080/14756360009030347
6. Supuran C., Scozzafava A. // J. Enzyme Inhibition. 2000. Vol. 15. N 5. P. 471. doi 10.3109/14756360009040703
7. Briganti F., Scozzafava A., Supuran C.T. // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 9. N 14. P. 2043. doi 10.1016/S0960-894X(99)00310-8
8. Scozzafava A., Supuran C.T. // Eur. J. Pharm. Sci. 2000. Vol. 10. N 1. P. 29. doi 10.1016/s0928-0987(99)00086-X
9. Hoshina H., Tsuru H., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. N 10. P.2261. doi 10.3987/COM-00-8999.
10. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазьян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1356. doi 10.31857/S0044460X22090049; Топузьян В.О., Новханнисян А.А., Тосунян С.Р., Тамазьян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1610. doi 10.1134/S1070363222090043
11. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х. // ЖОХ. 2022. Т. 58. № 2. С. 200. doi 10.31857/S0514749222020112; Топузьян В.О., Новханнисян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58 N 2. P.236. doi 10.1134/S1070428022020117
12. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 5. С.755. doi 10.31857/S0044460X22050110; Топузьян В.О., Новханнисян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 5. P. 819. doi 10.1134/S1070363222050115

13. *Топузьян В.О., Тосунян С.Р., Макичян А.Т., Акопян Э.А., Галстян Л.Х., Оганесян А.А.* // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 4. С. 495. doi 10.31857/S0044460X23040017; *Topuzyan V.O., Tosunyan S.R., Makichyan A.T., Hakobyan E.A., Galstyan L.Kh., Hovhannisyanyan A.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 4. P. 769. doi 10.1134/S1070363223040011
14. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article no. 42717. doi 10.1038/srep42717
15. *Lipinski C. A.* // Drug Discov. Today Technol. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
16. *Martin Y.C.* // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. N 9. P. 3164. doi 10.1021/jm0492002
17. *Топузьян В.О., Тосунян С.Р.* // Арм. хим. ж. 2012. Т. 65. № 3. С. 369.
18. *Ellman G.I., Courtney K.D., Andres V., Featherstone R.M.* // Biochem. Pharm. 1961. Vol. 7. N 2. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
19. *Narayanaswamy V.K., Rissdörfer M., Odhav B.* // Int. J. Theor. Appl. Sci. 2013. Vol. 5. N 2. P. 43.
20. *Evans M.J., Moore J.S.* // J. Chem. Educ. 2011. Vol. 88. N 6. P. 764. doi 10.1021/ed100517g
21. *Goodsell D.S., Zardecki C., Costanzo L.D., Duarte J.M., Hudson B.P., Persikova I., Segura J., Shao C., Voigt M., Westbrook J. D., Burley S.K.* // Protein Sci. 2020. Vol. 29. N 1. P. 52. doi 10.1002/pro.3730
22. *Trott O., Olson A.J.* // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. N 2. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
23. BIOVIA D.S. BIOVIA Discovery Studio (2017) R2: A comprehensive predictive science application for the Life Sciences // San Diego, CA, USA. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
24. Sander T. 2001. OSIRIS Property Explorer. Organic Chemistry Portal.
25. *Топузьян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р.* // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 3. С. 357.

Synthesis and Biological Properties of *N*-Acylaminoacryloylhistamines and the Corresponding 4-Arylideneimidazol-5(4*H*)-ones

**V. O. Topuzyan^a, A. A. Hovhannisyanyan^a, S. R. Tosunyan^{a,*}, T. Makichyan^{a,b},
N. A. Hovhannisyanyan^a, and A. A. Shahkhatuni^a**

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

^b *Russian-Armenian University, Yerevan, 0051 Armenia*

*e-mail: syuzitos@mail.ru

Received February 28, 2023; revised May 4, 2023; accepted May 7, 2023

The reaction of unsaturated 4-arylideneoxazol-5(4*H*)-ones with 2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-amine dihydrochloride was used to synthesize and describe the physicochemical characteristics of histamine *N*-acyl derivatives containing α,β -dehydroamino acids residues, as well as the corresponding 4-arylideneimidazol-5(4*H*)-ones. Anticholinesterase and antiradical properties of the synthesized compounds were studied. It was revealed that the studied substances have anticholinesterase activity both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and have almost no antiradical activity.

Keywords: histamine, α,β -dehydroamino acid amides, 4-arylideneoxazol-5(4*H*)-ones, 4-arylideneimidazol-5(4*H*)-ones

7-(2-АРИЛ-1-ЦИАНОВИНИЛ)- 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-*a*][1,3,5]ТРИАЗИН- 8-КАРБОНИТРИЛЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2023 г. С. Ф. Степанова¹, А. М. Семенова¹, В. В. Доценко^{1,2,*}, В. Д. Стрелков^{1,2},
А. З. Темердашев¹, О. А. Гасюк¹, Н. Н. Волченко¹, Н. А. Аксенов², И. В. Аксенова²

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 19 апреля 2023 г.

После доработки 22 мая 2023 г.

Принято к печати 23 мая 2023 г.

Предложен новый способ получения 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила взаимодействием калиевой соли димера малононитрила с сульфатом гидразиния. Реакция 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с ароматическими альдегидами в присутствии каталитических количеств морфолина приводит к образованию продуктов конденсации Кнёвенагеля. Аминометилирование полученных (*Z*)-5-амино-3-(2-арил-1-циановинил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов под действием первичных ароматических аминов и избытка водного НСНО в кипящем ДМФА приводит к образованию 7-(2-арил-1-циановинил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбонитрилов. Проведено исследование параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени. В эксперименте *in vitro* на культурах *E. coli*, *S. aureus* и *B. pumilis* 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил не показывает сколь-либо заметный антибактериальный эффект. В то же время, три соединения ряда пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина обнаружили выраженный антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д на проростках подсолнечника в лабораторном эксперименте, для одного соединения отмечено заметное ростостимулирующее действие.

Ключевые слова: 5-амино-3-цианометил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил, реакция Манниха, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины, антидотная активность, ростостимулирующее действие

DOI: 10.31857/S0044460X23060069, **EDN:** FLBMRX

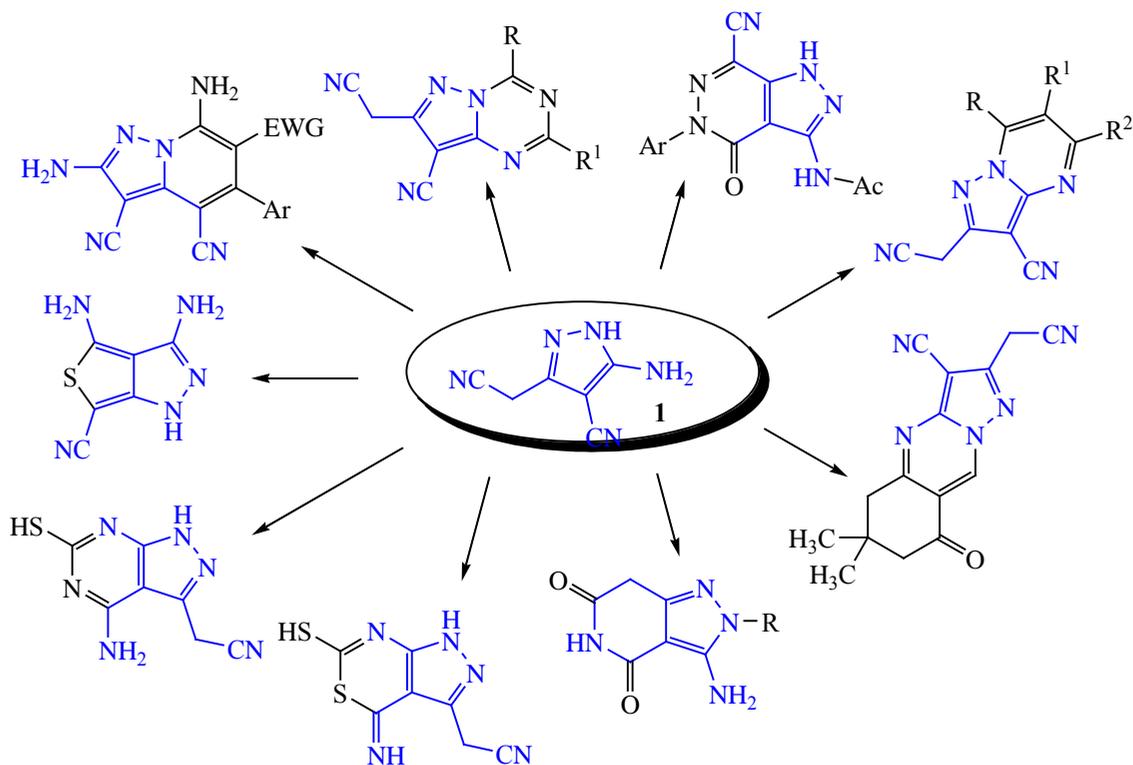
Будучи биоизостерами пуриновых нуклеотидов, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины (5-аза-9-дезапурины) представляют интерес для поиска новых биологически активных молекул [1–5]. В работах последних лет сообщалось, что представители этого класса соединений проявляют свойства ингибиторов тимидинфосфорилазы [6–8], ингибиторов киназ с выраженными противоопухолевыми свойствами [9–15], ингибиторов фосфодиэстеразы [16, 17]. Пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазины также представляют интерес как препараты для антиги-

перурикемической терапии – ингибиторы ксантиноксидазы в биосинтезе мочевой кислоты [18–22], потенциальные анксиолитики и антидепрессанты – селективные антагонисты рецептора кортикотропин-рилизинг-фактора-1 (CRF1) [23–28], ингибиторы полимеризации тубулина со специфической антипролиферативной активностью в отношении клеток колоректального рака [29], антагонисты каннабиноидных рецепторов, пригодные для лечения ожирения [30, 31], как противовирусные агенты [32] и др.

Схема 1.



Схема 2.

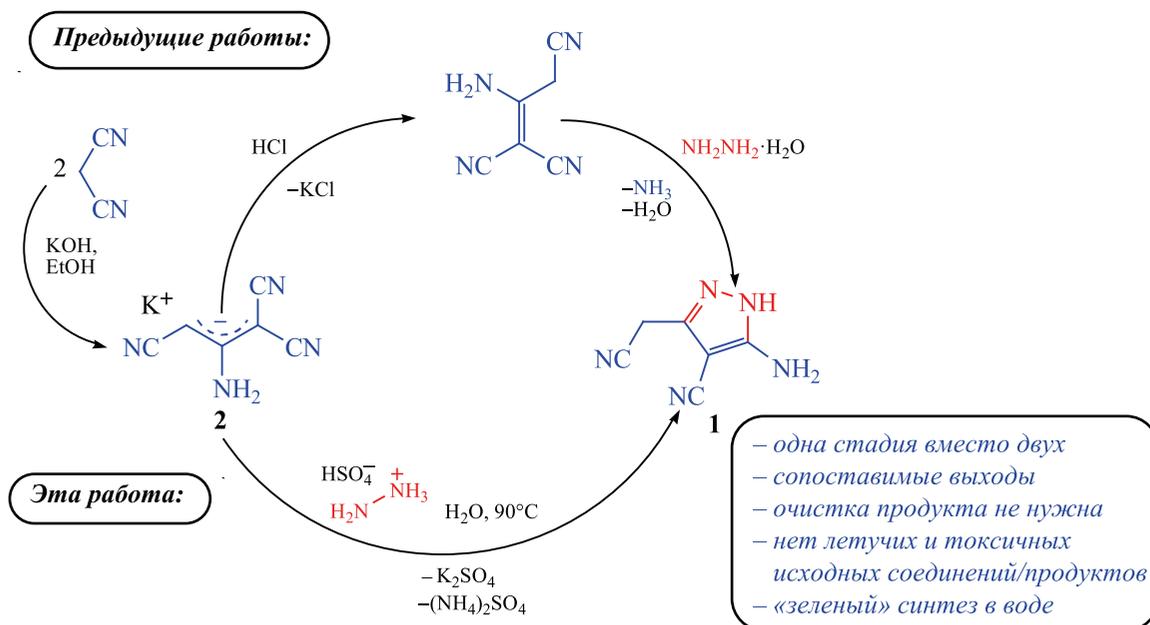


Среди большого числа публикаций по методам получения производных пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазина (обзорные работы см. [3–5]) обнаруживаются всего две статьи [33, 34], описывающие получение пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов из 3(5)-аминопиразолов в условиях двойного аминотетраметилирования по Манниху. 5-Амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил **1**, который доступен реакцией малононитрила [35] или димера малононитрила [35, 36] с гидразингидратом (схема 1), широко используется в синтезе различных конденсированных гетероциклических продуктов с выраженной биологической активностью. Так, пиразол **1** выступил в качестве ис-

ходного реагента для получения замещенных пиразоло[1,5-*a*]пиридинов [37–39], пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов [40–45], пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов [44, 46, 47], пиразоло[3,4-*d*]пиридазинов [48], пиразоло[4,3-*c*]пиридинов [49, 50], пиразоло[1,5-*a*]хиназолинов [51], пиразоло-1,3-тиазинов [52], пиразоло[3,4-*d*]пиримидинов [53], 3,4-диамино-1*H*-тиено[3,4-*c*]пиразол-6-карбонитрила [54] (схема 2). Следует отметить, что в литературе отсутствуют данные о поведении производных 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** в условиях аминотетраметилирования.

В продолжение исследований в области реакций циклизации 3(5)-аминопиразолов [55–57] мы

Схема 3.



решили изучить поведение арилметиленовых производных 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пирозол-4-карбонитрила в условиях реакции Манниха, а также исследовать некоторые свойства продуктов реакции.

В ходе выполнения исследований нами был модернизирован способ получения исходного соединения **1**. Для получения 5-амино-3-цианометил-1*H*-пирозол-4-карбонитрила **1** обычно используется реакция малононитрила либо его димера с гидразингидратом в этаноле или метаноле при кипячении [35, 36, 58, 59] (схема 3). Для получения димера малононитрила обычно используется двустадийный способ Миттельбаха [60], основанный на обработке малононитрила раствором KOH в этаноле с количественным образованием калиевой соли димера малононитрила **2** и ее последующим подкислением HCl до pH 4 в минимальном объеме воды (схема 3). Установлено, что вместо гидразингидрата и димера малононитрила в реакцию могут быть с успехом введены сульфат гидразиния и калиевая соль димера малононитрила **2**. При этом сокращается число стадий и потери, так как отсутствует необходимость выделения димера малононитрила в индивидуальном виде.

Оптимальным растворителем для реакции является вода, поскольку сульфат гидразиния и калиевая соль димера малононитрила **2** легко в ней растворимы, тогда как цианометилпирозол **1** в холодной воде растворим плохо. Проведение реакции в этаноле дает неудовлетворительный результат из-за низкой растворимости исходных реагентов. Калиевая соль димера малононитрила и сульфат гидразиния образуют исходные реагенты (димер малононитрила и гидразин) в условиях синтеза. В отличие от летучего и токсичного гидразингидрата, сульфат гидразиния нелетуч и существенно менее токсичен, является действующим веществом противоопухолевого препарата Сигразин (Сегидрин). Выделяющийся в ходе реакции аммиак по новому способу связывается высвобождающейся серной кислотой и остается в растворе в виде соли аммония. Таким образом, в ходе реакции не образуется летучих и токсичных побочных продуктов (схема 3). Эмпирически найдено, что оптимальными условиями для синтеза является использование минимальных объемов воды и нагревание при 90°C в течение 2 ч (табл. 1).

Строение 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пирозол-4-карбонитрила **1** подтверждено спектральными

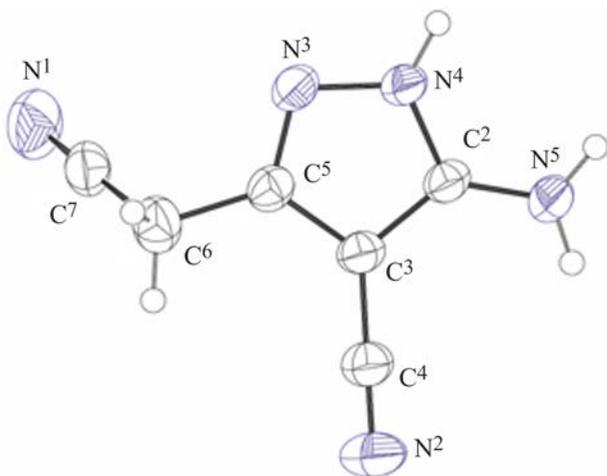
Таблица 1. Зависимость выходов 5-амино-3-цианометил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** от времени реакции^a

№ опыта	Время реакции, ч	Выход соединения 1 , %
1	0.5	44
2	1.0	62
3	1.5	65
4	2.0	77
5	3.0	70
6	4.0	62
7	5.0	67
8	6.0	64

^a Условия реакции: 1.90 г (1.462 ммоль) сульфата гидразиния и 2.50 г (1.462 ммоль) калиевой соли **2**, объем растворителя (дистиллированная вода) – 15 мл, температура реакционной смеси 90°C.

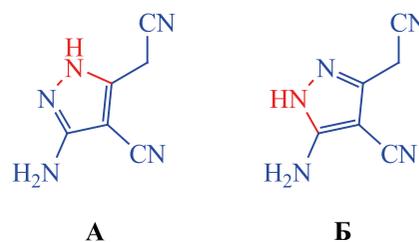
ми методами, а также впервые исследовано методом РСА (рис. 1, табл. S1–S7, см. Дополнительные материалы).

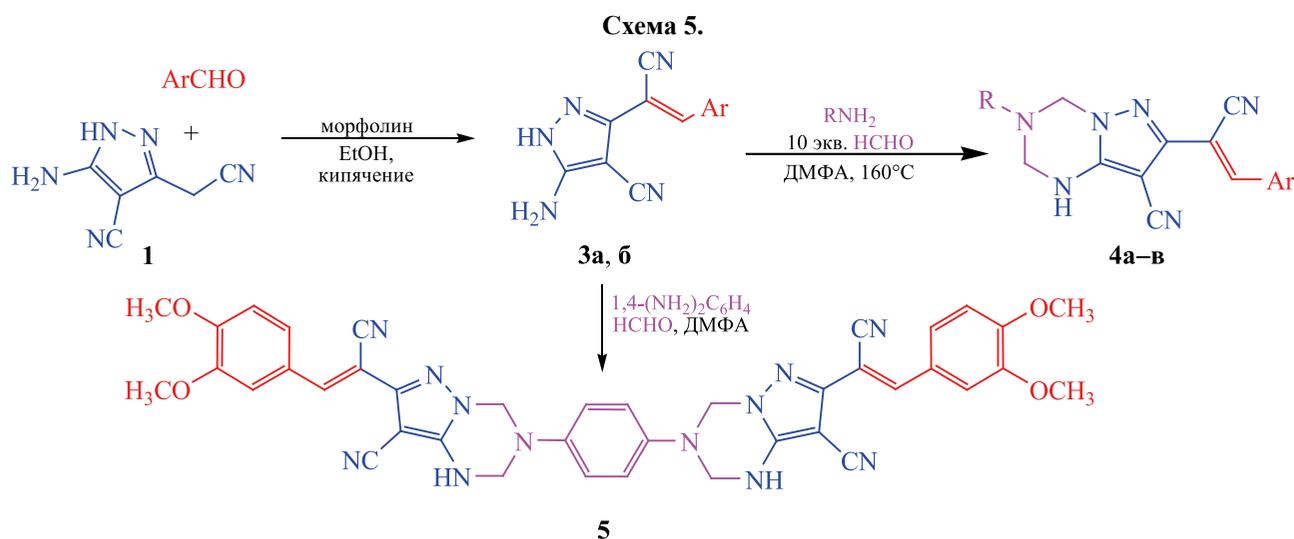
Обычно соединение **1** представляют в виде таутомерных форм **A** и **B** (схема 4). Ранее [44] нами были проведены квантово-химические расчеты с использованием гибридного функционала B3LYP с дисперсионной поправкой D3BJ в базисном наборе def2-TZVPP, которые показали, что сопоставимую вероятность существования обеих тауто-

**Рис. 1.** Общий вид молекулы 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **1** в кристалле.

мерных форм. Так, расчет без учета сольватации показал предпочтительность таутомерной формы **A** (разница в энергии с таутомером **B** составила 5.1 кДж/моль). В то же время, расчет с учетом неспецифической сольватации (растворитель – AcOH) в рамках континуумной модели СРСМ указывает на большую устойчивость 5-амино-1*H*-пиразольного таутомера **B** (разница в энергии с 3-амино-1*H*-пиразольным таутомером **A** оставляет 8.9 кДж/моль) [44]. По данным РСА, в кристалле соединение **1** представлено в таутомерной форме **B**.

Наиболее рациональным путем получения исходных арилметиленовых производных 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила **3** является взаимодействие цианометилпиразола с ароматическими альдегидами [37]. Ранее не описанные соединения **3a**, **б** получены по аналогии с методикой, представленной в работе [37]. Так, цианометилпиразол **1** реагирует с ArCHO в присутствии морфолина в кипящем EtOH с образованием 5-амино-3-(2-арил-1-циановинил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов **3a**, **б** (схема 5). Аминотетрагидропиразолирование исходных соединений **3a**, **б** под действием первичных ароматических аминов и избытка HCHO в кипящем ДМФА ведет к образованию ранее не описанных 7-(2-арил-1-циановинил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,3,5]-триазин-8-карбонитрилов **4a–в** и **5**. ДМФА оказался предпочтительным растворителем, поскольку в спиртовой среде реакция Манниха с участием соединения **3** сопровождается заметным осмолением. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C DEPTQ спектроскопии, а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) (см. Дополнительные материалы).

Схема 4.



Ar = 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**3а**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**3б**); R = Ph, Ar = 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**4а**), 4-(CH₃)₂NC₆H₄ (**4б**); R = 4-ClC₆H₄, Ar = 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃ (**4в**).

Принимая во внимание широкий спектр биологического действия производных пиразоло[1,5-а]-[1,3,5]триазина [3–5], мы решили провести первичный предикторный анализ и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединений **1**, **3а, б**, **4а–в**, **5**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, *cLogP* ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å², число акцепторов водородных связей ≤ 10, доноров ≤ 5] [61–63] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [64]. Полученные расчетные данные представлены в табл. S8 (см. Дополнительные материалы). Согласно полученным данным, значение *cLogP* для соединений **1**, **3а, б**, **4а–в**, **5** находится в диапазоне –0.88–4.61, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию [61–63]. В то же время, значение *logS* < –5.0 для соединений **4** и **5** указывает на весьма низкую их растворимость (менее 1×10^{–5} моль/л), что ограничивает биодоступность. Молекулярные массы и показатели параметра TPSA всех соединений (кроме **5**) соответствуют критериям пероральной биодоступности. Прогноз демонстрирует отсутствие риска возможных токсических эффектов только для исходного соединения **1**, для него же отмечено наивысшее значение показателя фар-

макологического потенциала соединения (drug score). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) также использовался программный пакет admetSAR [65]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности все соединения можно отнести к III категории (500 мг/кг < LD₅₀ < 5000 мг/кг). Для всех соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция и вероятная возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Для всех соединений прогнозируется полное отсутствие ингибирующего действия в отношении изофермента CYP2D6 цитохрома P450, а также неоднозначные эффекты в отношении ингибирования других изоформ P450 и возможных мутагенных эффектов в тесте Эймса. Результаты суммированы в табл. S9 (см. Дополнительные материалы).

Возможные протеиновые мишени для соединений **1**, **3а, б**, **4а–в**, **5** соединений были спрогнозированы с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [66] на базе веб-сервера GalaxyWeb [67, 68]. В табл. S10 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга для соединения **1**, **3а, б**, **4а–в**, **5** для 20 комплексов мишень-лиганд с наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия и

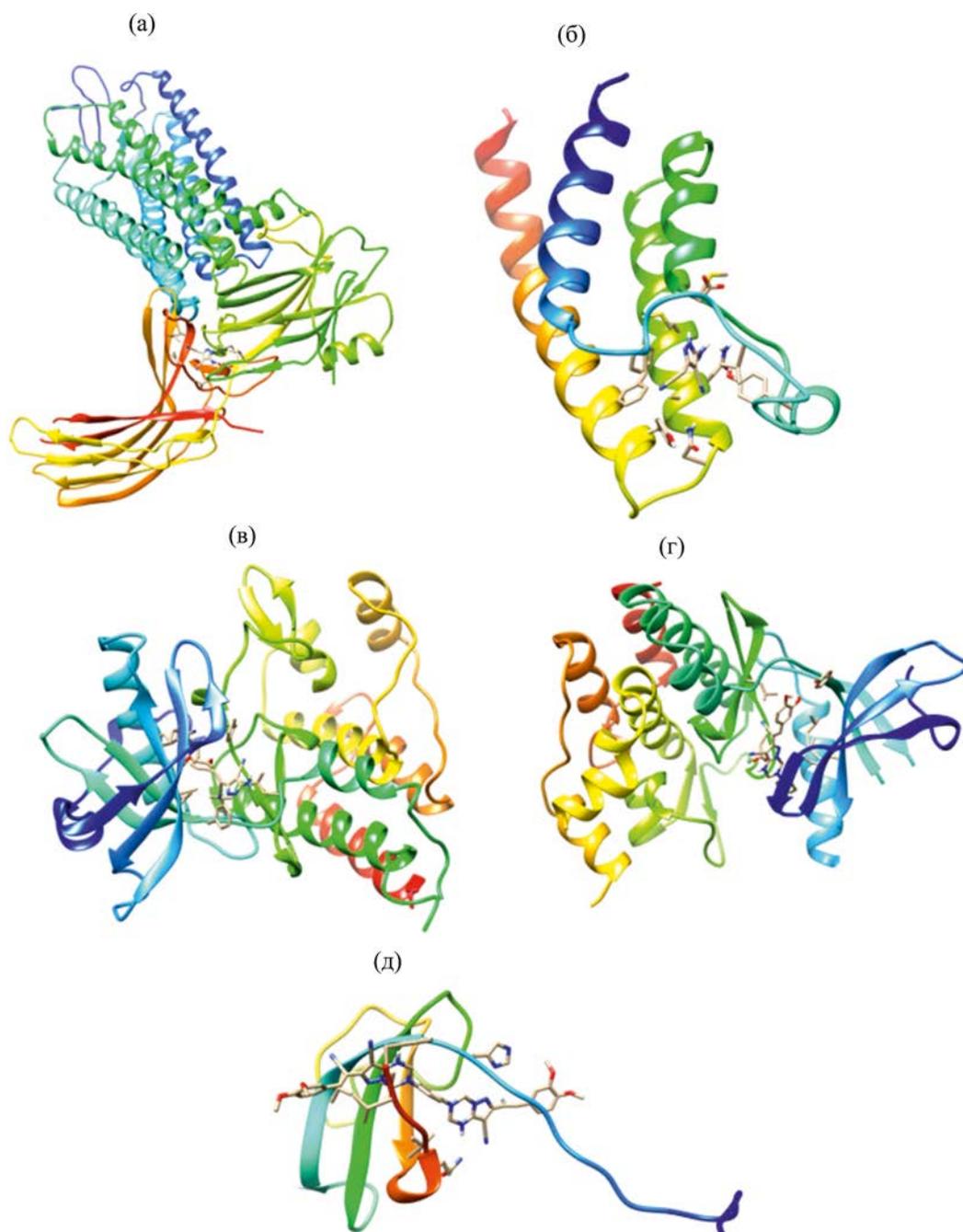


Рис. 2. Прогнозируемая структура некоторых протеин-лигандных комплексов пиразола **1** с сигнальным белком (PDB ID 4zwj_B) (а) и бромодомен-содержащим белком BRD9 (PDB ID 6v1b_B) (б), соединения **3a** с киназой VEGFR2 (PDB ID 3vo3_A) (в), соединения **4a** с Янус-киназой JAK3 (PDB ID 5tts_A) (г), соединения **5** с динактином-1 (PDB ID 2hl3_B) (д).

минимальной свободной энергией связывания ΔG_{bind} . Как можно заметить из табл. S10, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе белков-киназ и трансфераз. Минимальные значения свободной энергии связывания ΔG_{bind} для соединения **1** прогнозируется для химерного белка – активной формы человеческого родопсина, связанной с преактивированной формой мышинового зрительного арестина (PDB ID 4zwj_B, $\Delta G_{\text{bind}} = -12.618$ ккал/моль) (рис. 2а) и для цепи В бромодомен-содержащего белка BRD9 (PDB ID 6v1b_B, $\Delta G_{\text{bind}} = -11.600$ ккал/моль) (рис. 2б). Для арилметилиденовых производных **3а, б** предикторный анализ дает набор близких мишеней – Янус-киназа JAK2 (PDB ID 3fur_A), киназа VEGFR2 (PDB ID 3vo3_A), тирозинкиназа Брутона BTK (PDB ID 5p9m_A), тирозиновая протеинкиназа ITK/TSK (PDB ID 4rfm_A), Янус-киназа JAK1 (PDB ID 4k6z_A), митоген-активируемая протеинкиназа MAPK13 (PDB ID 4yno_A). На рис. 2в показан комплекс соединения **3а** с цепью А киназы VEGFR2 (PDB ID 3vo3_A, $\Delta G_{\text{bind}} = -20.308$ ккал/моль). Общей мишенью для пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинов **4а–в** является Янус-киназа JAK3 (PDB ID 5tts_A, $\Delta G_{\text{bind}} = -19.307$ до -22.206 ккал/моль). На рис. 2г представлен комплекс соединения **4а** с Янус-киназой JAK3. Наконец, 3,3'-(1,4-фенилен)бис(пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбонитрил) **5** имеет наиболее заметное сродство к субъединице I цитохром с-оксидазы (PDB ID 5z62, $\Delta G_{\text{bind}} = -30.816$ ккал/моль) и структурному белку динактину-1 (PDB ID 2h13_B, $\Delta G_{\text{bind}} = -30.565$ ккал/моль) (рис. 2д). В целом, полученные результаты указывают на перспективность исследования активности полученных соединений в отношении аутоиммунных и онкологических заболеваний. Представленная на рис. 2 трехмерная визуализация результатов молекулярного докинга реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [69, 70].

Для наиболее перспективного соединения **1** было проведено исследование антибактериального действия в отношении грамотрицательной палочки *Escherichia coli*, грамположительных кокков *Staphylococcus aureus* и грамположительной спорообразующей палочки *Bacillus pumilis*. В результате на всех чашках наблюдался сплошной рост исследуемых микроорганизмов, какая-либо задержка роста отсутствовала. Соединение **1** ни в

одной из концентраций не оказывает сколь-либо заметного действия на указанные микроорганизмы.

На базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар) для полученных соединений была изучена антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота) на культуре подсолнечника, а также росторегулирующее действие. Известно, что 2,4-Д обладает довольно высокой токсичностью для подсолнечника: доза 15–18 г/га по действующему веществу приводит к 40–60%-ному снижению урожая [71]. Для нейтрализации негативного действия пестицидов на сельхозкультуры используют антидоты гербицидов. С момента открытия антидотов гербицидов в начале 1960-х [72] и по текущий момент (обзорные работы см. [73–75]) антидоты гербицидов широко используются в агрохимической практике. Установлено, что в условиях лабораторного эксперимента соединения **4а, б** и **5** обнаруживают антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Мастер. Результаты суммированы в табл. S11 (см. Дополнительные материалы). Как можно заметить из табл. S11, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **4а** снижал отрицательное действие 2,4-Д на гипокотили проростков подсолнечника на 48–63% и на корни проростков – на 52–62%, пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин **4б** – на 31–58 и 39–54%, и соединение **5** – на 31–53 и 47–52% соответственно.

Исследование росторегулирующего действия проводили на проростках подсолнечника сорта Мастер по известной методике [76]. Обнаружено, что только соединение **4а** обнаруживает заметный ростостимулирующий эффект (прирост 25% относительно контроля для гипокотиле и корня в концентрации 10^{-5} мас%), тогда как соединения **4б** и **5** обладают слабо выраженным росторегулирующим действием (табл. S12, см. Дополнительные материалы).

Таким образом, в настоящей работе нами предложен основанный на реакции калиевой соли димера малонитрила с сульфатом гидразиния усовершенствованный метод синтеза 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила, изучено строение последнего с привлечением метода РСА. Также предложен способ получения ранее не описанных производных пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]-

триазина через аминотетилирование по Манниху продуктов конденсации синтеза 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрила с ароматическими альдегидами. Оптимизация условий и выяснение возможностей и ограничений реакции составят предмет дальнейших исследований. Методами *in silico* рассчитан ряд параметров ADMET для новых соединений, для производных пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина отмечено частичное несоответствие критериям биодоступности и риски возможных токсических эффектов. С другой стороны, результаты молекулярного докинга показывают, что полученные соединения перспективны для дальнейшего скрининга с целью поиска новых препаратов для лечения аутоиммунных и онкозаболеваний. Установлено, что в *in vitro* эксперименте на культурах *E. coli*, *S. aureus* и *B. pumilis* 5-амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил не обнаруживает противомикробного действия. Исследования агрохимического потенциала показали, что только одно соединение – 2-[3,4-диметоксифенил]-1-циановинил)-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбонитрил – обладает заметным ростостимулирующим эффектом на проростках подсолнечника, тогда как три продукта ряда пиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазина обладают выраженным антидотным действием по отношению к гербициду 2,4-Д в условиях лабораторного эксперимента на проростках подсолнечника.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см^{-1} . Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C) в растворе ДМСО- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы ДМСО. Масс-спектры (HRMS) регистрировали с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Bruker MaXis Impact, оснащенного источником электрораспылительной ионизации в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на источнике ионизации – 3.5 кВ, скорость потока газа-осушителя – 8 л/мин, давление газа-распылителя – 2 бара, температура источника

ионизации – 250 градусов, диапазон сканирования масс (m/z) – 50–1000 Да, скорость сканирования – 3 Гц. Обработку данных производили с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.1. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластине Сорбфил-А («ООО Иמיד», Краснодар), элюент – ацетон–петролейный эфир (1:1) или этилацетат–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления измеряли в капилляре на приборе ПТП и не корректировали.

Калиевая соль димера малонитрила получена по методу Миттельбаха [60] димеризацией малонитрила в присутствии КОН.

5-Амино-3-(цианометил)-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (1). Смесь 2.50 г (1.462 ммоль) калиевой соли димера малонитрила **2** [60], 1.90 г (1.462 ммоль) сульфата гидразиния и 15 мл дистиллированной воды выдерживают при 90°C в течение 2 ч при постоянном перемешивании, затем смесь охлаждали при –12°C в течение 24 ч. Кристаллы соединения **1** отфильтровывали, промывали ледяной дистиллированной водой (25 мл), и сушили при 60°C. Получали 5-амино-3-цианометил-1*H*-пиразол-4-карбонитрил в виде светло-коричневого мелкокристаллического порошка в аналитически чистом виде (ТСХ). Выход 77%, т. пл. 199–201°C (т. пл. 197–198°C [35, 59], 197°C [58]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 с, 3352 с, 3315 сл, 3238 ср, 3165 уш (N–H), 2266 сл (C≡N), 2214 с (C≡N), 1652 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.93 с (2H, CH₂), 6.50 уш. с (2H, NH₂), 12.00 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 16.4 (CH₂), 71.3 (C⁴-пиразол), 114.4 (C≡N), 117.0 (C≡N), 143.4 (C³-пиразол), 154.1 (C⁵-пиразол). Найдено, %: С 48.90; Н 3.57; N 47.53. С₆Н₅Н₅. Вычислено, %: С 48.98; Н 3.43; N 47.60. *M* 147.14.

5-Амино-3-[2-(3,4-диметоксифенил)-1-циановинил]-1*H*-пиразол-4-карбонитрил (3а). К смеси 1.00 г (0.007 моль) 5-амино-3-цианометил-1*H*-пиразол-4-карбонитрила, 1.10 г (0.007 моль) 3,4-диметоксибензальдегида, 20 мл EtOH добавляли морфолин в каталитическом количестве (0.3 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, затем охлаждали и выдерживали при 25°C в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом (25 мл) и сушили при комнат-

ной температуре. Выход 64%, ярко-желтый порошок, т. пл. 215–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3362 сл, 3327 ср, 3201 уш, ср (N–H), 2220 ср (C≡N), 2202 ср (C≡N), 1686 ср (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.80 с (3H, MeO), 3.84 с (3H, MeO), 6.67 уш. с (2H, NH₂), 7.12 д. д (1H, H⁶-Ar) 3J 8.4, 4J 3.2 Гц), 7.42 уш. д (1H, H⁵-Ar) 3J 8.4 Гц), 7.59 уш. с (1H, CH=), 7.78 д (1H, H³-Ar) 4J 3.2 Гц), 12.37 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 55.5* (OCH₃), 55.7* (OCH₃), 100.7 (=C–CN), 111.3* (CH–Ar), 111.8* (CH–Ar), 115.2 (C≡N), 116.7 (C≡N), 124.1* (CH–Ar), 125.5 (C¹-Ar), 142.9* (CH=), 145.9 (C³-пиразол), 148.7 (C–OMe), 151.4 (C–OMe), 154.9 (C⁵-пиразол). Сигнал C⁴ пиразола не наблюдается ввиду низкой интенсивности. Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 281.1042 [$M - \text{N}$]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₃N₄O₂: 281.1039, $\Delta = -1.07$ м. д.).

5-Амино-3-{2-[4-(диметиламино)фенил]-1-циановинил}-1H-пиразол-4-карбонитрил (3б) получали аналогично из 1.00 г (0,007 моль) 5-амино-3-цианометил-1H-пиразол-4-карбонитрила **1** и 1.10 г (0.007 моль) 4-(диметиламино)бензальдегида. Выход 78%, оранжевый порошок, т. пл. 243–244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3416 ср, 3325 ср, 3230 уш, с (N–H), 2212 с (C≡N), 2199 ср (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.02 с (6H, Me₂N), 6.59 уш. с (2H, NH₂), 6.80 д (2H, H³, H⁵-Ar, 3J 8.9 Гц), 7.67 с (1H, CH=), 7.75 д (2H, H², H⁶-Ar, 3J 8.9 Гц), 12.25 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 39.6* (Me₂N), 96.0 (=C–CN), 111.7* (2CH–Ar), 115.4 (C≡N), 117.5 (C≡N), 119.9 (C¹-Ar), 131.2* (2CH–Ar), 143.0* (CH=), 146.6 (C³-пиразол), 152.0 (C–NMe₂), 154.8 (C⁵ пиразол). Сигнал C⁴ пиразола не наблюдается ввиду низкой интенсивности. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 527.2416 [$2M - \text{N}_2\text{H}_2 + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₃₀H₂₇N₁₀: 527.2420, $\Delta = 0.76$ м. д.).

7-[2-(3,4-Диметоксифенил)-1-циановинил]-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]-[1,3,5]триазин-8-карбонитрил (4а). Смесь 0.40 г (0.0014 моль) 5-амино-3-(2-[3,4-диметоксифенил]-1-циановинил)-1H-пиразол-4-карбонитрила **3а**, 0.50 мл (0.014 моль) 37%-ного водного формалина, 0.14 мл (0.0015 моль) анилина (ρ 1.022 г/см³) и 7 мл ДМФА выдерживали при 160°C в течение

25 мин при постоянном перемешивании (контроль по ТСХ), затем охлаждали и выдерживали 24 ч до завершения кристаллизации. Осадок отфильтровывали и сушили при 60°C. Выход 69%, светло-желтые кристаллы. Кристаллизация из ДМФА приводит к выделению сольвата состава **4а**·ДМФА, т. пл. 202°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3203 сл, 3161 сл, 3105 сл (N–H), 2972 сл, 2941 сл, 2915 сл (C–H), 2220 ср, 2204 с (C≡N), 1657 с (C=O, ДМФА). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.72 с [3H, N(CH₃)₂, ДМФА], 2.83 с [3H, N(CH₃)₂, ДМФА], 3.79 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 4.87 уш. с (2H, NCH₂NH), 5.69 уш. с (2H, NCH₂N), 6.95–6.98 м (1H, H⁴-NPh), 7.10–7.13 м [3H, H², H⁶-NPh, H⁵, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 7.27–7.30 м (2H, H³, H⁵-NPh), 7.42 д [1H, H⁶-3,4-(MeO)₂C₆H₃, 3J 8.6 Гц], 7.60 с [1H, H² 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 7.80 с (1H, Ar–CH=), 7.94 с [1H, HC(O), ДМФА], 8.15 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 30.8* (CH₃, ДМФА), 35.8* (CH₃, ДМФА), 55.4* (OCH₃), 55.7* (OCH₃), 58.2 (NC²H₂N), 64.9 (NC⁴H₂N), 68.8 (=C–CN), 99.7 (C⁸), 111.4* [C²H 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 111.7* [C⁵H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 114.2 (C≡N), 116.6 (C≡N), 118.5* (C²H, C⁶H NPh), 122.2* (C⁴H-NPh), 124.3* [C⁶H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 125.3 [C¹, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 129.4* (C³H, C⁵H, NPh), 143.8* (Ar–CH=), 144.9 (C⁷), 146.6 (C¹-NPh), 148.7 [C³–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 150.2 [C⁴–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 151.6 (C^{8a}), 162.3* [HC(O), ДМФА]. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), m/z : 413.1721 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₃H₂₁N₆O₂: 413.1726, $\Delta = 1.21$ м. д.).

7-{2-[(4-Диметиламино)фенил]-1-циановинил}-3-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (4б) получали аналогично. Выход 71%, желтый порошок, т. пл. 224°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3273 (N–H), 2901 сл (C–H), 2208 ср, уш (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.01 с [6H, N(CH₃)₂], 4.86 уш. с (2H, NCH₂NH), 5.66 уш. с (2H, NCH₂N), 6.79 д (2H, H³, H⁵-4-Me₂NC₆H₄, 3J 8.5 Гц), 6.94–6.98 м (1H, H⁴-NPh), 7.11 д (2H, H², H⁶-NPh, 3J 8.6 Гц), 7.26–7.30 м (2H, H³, H⁵-NPh), 7.67 с (1H, Ar–CH=), 7.75 д (2H, H², H⁶-4-Me₂NC₆H₄, 3J 8.5 Гц), 8.08 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (101 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 39.6* [N(CH₃)₂], 58.2 (NC²H₂N), 64.7 (NC⁴H₂N), 68.5 (=C–CN), 94.7 (C⁸), 111.7* (C³H, C⁵H, 4-Me₂NC₆H₄), 114.5 (C≡N),

117.4 (C≡N), 118.5* (C²H, C⁶H, NPh), 119.7 (C¹, 4-Me₂NC₆H₄), 122.1* (C⁴H, NPh), 129.4* (C³H, C⁵H, NPh), 131.4* (C²H, C⁶H, 4-Me₂NC₆H₄), 143.9* (ArCH=), 145.6 (C⁷), 146.7 (C¹-NPh), 150.1 (C⁴, 4-Me₂NC₆H₄), 152.1 (C^{8a}). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 396.1935 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₃H₂₂N₇: 396.1937, Δ = 0.5 м. д.).

7-[2-(3,4-Диметоксифенил)-1-циановинил]-3-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил (4в) получали аналогично. Выделен сольват состава **4в**·ДМФА. Выход 32%, желтый порошок, т. пл. 261°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3203 сл, 3149 сл, 3103 сл (N–H), 2947 сл, 2930 сл, 2901 сл, 2883 сл (C–H), 2224 ср, 2204 с (C≡N), 1659 с (C=O ДМФА). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.72 с [3H, N(CH₃)₂, ДМФА], 2.87 с (3H, N(CH₃)₂, ДМФА), 3.79 с (3H, OCH₃), 3.83 с (3H, OCH₃), 4.87 д (2H, NCH₂NH, ³J_{CH–NH} 2.9 Гц), 5.69 уш. с (2H, NCH₂N), 7.10 д [1H, H⁵, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, ³J 8.6 Гц], 7.15 д (2H, H², H⁶, 4-ClC₆H₄, ³J 9.1 Гц), 7.33 д (2H, H³, H⁵, 4-ClC₆H₄, ³J 9.1 Гц), 7.42 д. д [1H, H⁶, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, ³J 8.6, ⁴J 2.0 Гц], 7.60 д [1H, H⁵, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, ²J 2.0 Гц], 7.79 с (1H, Ar–CH=), 7.94 с [1H, HC(O), ДМФА], 8.16 уш. т (1H, NH, ³J_{CH–NH} 2.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 30.8* (CH₃, ДМФА), 35.8* (CH₃, ДМФА), 55.5* (OCH₃), 55.8* (OCH₃), 58.2 (NC²H₂N), 64.9 (NC⁴H₂N), 69.0 (=C–CN), 99.7 (C⁸), 111.4* [C²H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 111.8* [C⁵H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 114.2 (C≡N), 116.6 (C≡N), 120.2* (C²H, C⁶H, NAr), 124.4* [C⁶H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 125.3 [C¹, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 126.1 (C–Cl), 129.2* (C³H, C⁵H, NAr), 143.9* (ArCH=), 145.0 (C⁷), 145.5 (C¹, NAr), 148.7 [C³–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 150.2 [C⁴–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 151.6 (C^{8a}), 162.4* [HC(O), ДМФА]. Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 447.1337 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₂₃H₂₀ClN₆O₂: 447.1336, Δ = –0.22 м. д.).

3,3'-(1,4-Фенилен)бис{7-[2-(3,4-диметоксифенил)-1-циановинил]-1,2,3,4-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-карбонитрил} (5). Смесь 0.80 г (0.0028 моль) соединения **3а**, 0.80 мл (0.022 моль) 37%-ного водного HCHO, 0.16 г (0.0015 моль) *para*-фенилендиамина и 11 мл ДМФА выдерживали при 160°C в течение 35 мин при постоянном перемешивании (контроль по ТСХ), затем охлаждали до 25°C. Через 24 ч оса-

док отфильтровывали и сушили при 60°C. Выход 47%, светло-зеленый порошок, т. пл. 232°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3333 уш, сл (N–H), 2937 сл, 2839 сл (C–H), 2214 уш, с (4 C≡N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.80 с (6H, OCH₃), 3.84 с (6H, OCH₃), 4.92 уш. с (4H, NCH₂NH), 5.69 уш. с (4H, NCH₂N), 7.11–7.18 м (3H, H–Ar), 7.45–7.52 м (2H, H–Ar), 7.60–7.63 м (3H, H–Ar), 7.79–7.88 м (4H, наложение сигналов 2H_{Ar} и 2H_{Ar–CH=}), 8.31 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 55.5* (OCH₃), 55.8* (OCH₃), 57.6 (NC²H₂N), 63.2 (NC⁴H₂N), 69.3 (=C–CN), 99.6 (C⁸), 111.4* [C²H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 111.8* [C⁵H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 111.9* (CH, NC₆H₄N), 114.0 (C≡N), 116.6 (C≡N), 124.4* [C⁶H, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 125.3 [C¹, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 144.0* (ArCH=), 144.9 (C⁷), 148.68 [C³–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 148.74 (C¹, NC₆H₄N), 149.7 [C⁴–OMe, 3,4-(MeO)₂C₆H₃], 151.6 (C^{8a}). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 747.2910 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₀H₃₅N₁₂O₄: 747.2904, Δ = –0.8 м. д.).

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла соединения **1** (C₆H₅N₅) получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 566.15 К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [77] и ShelXD [78], и уточнена с помощью пакета SHELXL [79]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по *F*². Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки кристалла соединения **1**: размер, мм: 0.421 × 0.288 × 0.13; кристаллическая система моноклинная, пространственная группа *P*2₁/*n* (14), *M* 147.15 г/моль; параметры ячейки: *a* 4.1443(2) Å, *b* 14.0147(7) Å, *c* 12.1263(6) Å, β 98.463(5)°, *V* 696.64(6) Å³, *Z* 4, *T* 566.15 К, μ(CuK_α) 0.808 мм⁻¹, *d*_{выч} 1.403 г/см³, *F*(000) 304.0; область углов съемки θ 9.706–152.686°; интервалы индексов отражений: –5 ≤ *h* ≤ 5, –17 ≤ *k* ≤ 13, –15 ≤ *l* ≤ 15; число измеренных отражений – 10339, число независимых отражений – 1466 [*R*_{int} 0.0254, *R*_{sigma} 0.0108], число уточняемых параметров – 113; *R*-фактор [*I* ≥ 2σ(*I*): *R*₁ 0.0462, *wR*₂ 0.1275; *R*-факторы по всем отражениям: *R*₁ 0.0469, *wR*₂ 0.1284; *GOOF* по *F*² 1.089; Δρ_{max} и Δρ_{min} 0.23 и –0.16 е/Å³. Результаты PCA соединения **1** депонированы в

Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2255572).

Антибактериальная активность. Для наиболее перспективного соединения **1** было проведено исследование антибактериального действия в отношении грамотрицательной палочки *Escherichia coli*, грамположительных кокков *Staphylococcus aureus* и грамположительной спорообразующей палочки *Bacillus pumilis*. Чистая культура каждого микроорганизма высевалась на скошенный агар и инкубировалась сутки в термостате при температуре 28–32°C в течение 24 ч. В качестве субстрата использовали плотную питательную среду (МПА). Среду разливали на стерильные чашки Петри объемом 25 мл. Для посева на чашки производился смыв культур со скошенного агара стерильной водой объемом 5 мл. На чашки Петри засеивали 0.1 мл бактериальной суспензии, затем при помощи штампа-пробойника в МПА делали лунки на расстоянии 1.5 см от стенок чашки Петри. В каждую лунку заливали по 0.1 мл водного раствора пиразола **1** в концентрациях 1×10^{-2} , 1×10^{-3} , 1×10^{-4} и 1×10^{-5} моль/л. После этого чашки инкубировали в термостате 20–24 ч при 28–32°C. Эксперимент производился в трехкратной повторности. В результате на всех чашках наблюдался сплошной рост исследуемых микроорганизмов, какая-либо задержка роста отсутствовала.

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

вали 2 ч в воде. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 20 штук семян. Антидотный эффект (%) определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид». Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента при *P* 0.95.

Определение росторегулирующей активности соединений 4а, б и 5. Семена подсолнечника сорта Мастер замачивали в течение 1 ч в суспензии соответствующего соединения **4а, б и 5** в четырех концентрациях (10^{-2} – 10^{-5} мас%). Семена контрольного варианта замачивали в дистиллированной воде. Через 1 ч семена равномерно раскладывали на полосы фильтровальной бумаги, сворачивали в рулоны и ставили в стаканы с водой, затем в термостат при 28°C. Через 3 сут измеряли длину стебля и корня. Ростостимулирующую активность определяли по увеличению длины стебля и корня семян, обработанных раствором исследуемого вещества в сравнении с контролем. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 50 штук семян. Результаты измерений подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента при *P* 0.95.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда (проект № МФИ-20.1-26/20, заявка № МФИ-20.1/45), а также Северо-Кавказского федерального университета в рамках программы стратегического академического лидерства ПРИОРИТЕТ-2030 (проект «Синтез и антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов», В.Д. Стрелков, И.В. Аксенова).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060069 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kobe J., Robins R. K., O'Brien D.E. // J. Heterocycl. Chem. 1974. Vol. 11. N 2. P. 199. doi 10.1002/jhet.5570110217
- Kobe J., O'Brien D.E., Robins R.K., Novinson T. // J. Heterocycl. Chem. 1974. Vol. 11. N 6. P. 991. doi 10.1002/jhet.5570110625
- Dolzhenko A., Dolzhenko A., Chui W.-K. // Heterocycles. 2008. Vol. 75. N 7. P. 1575. doi 10.3987/REV-08-629
- Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
- Alizadeh S.R., Ebrahimzadeh M.A. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 223. Paper N 113537. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113537
- Sun L., Bera H., Chui W.-K. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 65. P. 1. doi 10.1016/j.ejmech.2013.03.063
- Sun L., Li J., Bera H., Dolzhenko A.V., Chiu G.N.C., Chui W.-K. // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 70. P. 400. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.022
- Bera H., Lee M.H., Sun L., Dolzhenko A.V., Chui W.-K. // Bioorg. Chem. 2013. Vol. 50. P. 34. doi 10.1016/j.bioorg.2013.07.004
- Nie Z., Perretta C., Erickson P., Margosiak S., Almasy R., Lu J., Averill A., Yager K.M., Chu S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17. N 15. P. 4191. doi 10.1016/j.bmcl.2007.05.041
- Nie Z., Perretta C., Erickson P., Margosiak S., Lu J., Averill A., Almasy R., Chu, S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. N 2. P. 619. doi 10.1016/j.bmcl.2007.11.074
- El Hage K., Piquemal J.-P., Oumata N., Meijer L., Galons H., Gresh N. // ACS Omega. 2017. Vol. 2. N 7. P. 3467. doi 10.1021/acsomega.7b00471
- Laufer R., Li S.-W., Liu Y., Ng G., Lang Y., Feher M., Brox R., Beletskaya I., Hodgson R., Mao G., Plotnikova O., Awrey D.E., Mason J.M., Wei X., Chi-Chia Lin D., Che Y., Kiarash R., Madeira B., Fletcher G.C., Mak T.W., Bray M.R., Pauls H.W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. N 15. P. 3562. doi 10.1016/j.bmcl.2016.06.021
- Smolnikov S.A., Gorgopina E.V., Lezhnyova V.R., Ong G.E.-T., Chui W.-K., Dolzhenko A.V. // Molbank. 2017. Vol. 2017. N 4. Paper M970. doi 10.3390/M970
- Popowycz F., Fournet G., Schneider C., Bettayeb K., Ferandin Y., Lamigeon C., Tirado O.M., Mateo-Lozano S., Notario V., Colas P., Bernard P., Meijer L., Joseph B. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52. N 3. P. 655. doi 10.1021/jm801340z
- Oudah K.H., Najm M.A.A., Samir N., Serya R.A.T., Abouzid K.A.M. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 92. Paper N 103239. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103239
- Kawanishi E., Tanaka Y., Matsumura T., Kado Y., Taniuchi H. Pat. WO 2013027794 (2013); Chem. Abstr. 2013. Vol. 158. N 349780.
- Raboisson P., Schultz D., Muller C., Reimund J.M., Pinna G., Mathieu R., Bernard P., Do Q.T., Desjarlais R.L., Justiano H., Lugnier C., Bourguignon J.J. // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. N 4. P. 816. doi 10.1016/j.ejmech.2007.05.016
- Nishimura M., Yamaoka K., Naito S., Nakagawa T. // Biol. Pharm. Bull. 1997. Vol. 20. N 12. P. 1285. doi 10.1248/bpb.20.1285
- Naito S., Nishimura M., Jin Y. // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1999. Vol. 24. N 3. P. 279. doi 10.1007/BF03190032
- Naito S., Nishimura M., Nogawa H. // J. Pharm. Pharmacol. 1999. Vol. 51. N 3. P. 347. doi 10.1211/0022357991772358
- Naito S., Nishimura M. // Xenobiotica. 2000. Vol. 30. N 1. P. 103. doi 10.1080/004982500237866
- Naito S., Nishimura M., Tamao Y. // J. Pharm. Pharmacol. 2000. Vol. 52. N 2. P. 173. doi 10.1211/0022357001773823
- He L., Gilligan P.J., Zaczek R., Fitzgerald L.W., McElroy J., Shen H.S., Saye J.A., Kalin N.H., Shelton S., Christ D., Trainor G., Hartig P. // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 3. P. 449. doi 10.1021/jm9904351
- Gilligan P.J., Folmer B.K., Hartz R.A., Koch S., Nanda K.K., Andreuski S., Fitzgerald L., Miller K.,

- Marshall W.J. // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11. N 18. P. 4093. doi 10.1016/s0968-0896(03)00398-5
25. Nielsen D.M., Carey G.J., Gold L.H. // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 499. N 1-2. P. 135. doi 10.1016/j.ejphar.2004.07.091
 26. Gilligan P.J., He L., Clarke T., Tivitmahaisoon P., Lelas S., Li Y.W., Heman K., Fitzgerald L., Miller K., Zhang G., Marshall A., Krause C., McElroy J., Ward K., Shen H., Wong H., Grossman S., Nemeth G., Zaczek R., Arneric S.P., Hartig P., Robertson D., Trainor G. // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. N 9. P. 3073. doi 10.1021/jm9000242
 27. Gilligan P.J., Clarke T., He L., Lelas S., Li Y.W., Heman K., Fitzgerald L., Miller K., Zhang G., Marshall A., Krause C., McElroy J.F., Ward K., Zeller K., Wong H., Bai S., Saye J., Grossman S., Zaczek R., Arneric S.P., Hartig P., Robertson D., Trainor G. // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. N 9. P. 3084. doi 10.1021/jm900025h
 28. Saito T., Obitsu T., Minamoto C., Sugiura T., Matsu-mura N., Ueno S., Kishi A., Katsumata S., Nakai H., Toda M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. N 20. P. 5955. doi 10.1016/j.bmc.2011.08.055
 29. Popowycz F., Schneider C., Debonis S., Skoufias D.A., Kozielski F., Galmarini C.M., Joseph B. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 9. P. 3471. doi 10.1016/j.bmc.2009.03.007
 30. Wagner J.D., Zhang L., Kavanagh K., Ward G.M., Chin J.E., Hadcock J.R., Auerbach B.J., Harwood H.J., Jr. // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 2010. Vol. 335. N 1. P. 103. doi 10.1124/jpet.110.168187
 31. Hadcock J.R., Carpino P.A., Iredale P.A., Dow R.L., Gautreau D., Thiede L., Kelly-Sullivan D., Lizano J.S., Liu X., Van Deusen J., Ward K.M., O'Connor R.E., Black S.C., Griffith D.A., Scott D.O. // *BMC Pharmacol.* 2010. Vol. 10. P. 9. doi 10.1186/1471-2210-10-9
 32. Hutterer C., Eickhoff J., Milbradt J., Korn K., Zeitträger I., Bahsi H., Wagner S., Zischinsky G., Wolf A., Degenhart C., Unger A., Baumann M., Klebl B., Marschall M. // *Antimicrob Agents Chemother.* 2015. Vol. 59. N 4. P. 2062. doi 10.1128/AAC.04534-14
 33. Vishwakarma J.N., Mofizuddin M., Ila H., Junjappa H. // *J. Heterocycl. Chem.* 1988. Vol. 25. N 5. P. 1387. doi 10.1002/jhet.5570250523
 34. Dutta M.C., Chanda K., Helissey P., Vishwakarma J.N. // *J. Heterocycl. Chem.* 2005. Vol. 42. N 5. P. 975. doi 10.1002/jhet.5570420535
 35. Taylor E.C., Hartke K.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1959. Vol. 81. N 10. P. 2452. doi 10.1021/ja01519a044
 36. Доценко В.В., Кривокольско С.Г., Семенова А.М. // *XГС.* 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2018. Vol. 54. N. 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
 37. Elghandour A.H.H., Elmoghayar M.R.H., Ramiz M.M.M. // *J. Prakt. Chem.* 1988. Vol. 330. N 4. P. 657. doi 10.1002/prac.19883300424
 38. Naik N.S., Shastri L.A., Shastri S.L., Chougala B.M., Shaikh F., Madar J.M., Kulkarni R.C., Dodamani S., Jalalpure S., Joshi S.D., Sunagar V. // *ChemistrySelect.* 2019. Vol. 4. N 1. P. 285. doi 10.1002/slct.201802927
 39. Abdelmoniem A.M., Ghozlan S.A., Abdelmoniem D.M., Elwahy A.H., Abdelhamid I.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55. N 12. P. 2792. doi 10.1002/jhet.3346
 40. Metwally N.H., Abdallah M.A., Almagbrook S.A. // *J. Heterocycl. Chem.* 2017. Vol. 54. N 1. P. 347. doi 10.1002/jhet.2590
 41. Hassan M.I., Hassane A.M.A. // *Egypt. J. Chem.* 2019. Vol. 62. Pt 1. P. 103. doi 10.21608/EJCHEM.2019.14725.1907
 42. Golubev P., Karpova E.A., Pankova A.S., Sorokina M., Kuznetsov M.A. // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 22. P. 11268. doi 10.1021/acs.joc.6b02217
 43. Metwally N.H., Mohamed M.S., Deeb E.A. // *Res. Chem. Intermed.* 2021. Vol. 47. N 12. P. 5027. doi 10.1007/s11164-021-04564-x
 44. Семенова А.М., Гаджихмедова Я.Р., Беспалов А.В., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. № 3. С. 415; Semenova A.M., Gadziakhmedova Y.R., Bepalov A.V., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 3. P. 367. doi 10.1134/S1070363222030057
 45. El-Qaliei M.I., Mousa S.A., Nasr H.M., Ishak E.A. // *Egypt. J. Chem.* 2022. Vol. 65. N 11. P. 331. doi 10.21608/EJCHEM.2022.124950.5560
 46. Wichmann J., Woltering T.J. Pat. WO 2005040171 (2005).
 47. Cohen C. Pat. DE 2900288 (1979). Germany // *C. A.* 1979. Vol. 91. 157770.
 48. Elkholy A., Al-Qalaf F., Elnagdi M.H. // *Arkivoc.* 2008. Vol. xiv. P. 124. doi 10.3998/ark.5550190.0009.e14
 49. Kankanala J., Marchand C., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang Z. // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. N 6. P. 2734. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
 50. Metwally N.H., Deeb E.A. // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 13. P. 1614. doi 10.1080/00397911.2018.1457162
 51. Ragab E.A., Metwally N.H., Mohamed M.S. // *Synth. Commun.* 2017. Vol. 47. N 2. P. 148. doi 10.1080/00397911.2016.1257722
 52. Bulychev Y.N., Korbukh I.A., Preobrazhenskaya M.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1981. Vol. 17. N 4. P. 392. doi 10.1007/BF00503346

53. *Elnagdi M.H., El-Moghayar M.R., Fleita D.H., Hafez E.A., Fahmy S.M.* // *J. Org. Chem.* 1976. Vol. 41. N 24. P. 3781. doi 10.1021/jo00886a002
54. *Elnagdi M.H., Erian A.W.* // *Lieb. Ann. Chem.* 1990. Vol. 1990. N 12. P. 1215. doi 10.1002/jlac.1990199001219
55. *Kolosov M.A., Beloborodov D.A., Orlov V.D., Dotsenko V.V.* // *New J. Chem.* 2016. Vol. 40. N 9. P. 7573. doi 10.1039/c6nj00336b
56. *Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 1. С. 25; *Semenova A.M., Oganesyanyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Ntreba E.E.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043
57. *Ledenyova I.V., Didenko V.V., Dotsenko V.V., Shikhaliev K.S.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. N 6. P. 1239. doi 10.1016/j.tetlet.2014.01.010
58. *Sato T.* // *J. Org. Chem.* 1959. Vol. 24. N 7. P. 963. doi 10.1021/jo01089a019
59. *Carboni R.A., Coffman D.D., Howard E.G.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. Vol. 80. N 11. P. 2838. doi 10.1021/ja01544a061
60. *Mittelbach M.* // *Monatsh. Chem.* 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/BF00798796
61. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
62. *Lipinski C.A.* // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
63. *Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.* // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
64. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
65. *Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
66. *Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C.* // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
67. *GalaxyWEB.* A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
68. *Ko J., Park H., Heo L., Seok C.* // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
69. *Petersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E.* // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
70. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
71. *Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В., Дмитриева И.Г.* Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника. Краснодар: Просвещение-Юг, 2014. С. 6.
72. *Hoffmann O.L.* // *Weeds.* 1962. Vol. 10. N 4. P. 322. doi 10.2307/4040837
73. *Davies J., Caseley J.C.* // *Pesticide Sci.* 1999. Vol. 55. N 11. P. 1043. doi 10.1002/(SICI)1096-9063(199911)55:11<1043::AID-PS60>3.0.CO;2-L
74. *Abu-Qare A.W., Duncan H.J.* // *Chemosphere.* 2002. Vol. 48. N 9. P. 965. doi 10.1016/S0045-6535(02)00185-6
75. *Jia L., Jin X.Y., Zhao L.X., Fu Y., Ye F.* // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 18. P. 5499. doi 10.1021/acs.jafc.2c01565
76. *Шаповалов А.А., Жирмунская Н.М., Зубкова Н.Ф., Овсянникова Т.В., Грузинская Н.А.* Методические рекомендации по проведению лабораторных испытаний синтетических регуляторов роста растений. Черкассы: НИИТЭХИМ, 1990.
77. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // *J. Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
78. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
79. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

7-(2-Aryl-1-cyanovinyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazolo- [1,5-*a*][1,3,5]triazine-8-carbonitriles: Synthesis and Biological Activity

S. F. Stepanova^a, A. M. Semenova^a, V. V. Dotsenko^{a,b,*}, V. D. Strelkov^{a,b}, A. Z. Temerdashev^a,
O. A. Gasyuk^a, N. N. Volchenko^a, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received April 19, 2023; revised May 22, 2023; accepted May 23, 2023

A new method was proposed for the preparation of 5-amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile by reacting the potassium salt of malononitrile dimer with hydrazinium sulfate. The reaction of 5-amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile with aromatic aldehydes in the presence of catalytic amounts of morpholine leads to the formation of Knoevenagel condensation products. Aminomethylation of the resulting (*Z*)-5-amino-3-(2-aryl-1-cyanovinyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitriles with primary aromatic amines and excess aqueous HCHO in refluxing DMF leads to the formation of 7-(2-aryl-1-cyanovinyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine-8-carbonitriles. Bioavailability parameters were studied *in silico*, and possible protein targets were predicted by protein-ligand docking. In an *in vitro* experiment on cultures of *E. coli*, *S. aureus* and *B. pumilis*, 5-amino-3-(cyanomethyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile does not show any noticeable antibacterial effect. At the same time, three compounds of the pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazine series showed a pronounced antidote effect against the herbicide 2,4-D on sunflower seedlings in a laboratory experiment, for one compound a noticeable growth-stimulating effect was noted.

Keywords: 5-amino-3-cyanomethyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile, Mannich reaction, pyrazolo[1,5-*a*][1,3,5]-triazines, antidote activity, growth-promoting effect

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА СОЛЕЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ С ПИРИДИНОМ, СОДЕРЖАЩИМ ТЕТРАЦИАНОБУТАДИЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2023 г. С. С. Чунихин¹, О. В. Ершов^{1,*}

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

Поступило в редакцию 19 марта 2023 г.

После доработки 10 мая 2023 г.

Принято к печати 11 мая 2023 г.

Разработан способ получения шести новых солей на основе циклических аминов и пиридином, содержащим тетрацианобутадиеновый фрагмент, – 2-(дицианометилиден)-5-метил-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилом, выступающим в качестве органического аниона. Были охарактеризованы корреляции между параметрами твердофазного испускания синтезированных соединений и строением входящего в состав катиона.

Ключевые слова: нитрилы, полицианосоединения, пиридин, флуоресценция

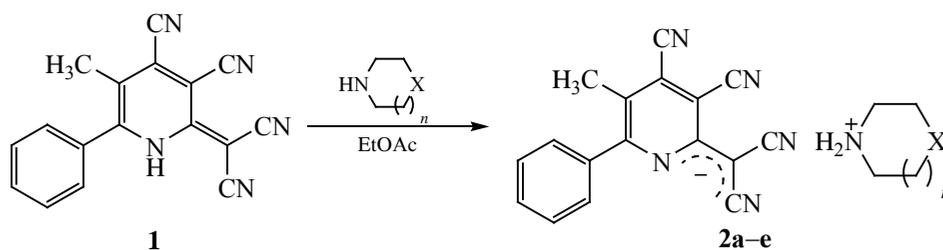
DOI: 10.31857/S0044460X23060070, **EDN:** FLDXQN

В настоящее время циклические амины находят широкое применение в различных областях современной науки. Так производные пирролидина, пиперидина и азепана, отличающиеся размером цикла, используются для создания ионных жидкостей [1–5], а также солей, которые находят применение в качестве агентов, обладающих антибактериальной [6] и антиоксидантной активностью [7, 8], сенсбилизаторов для ячеек Гретцеля [9], электролитов в составе литиевых батарей [10] и суперконденсаторов [11, 12]. Шестичленные амины, содержащие дополнительный гетероатом, такие как морфолин, тиоморфолин и пиперазин используются также при создании ионных жидкостей [13, 14, 15], нелинейно-оптических материалов [16], агентов для визуализации тканей миокарда [17], а также при фотодинамической терапии раковых клеток [18]. Циклические амины часто применяются в качестве реагента или катализатора [19–21]. В связи с активными темпами их использования в различных сферах разработка

методов их идентификации является актуальным направлением исследования. В настоящее время известны подходы, на основе электрохимического определения пиперидина с использованием материалов на основе наностержней из оксида цинка [22, 23] или полимеров 3,4-этилендиокситиофена и стиролсульфоната [24]. Для определения морфолина используют электрохимический подход, с применением графеновых нанотрубок [25], или угольных электродов, созданных методом трафаретной печати [26, 27].

Ранее нами предложен способ получения пиридинов, содержащих тетрацианобутадиеновый фрагмент (4-CN-TCPy), – 2-(дицианометилиден)-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов [28]. Было показано, что соответствующее 6-фенил-5-метилпроизводное TCPy легко образует соли с этиламинами [29] и металлами IA группы [30], при этом их твердотельная фотолуминесценция напрямую зависит от катиона. На основе получен данных был предложен способ идентифи-

Схема 1.



X = CH₂, n = 0 (**a**), 1 (**б**), 2 (**в**); X = O, n = 1 (**г**); X = S, n = 1 (**д**); X = NH, n = 1 (**е**).

кации паров этиламинов с помощью специальных тест-трубок [29]. В связи с этим в настоящем исследовании были изучены возможности спектрофлуориметрического определения циклических аминов при помощи анализа твердофазной флуоресценции солей соответствующих аминов, содержащих ТСРу в качестве органического аниона.

Реакцию 2-(дидианометилен)-5-метил-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **1** [28] с циклическими аминами проводили при комнатной температуре в среде этилацетата в течение

1–5 мин. Выход целевых соединений **2а–е** составил 84–96% (схема 1).

Полученные соли **2а–е** представляют собой окрашенные кристаллические вещества, обладающие твердофазной флуоресценцией (табл. 1). Спектры флуоресценции соединений **2** были зарегистрированы в порошке при комнатной температуре. Было обнаружено, что в ряду солей, содержащих циклические амины в качестве катиона **2а–в**, увеличение размера цикла приводит к закономерному гипсохромному смещению максимумов ис-

Таблица 1. Данные по твердофазной флуоресценции соединений **2а–е**

Соединение	Катион	$\lambda_{\text{em}}^{\text{a}}$, нм	Интенсивность, у.е.
2а		607	45
2б		601	41
2в		597	38
2г		613	12
2д		585	24
2е		538	254

^a Максимум испускания твердофазной флуоресценции.

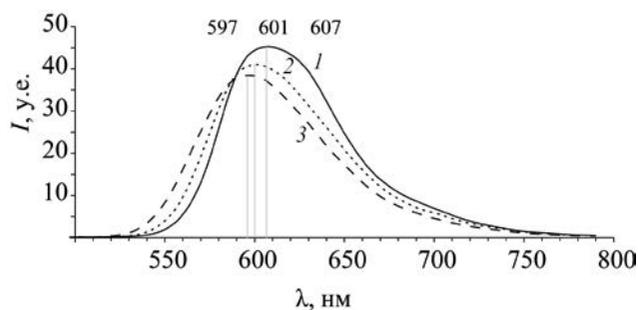


Рис. 1. Спектры твердофазной флуоресценции соединений **2а–в** (1–3).

пускания (на 6 и 4 нм), сопровождающимся слабо выраженным гипохромным эффектом (табл. 1, рис. 1). Наряду с этим было обнаружено, что внедрение гетероатома в структуру катиона может приводить к значительным изменениям в расположении максимумов испускания, а также интенсивности флуоресценции солей. Так, для солей **2г–е**, содержащих в качестве катиона морфолин, тиоморфолин и пиперазин, максимумы испускания равны 613, 585 и 538 нм соответственно (табл. 1, рис. 2). Таким образом, относительно испускания соли морфолина **2г** флуоресценция производных **2д** и **2е** смещена гипохромно на 28 и 75 нм соответственно.

Анализ спектров испускания соединений **2а–е** также показал, что отличительной особенностью обладает соединение **2е**, для которого характерен мощный гиперхромный эффект. Так, интенсивность флуоресценции пиперазинового производного составляет 254 у. е., в то время как для солей **2а–д** этот показатель варьируется в диапазоне 12–45 у. е. (табл. 1, рис. 3).

Таким образом, в настоящей работе был представлен синтез шести солей с такими циклическими аминами как пирролидин, пиперидин, азепан, морфолин, тиоморфолин и пиперазин, содержащими 2-(дицианометилен)-5-метил-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил в качестве органического аниона. Было обнаружено, что синтезированные соли представляют собой кристаллические вещества, характеризующиеся индивидуальными параметрами твердофазной флуоресценции. Благодаря этому соответствующие амины можно определять спектрофлуоримет-

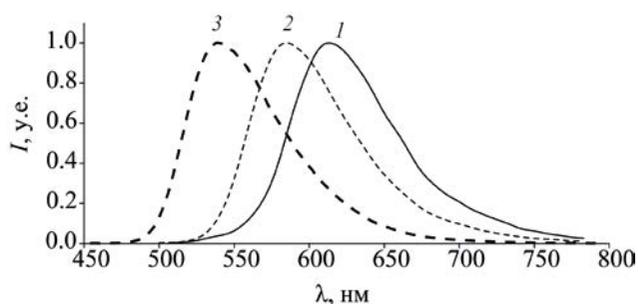


Рис. 2. Нормализованные спектры твердофазной флуоресценции соединений **2г–е** (1–3).

трически, зная параметры испускания синтезированных на их основе солей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАТЬ

ИК спектры снимали в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-2201. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота – 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C), растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP2020 (энергия ионизирующих электронов – 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе FlashEA 1112 СНН. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (проявление с помощью УФ облучения, парами иода, термическим разложением). Температуры плавления веществ

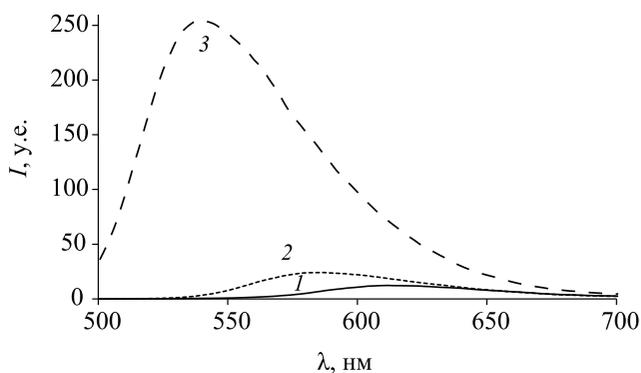


Рис. 3. Спектры твердофазной флуоресценции соединений **2г–е** (1–3).

определены на приборе OptiMelt MPA100. Спектры флуоресценции зарегистрированы на приборе Agilent Cary Eclipse.

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид пирролидиния (2а). 1 г (3.54 ммоль) 2-(дицианометилиден)-5-метил-6-фенил-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **1** растворяли в 5 мл этилацетата, после чего добавляли 0.254 г (3.54 ммоль) пирролидина. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 5 мин, после чего образовавшийся осадок отфильтровывали. Осадок промывали холодным этилацетатом и сушили в эксикаторе. Выход 1.10 г (88%), т. пл. 212–213°C (разл.), красные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2280, 2215, 2157, 1729, 1556. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.79–1.87 м (4H, CH_2 , пиррол), 2.26 с (3H, CH_3), 3.06–3.12 м (4H, CH_2 , пиррол), 7.43–7.54 м (5H, Ph), 8.41 уш. с (2H, NH_2^+). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M – пирролидин] $^+$. Найдено, %: C 70.77; H 5.66; N 23.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 70.68; H 5.65; N 23.56.

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

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид пиперидиния (2б). Выход 1.21 г (93%), т. пл. 201–202°C (разл.), красные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2285, 2218, 2160, 1725, 1554. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.55 к (2H, CH_2 , пирролидин, J 5.8 Гц), 1.64 квинтет (4H, CH_2 , пирролидин, J 5.6 Гц), 2.26 с (3H, CH_3), 2.97–3.04 м (4H, CH_2 , пирролидин), 7.44–7.54 м (5H, Ph), 8.20 уш. с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 17.6, 21.5, 22.2, 40.6, 43.7, 91.9, 114.9, 115.3, 121.2, 125.8, 128.0, 128.7, 129.0, 158.6, 161.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M – пиперидин] $^+$. Найдено, %: C 71.13; H 6.24; N 22.62. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 71.20; H 6.23; N 22.60.

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид азепания (2в). Выход 1.22 г (90%), т. пл. 203–204°C (разл.), оранжевые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2217, 2193, 2159, 1728, 1555. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.55–1.63 м (4H, CH_2 , азепан), 1.69–1.78 м (4H, CH_2 , азепан), 2.26 с (3H, CH_3), 3.04–3.11 м (4H, CH_2 азепан), 7.44–7.55 м (5H, Ph), 8.37 с (2H, NH_2^+). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M –

азепан] $^+$. Найдено, %: C 71.85; H 6.29; N 21.86. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6$. Вычислено, %: C 71.78; H 6.27; N 21.88.

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид морфолина (2г). Выход 1.21 г (93%), т. пл. 190–191°C (разл.), красные кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2223, 2189, 2159, 1646, 1561. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, CH_3), 3.08–3.13 м (4H, CH_2 , морфолин), 3.72–3.78 м (4H, CH_2 , морфолин), 7.45–7.54 м (5H, Ph), 8.65 уш. с (2H, NH_2^+). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M – морфолин] $^+$. Найдено, %: C 67.73; H 5.41; N 22.57. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: C 67.65; H 5.40; N 22.59.

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид тиоморфолина (2д). Выход 1.15 г (84%), т. пл. 234–235°C (разл.), оранжевые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3246, 2216, 2190, 2142, 1646, 1552. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, CH_3), 2.79–2.85 м (4H, CH_2 , тиоморфолин), 3.26–3.31 м (4H, CH_2 , тиоморфолин), 7.45–7.54 м (5H, Ph), 8.54 с (2H, NH_2^+). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M – тиоморфолин] $^+$. Найдено, %: C 64.93; H 5.19; N 21.63. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 64.99; H 5.20; N 21.59.

2-(Дицианометилиден)-5-метил-3,4-дициано-6-фенил-2H-пиридин-1-ид пиперазина (2е). Выход 1.25 г (96%), т. пл. 279–280°C (разл.), желтые кристаллы. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2217, 2193, 2159, 1728, 1553. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.26 с (3H, CH_3), 2.84 с (8H, CH_2 , пиперазин), 5.02 уш. с (3H, $\text{NH} + \text{NH}_2^+$), 7.46–7.54 м (5H, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 (100) [M – пиперазин] $^+$. Найдено, %: C 67.90; H 5.70; N 26.40. $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_7$. Вычислено, %: C 67.88; H 5.72; N 26.42.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чунихин Сергей Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9130-5349>

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. MacFarlane D.R., Forsyth S.A., Golding J., Deacon G.B. // *Green Chem.* 2002. Vol. 4. N 5. P. 444. doi 10.1039/B205641K
2. Letaief S., Detelleir C. // *Clays Clay Miner.* 2008. Vol. 56. N 1. P. 82. doi 10.1346/CCMN.2008.0560107
3. Triolo A., Russina O., Fazio B., Appetecchi G.B., Carewska M., Passerini S. // *J. Chem. Phys.* 2009. Vol. 130. N 16. P. 164521. doi 10.1063/1.3119977
4. Lava K., Binnemans K., Cardinaels T. // *J. Phys. Chem. (B).* 2009. Vol. 113. N 28. P. 9506. doi 10.1021/jp903667e
5. Lethesh K.C., Shah S.N., Ayodele O.B., Mutalib M.I.A., Uemura Y. // *J. Mol. Liq.* 2016. Vol. 221. P. 1140. doi 10.1016/j.molliq.2016.06.092
6. Iwai N., Nakayama K., Kitazume T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. N 6. P. 1728. doi 10.1016/j.bmcl.2011.01.081
7. Kleszczyńska H., Sarapuk J., Oświęcimska M., Witek S. // *Polish J. Environ. Stud.* 2000. Vol. 9, N 6. P. 475.
8. Kleszczyńska H., Oświęcimska M., Bonarska D., Sarapuk J. // *Zeitschrift für Naturforsch. (C).* 2002. Vol. 57. N 3–4. P. 344. doi 10.1515/znc-2002-3-424
9. Lin Y.H., Sakai N., Dal P., Wu J., Sansom H.C., Ramadan A.J., Mahesh S., Liu J., Oliver R.D.J., Lim J., Aspirtarte L., Sharma K., Madhu P.K., Morales-Vilches A.B., Nayak P.K., Bai S., Gao F., Grovener C.R.M., Johnston M.B., Labram J.G., Durrant J.R., Ball J.M., Wenger B., Stannowski B., Snaith H.J. // *Science.* 2020. Vol. 369. N 6499. P. 96. doi 10.1126/science.aba1628
10. Salem N., Nicodemou L., Abu-Lebdeh Y., Davidson I.J. // *J. Electrochem. Soc.* 2011. Vol. 159. N 2. P. A172. doi 10.1149/2.102202jes
11. Pohlmann S., Olyschläger T., Goodrich P., Vicente J.A., Jacquemin J., Balducci A. // *Electrochim. Acta.* 2015. Vol. 153. P. 426. doi 10.1016/j.electacta.2014.11.189
12. Pohlmann S., Olyschläger T., Goodrich P., Alvarez Vicente J., Jacquemin J., Balducci A. // *J. Power Sources.* 2015. Vol. 273. P. 931. doi 10.1016/j.jpowsour.2014.09.167
13. Kim K.S., Park S.Y., Choi S., Lee H. // *J. Power Sources.* 2006. Vol. 155. N 2. P. 385. doi 10.1016/j.jpowsour.2005.05.018
14. Kim K.S., Choi S., Dembereinyamba D., Lee H., Oh J., Lee B.B., Mun S.J. // *Chem. Commun.* 2004. Vol. 4, N 7. P. 828. doi 10.1039/B400198B
15. Yeon S.H., Kim K.S., Choi S., Lee H., Kim H.S., Kim H. // *Electrochim. Acta.* 2005. Vol. 50. N 27. P. 5399. doi 10.1016/j.electacta.2005.03.020
16. Rajkumar R., Praveen Kumar P. // *J. Mol. Struct.* 2019. Vol. 1179. P. 108. doi 10.1016/j.molstruc.2018.10.085
17. Elmaleh D.R., Padmanabhan S., Hassan M.A., Correia J.A., Herman L.W., Hanson R.N., Strauss H.W. // *Nucl. Med. Biol.* 1993. Vol. 20. N 4. P. 427. doi 10.1016/0969-8051(93)90073-4
18. Sengee G.I., Badraa N., Young K.S. // *Int. J. Mol. Sci.* 2008. Vol. 9, N 8. P. 1407. doi 10.3390/ijms9081407
19. Дяченко В.Д., Чернега А.Н., Дяченко С.В. // *ЖОХ.* 2012. Т. 82. Вып. 4. С. 634; Dyachenko V.D., Dyachenko S.V., Chernega A.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2012. Vol. 82. N 4. P. 634. doi 10.1134/S1070363212040184
20. Курскова А.О., Доценко В.В., Фролов К.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербakov С.В., Овчаров С.Н., Кривоколыско Д.С., Кривоколыско С.Г. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. Вып. 6. С. 847; Kurskova A.O., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N., Krivokolysko D.S. // *Rus. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 971. doi 10.1134/S1070363221060037
21. Носова Н.В., Лежнина Д.Д., Гейн О.Н., Новикова В.В., Гейн В.Л. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 10. С. 1479; Nosova N.V., Lezhnina D.D., Gein O.N., Novikova V.V., Gein V.L. // *Rus. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 10. P. 1817. doi 10.1134/S1070363221060037
22. Khan R., Periyayya U., Kim G.C., Lee I.H. // *Solid State Sci.* 2019. Vol. 97. P. 105986. doi 10.1016/j.solidstatesciences.2019.105986
23. Ameen S., Akhtar M.S., Shin H.S. // *Mater. Lett.* 2015. Vol. 148. P. 188. doi 10.1016/j.matlet.2015.02.049
24. Kamel A.H., Galal H.R., Awwad N.S. // *Anal. Methods.* 2018. Vol. 10. N 45. P. 5406. doi 10.1039/c8ay01811a

25. Oliveira S.M., Santos Castro Assis K.L., Paiva V.M., Hashempour M., Bestetti M., Araújo J.R., D'Elia E. // Bull. Mater. Sci. 2022. Vol. 45. N 2. Art. 100. doi 10.1007/s12034-022-02669-6
26. Kolliopoulos A. V., Metters J.P., Banks C.E. // Environ. Sci. Water Res. Technol. 2015. Vol. 1. N 1. P. 40. doi 10.1039/C4EW00033A
27. Oliveira S.M., Siguemura A., Lima H.O., Souza F.C., Magalhães A.A.O., Toledo R.M., D'Elia E. // J. Braz. Chem. Soc. 2014. Vol. 25. N 8. P. 1399. doi 10.5935/0103-5053.20140122
28. Chunikhin S.S., Ershov O. V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. // Dye. Pigment. 2018. Vol. 156. P. 357. doi 10.1016/j.dyepig.2018.04.024
29. Ershov O. V., Chunikhin S.S., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Tafeenko V.A. // CrystEngComm. 2019. Vol. 21. N 36. P. 5500. doi 10.1039/c9ce01089k
30. Chunikhin S.S., Ershov O.V., Yatsenko A.V., Tafeenko V.A., Dmitrieva N.E., Ievlev M.Y. // CrystEngComm. 2021. Vol. 23. N 15. P. 2816. doi 10.1039/D1CE00028D

Synthesis and Fluorescence Properties of Salts of Cyclic Amines with Tetracyanobutadiene-Containing Pyridine

S. S. Chunikhin^a and O. V. Ershov^{a,*}

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

*e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Received March 19, 2023; revised May 10, 2023; accepted May 11, 2023

A method was developed for the preparation of six new salts based on cyclic amines and pyridine containing a tetracyanobutadiene fragment, 2-(dicyanomethylidene)-5-methyl-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitrile, acting as an organic anion. Correlations between the parameters of solid-phase emission of the synthesized compounds and the structure of the cation included in the composition were characterized.

Keywords: nitriles, polycyano compounds, pyridine, fluorescence

НОВЫЙ ВАРИАНТ РЕАКЦИИ СИЛА-СОНОГАШИРЫ

© 2023 г. Е. С. Спесивая¹, И. А. Лупанова¹, Дж. Н. Коншина¹, И. В. Сухно², В. В. Коншин^{1,*}

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Кубанский государственный аграрный университет имени И. Т. Трубилина, Краснодар, 350044 Россия

*e-mail: organotin@mail.ru

Поступило в редакцию 20 марта 2023 г.

После доработки 14 мая 2023 г.

Принято к печати 22 мая 2023 г.

Предложен новый вариант реакции сила-Соногаширы, предусматривающий использование в качестве алкинилирующего реагента тетраалкинилсилана. Установлено, что наиболее эффективно реакция протекает при эквивалентном соотношении тетраалкинилсилана и иодарена при катализе 5 мол% Pd(PPh₃)₂Cl₂ и 10% CuI в присутствии 10-кратного количества триэтиламина в среде хлороформа. Выходы толанов составляют 58–85%.

Ключевые слова: реакция Соногаширы, кросс-сочетание, тетраалкинилсиланы, диарилацетилены

DOI: 10.31857/S0044460X23060082, **EDN:** FLHFPO

Реакция Соногаширы относится к числу самых востребованных в органическом синтезе палладий-катализируемых реакций. К настоящему времени известно много надежных протоколов ее проведения, позволяющих вовлекать в нее самые разнообразные арил-, гетарил-, винилгалогениды и 1-алкины [1–8]. Распространенность и легкость препаративного осуществления реакции столь высока, что она рекомендована для выполнения в студенческом практикуме [9]. Тем не менее, появляются многочисленные сообщения о вариантах проведения этой реакции, в которых предлагаются новые катализаторы [10, 11], реакционные среды [12], условия активации [13], источники алкинового фрагмента [14]. Одной из модификаций реакции Соногаширы является вариант, в котором в качестве алкинилирующего реагента используется триметилсилильное производное 1-алкина [15–21]. Такое взаимодействие принято называть реакцией сила-Соногаширы. Имеющиеся работы в этом направлении можно разделить на две группы. В первом варианте проведения реакции используются условия, обеспечивающие десилилирование 1-триметилсилилалкина, для этого в реакционную массу вводят K₂CO₃ [22, 23], Cs₂CO₃ [24, 25],

CsF [26], KF [27, 28] фторид тетрабутиламмония [29–33] или ацетат [34]. Фактически взаимодействие сводится к классическому варианту 1-алкин–галогенарен/трифлат–катализатор. Во второй группе методик проведения реакции сила-Соногаширы используется стандартная схема, включающая переметаллирование силилалкина в алкинирид меди [17, 18, 35], причем в ряде работ подобраны условия, позволяющие проводить реакцию без палладиевого катализатора [36, 37]. Также известны варианты без использования медных сокатализаторов [38]. С практической точки зрения, реакция сила-Соногаширы удобна в тех случаях, когда алкинилирующий реагент синтезируется из этинилтриметилсилана [30, 39] или необходимо использовать летучие или лабильные 1-алкины [22].

Единственный известный на сегодняшний день пример, когда в качестве алкинилирующего реагента используют алкинилсилан **1** с более чем одним алкинильным фрагментом при атоме кремния, описан в работе [40] (схема 1).

Принципиально иной является реакция с использованием алкинилсиланолов [41, 42], которую иногда называют реакцией Хиямы–Денмарка.

Схема 1.

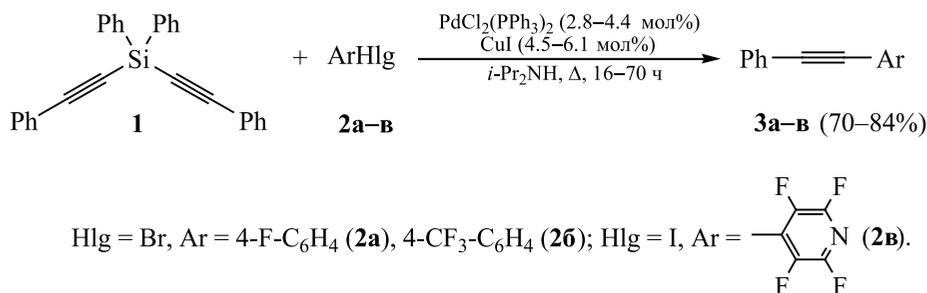


Схема 2.



Кроме того, известны примеры кросс-сочетания алкинилсиланов с арилиодидами в присутствии 50 мол% карбоната серебра [43] и фотохимическое алкинирование арилхлоридов, мезилатов, трифлатов или диэтилфосфатов [44].

Ранее нами был предложен способ получения тетраалкинилсиланов, делающий доступными такого рода соединения без использования активных металлоорганических металлирующих реагентов [45]. Тетраалкинилсиланы могут представлять интерес как алкинилирующие реагенты, являющиеся альтернативой алкинилттриорганосиланам, однако их химия изучена фрагментарно. В рамках данной работы нам представлялось интересным изучить возможность применения тетраалкинилсиланов в реакции сила-Соногаширы.

При выборе экспериментальных условий мы ориентировались на использование одного из самых доступных и простых в обращении палладиевых катализаторов – дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия, при этом варьировали источник Cu(I) [CuCl, CuBr, CuI, CuBr(PPh₃)₂], растворитель (ДМФА, ТГФ, хлороформ, толуол, ацетонитрил, 1,4-диоксан), основание (Et₃N, *i*-Pr₂EtN, TMEDA). При оптимизации условий взаимодействия ис-

пользовали модельную реакцию тетрафенилэтинилсилана **4a** с 1-иод-4-нитробензолом **5a** при эквивалентном соотношении реагентов. Рассчитывая, что все четыре алкинильных фрагмента вступают во взаимодействие, вводили 5 мол% палладиевого катализатора и 10-кратное количество основания (схема 2).

Первые эксперименты с использованием условий, показавших ранее приемлемый результат при алкинировании иодаренов триметил(фенилэтинил)силаном [Pd(PPh₃)₂Cl₂-PPh₃-CuCl, 150 мол%] [17], успехом не увенчались: наблюдалась незначительная конверсия арилиодида. В случае использования палладиевого катализатора без добавки медного катализатора конверсия 1-иод-4-нитробензола не превышает 20% как в среде чистого триэтиламина, так и в среде ДМФА, хлороформа, толуола, тетрагидрофурана, ацетонитрила или 1,4-диоксана в присутствии 10-тикратного мольного количества триэтиламина при 25–80°C.

Успеха удается добиться при введении 10 мол% CuI. При этом хорошие результаты получены при использовании хлороформа, в среде которого реакция протекает при комнатной температуре, однако

Таблица 1. Влияние катализатора и основания на выход 4-нитротолана при алкинировании 1-иод-4-нитробензола тетрафенилэтинилсиланом в среде хлороформа^a

№ опыта	Катализатор (10 мол%)	Основание (1000 мол%)	Выход 6a , %
1	CuI	Et ₃ N	85
2	CuI	Et ₃ N ^б	29
3	CuCl	Et ₃ N	73
4	CuBr	Et ₃ N	71
5	CuBr(PPh ₃) ₂	Et ₃ N	Следы
6	CuI	<i>i</i> -Pr ₂ EtN	83
7	CuI	TMEDA	47

^a Условия реакции: 5 мол% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 50°C, 4 ч.

^б 100 мол%.

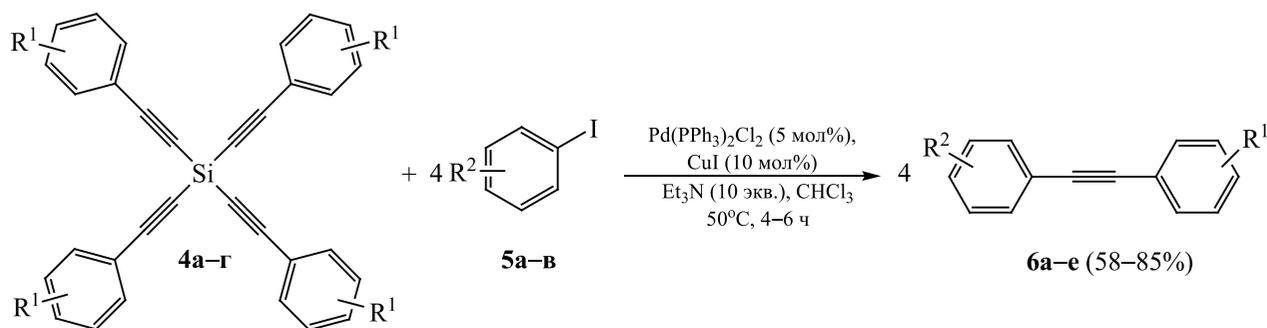
даже за 24 ч полная конверсия не наблюдается. В то же время нагревание реакционной массы при 50°C позволяет достичь конверсии арилиодида более 99% за 4 ч. Образование продукта окислительного сочетания **7** наблюдается лишь в следовом количестве. Препаративный выход 4-нитротолана после флеш-хроматографии достигает 85%. При проведении реакции в ацетонитриле выход соединения **6a** снижается до 76%.

Как видно из табл. 1, замена CuI на CuCl или CuBr кардинально не влияет на результативность взаимодействия. В случае использования бромида бис(трифенилосфин)меди 4-нитротолан образуется лишь в следовом количестве, конверсии 1-иод-4-нитробензола практически не наблюда-

ется, а основным продуктом реакции является диин **7**.

Сопоставимый выход 4-нитротолана **6a** получен при замене триэтиламина на основание Хюнига, однако из-за его высокой стоимости такой вариант для практической реализации нецелесообразен. Использование TMEDA не позволяет добиться высокой конверсии иодарена **5a**. Также негативно на конверсию иодарена **5a** сказывается снижение количества триэтиламина до эквивалентного.

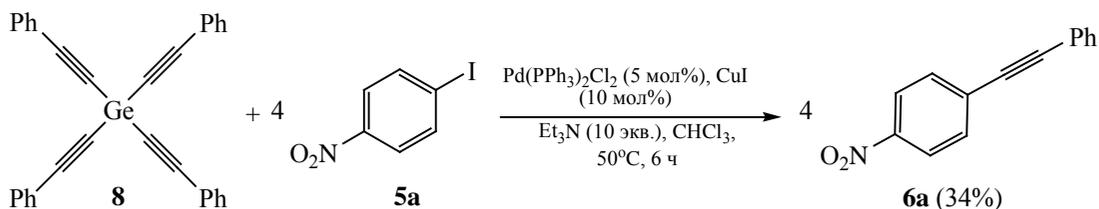
Реакция не протекает в отсутствие палладиевого катализатора при использовании лишь CuI в среде хлороформа, хроматографически не наблюдается даже следовых количеств 4-нитротолана **6a**.

Схема 3.


$$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2 \text{ (6a)}, 4\text{-MeO (6б)}, 2\text{-COOMe (6в)}; \text{R}^1 = 4\text{-}t\text{-Bu}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2 \text{ (6г)};$$

$$\text{R}^1 = 4\text{-MeO}, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2 \text{ (6д)}; \text{R}^1 = 3\text{-NO}_2, \text{R}^2 = 4\text{-NO}_2 \text{ (6е)}.$$

Схема 4.



Универсальность реакции продемонстрирована на примерах взаимодействия тетрафенилэтинилсилана с 4-иоданизолом **5b**, метил-2-иодбензоатом **5в** и тетраалкинилсиланов **4б–г**, содержащих заместители в бензольных кольцах, с 1-иод-4-нитробензолом (схема 3).

Интересно отметить, что замена тетрафенилэтинилсилана на тетрафенилэтинилгерманий **8** также позволяет получать 4-нитротолан, но выход в данном случае не превышает 34% (схема 4). Это один из первых примеров использования алкинилгерманов в реакции кросс-сочетания [46] и очевидно, что для тетраалкинильных производных германия требуется серия экспериментов для подбора оптимальных условий реакции.

Строение полученных толанов **6a–e** подтверждено совокупностью данных ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Следует отметить, что для толана **6e** в ИК спектре не обнаруживается полосы, отвечающей колебаниям C_{sp}–C_{sp}, что характерно для некоторых симметричных диарилацетиленов. В то же время, наличие ацетиленовых атомов углерода четко прослеживается по данным ЯМР ¹³C (89.6, 91.5 м. д.).

Таким образом, предложен новый вариант реакции сила-Соногаширы, позволяющий использовать в качестве алкинилирующих реагентов тетраалкинилсиланы, являющийся удобной альтернативой разработанному нами ранее варианту алкинилирования тетраалкинилидами олова по реакции Стилле [47].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C регистрировали на приборе ECA400 (JEOL) в растворе CDCl₃ (Cambridge Isotop Laboratories, Inc.), в качестве стандарта

использовали остаточные протоны растворителя. ИК спектры регистрировали на приборе IR Prestige (Shimadzu) для таблетированных с KBr образцов соединений. Контроль за ходом реакций осуществляли хромато-масс-спектрометрически с использованием прибора GC-2010 (Shimadzu) с масс-селективным детектором QP-2010 Plus (Shimadzu): колонка Supelco SLB-5ms, 30 м, программируемый нагрев от 60 до 265°C со скоростью 30 град/мин. В качестве внутреннего стандарта использовали пентадекан (*t_R* 6.02 мин), в этих же условиях время удерживания 1-иод-4-нитробензола *t_R* 6.66 мин, 4-нитротолана *t_R* 9.60 мин. Препаративно выделяли продукт только в случае конверсии 1-иод-4-нитробензола выше 20%. Флеш-хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (40–63 мкм, Macherey-Nagel), фракции анализировали на пластинах для тонкослойной хроматографии Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ (ООО «Имид»). Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на приборе Stuart SMP30.

Все операции выполняли в герметичном перчаточном боксе в атмосфере дополнительно очищенного аргона (остаточное содержание воды в атмосфере 10–20 м. д.). Реакции проводили в толстостенных реакционных сосудах емкостью 10 мл (Supelco).

В работе использовали коммерчески доступные (Aldrich) анилины, из которых по реакции Зандмейера получали соответствующие иодбензолы [48]. Исходные тетраалкинилсиланы описаны ранее [45]. Тетрафенилэтинилгерманий получен из тетрахлорида германия [49].

Общая методика проведения реакции сила-Соногаширы. К смеси 12 мг (0.016 ммоль) дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия, 5 мл хлороформа, 80 мг (0.323 ммоль) 1-иод-4-нитро-

бензола и 35 мг (0.081 ммоль) тетрафенилэтинил-силана при интенсивном перемешивании прибавляли раствор 6 мг CuI (0.032 ммоль) в 462 мкл (3.230 ммоль) триэтиламина и 1 мл хлороформа. Реакционную массу термостатировали при 50°C. Ход реакции контролировали хромато-масс-спектрометрически по расходу исходного иодарена и накоплению диарилацетилена. Для количественной оценки в качестве внутреннего стандарта вводили пентадекан (10 мкл). В случае препаративного выделения реакцию массу переносили в делительную воронку, содержащую 20 мл 2 М. соляной кислоты, органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (3×7 мл), объединенный экстракт сушили, далее растворитель отгоняли, остаток хроматографировали.

4-Нитротолан (6а). Выход 85%, оранжевые кристаллы, т. пл. 118–119°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3101, 3080, 3034 (C_{sp2-H}), 2214 ($C_{sp-C_{sp}}$), 1591 ($C_{sp2-C_{sp2}}$), 1510 [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1492 ($C_{sp2-C_{sp2}}$), 1346 [$\nu_s(\text{NO}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 7.37–7.40 м (3H, CH), 7.53–7.57 м (2H, CH), 7.64–7.67 м (2H, CH), 8.19–8.23 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 МГц), δ_C , м. д.: 87.5 (C), 94.7 (C), 122.1 (C), 123.6 (CH), 128.5 (CH), 129.3 (CH), 130.2 (C), 131.8 (CH), 132.2 (CH), 147.0 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 (100) [M] $^+$, 193 (31), 176 (62), 165 (25), 151 (23), 126 (9).

1-Метокси-4-(фенилэтинил)бензол (6б). Выход 58%, желтые кристаллы, т. пл. 54–56°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3091, 3053, 3034 (C_{sp2-H}), 2993, 2956, 2935, 2910, 2835 (C_{sp3-H}), 2216 ($C_{sp-C_{sp}}$), 1604, 1593, 1508 ($C_{sp2-C_{sp2}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 3.82 с (3H, CH_3), 6.86–6.89 м (2H, CH), 7.30–7.36 м (3H, CH), 7.45–7.49 м (2H, CH), 7.49–7.52 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 МГц), δ_C , м. д.: 55.3 (CH_3), 88.0 (C), 89.3 (C), 114.0 (CH), 115.4 (C), 123.6 (C), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 131.4 (CH), 133.0 (CH), 159.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 208 (100) [M] $^+$, 193 (44), 165 (36), 139 (10), 115 (6).

Метил-2-(фенилэтинил)бензоат (6в). Выход 81%, желтоватое масло. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3061, 3030 (C_{sp2-H}), 2949, 2902, 2839 (C_{sp3-H}), 2218 ($C_{sp-C_{sp}}$), 1730, 1714 (C=O), 1598, 1492 ($C_{sp2-C_{sp2}}$). Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 3.96 (3H, CH_3), 7.33–7.39 м (4H, CH), 7.47–7.51 м (1H, CH), 7.55–7.59 м (2H, CH), 7.63–7.65 м (1H, CH), 7.96–7.98 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 МГц), δ_C , м. д.: 52.2 (CH_3), 88.2 (C), 94.3 (C), 123.3 (C), 123.7 (C), 127.9 (CH), 128.3 (C), 128.5 (CH), 130.4 (CH), 131.67 (CH), 131.71 (CH), 131.8 (C), 134.0 (CH), 166.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 (100) [M] $^+$, 221 (78), 204 (25), 193 (35), 176 (58), 165 (51), 151 (22), 126 (7).

1-(трет-Бутил)-4-[(4-нитрофенил)этинил]-бензол (6г). Выход 74%, бежевые кристаллы, т. пл. 154–155°C (гексан). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3089, 3084, 3070, 3034 (C_{sp2-H}), 2964, 2935, 2904, 2868, 2845 (C_{sp3-H}), 2218 ($C_{sp-C_{sp}}$), 1593 ($C_{sp2-C_{sp2}}$), 1516 [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1340 [$\nu_s(\text{NO}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 1.33 (9H, CH_3), 7.38–7.41 м (2H, CH), 7.47–7.50 м (2H, CH), 7.63–7.66 м (2H, CH), 8.18–8.22 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 МГц), δ_C , м. д.: 31.1 (CH_3), 34.9 (C), 87.0 (C), 95.1 (C), 119.0 (C), 123.6 (CH), 125.5 (CH), 130.5 (C), 131.6 (CH), 132.2 (CH), 146.8 (C), 152.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (36) [M] $^+$, 264 (100), 236 (15), 218 (10), 202 (17), 188 (10), 176 (6), 95 (10).

1-Метокси-4-[(4-нитрофенил)этинил]бензол (6д). Выход 80%, желтые кристаллы, т. пл. 118–119°C (гексан-этилацетат). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3095, 3074 (C_{sp2-H}), 2962, 2924, 2900, 2837 (C_{sp3-H}), 2210 ($C_{sp-C_{sp}}$), 1604, 1589 ($C_{sp2-C_{sp2}}$), 1514 [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1340 [$\nu_s(\text{NO}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 3.84 (3H, CH_3), 6.88–6.92 м (2H, CH), 7.47–7.51 м (2H, CH), 7.60–7.64 м (2H, CH), 8.18–8.21 м (2H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 100.5 МГц), δ_C , м. д.: 55.4 (CH_3), 86.6 (C), 95.1 (C), 114.1 (C), 114.2 (CH), 123.6 (CH), 130.7 (C), 132.0 (CH), 133.4 (CH), 146.6 (C), 160.4 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (100) [M] $^+$, 238 (8), 223 (18), 207 (17), 192 (10), 163 (50), 152 (10).

1-Нитро-3-[(4-нитрофенил)этинил]бензол (6е). Выход 67%, бежевые кристаллы, т. пл. 156–157°C (разл.). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3105, 3082, 3043 (C_{sp2-H}), 1591 ($C_{sp2-C_{sp2}}$), 1521, 1508 [$\nu_{as}(\text{NO}_2)$], 1352, 1344 [$\nu_s(\text{NO}_2)$]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 399.78 МГц), δ , м. д.: 7.58 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 7.68–7.72 м (2H, CH), 7.84–7.87 м

(1H, CH), 8.22–8.26 м (3H, CH), 8.40–8.41 м (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 100.5 МГц), δ_C, м. д.: 89.6 (C), 91.5 (C), 123.7 (CH), 123.8 (CH), 123.9 (C), 126.6 (CH), 128.9 (C), 129.6 (CH), 132.5 (CH), 137.5 (CH), 147.5 (C), 148.2 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268 (100) [M]⁺, 238 (27), 221 (11), 210 (12), 176 (60), 163 (30), 150 (28), 126 (8).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Спесивая Екатерина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0383-2916>

Лупанова Ида Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4931-2032>

Коншина Джамиля Наибовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-6563>

Коншин Валерий Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1864-531X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства образования и науки РФ (тема № FZEN-2023-0006) при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Администрации Краснодарского края (проект 19-43-230009) с использованием оборудования Эколого-аналитического центра и Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060082 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chinchilla R., Nájera C.* // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. P. 5084. doi 10.1039/C1CS15071E
2. *Chinchilla R., Nájera C.* // Chem. Rev. 2007. Vol. 107. P. 874. doi 10.1021/cr050992x
3. *Doucet H., Hierso J.-C.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2007. Vol. 46. P. 834. doi 10.1002/anie.200602761
4. *Plenio H.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2008. Vol. 47. P. 6954. doi 10.1002/anie.200802270
5. *Bakherad M.* // Appl. Organomet. Chem. 2013. Vol. 27. P. 125. doi 10.1002/aoc.2931
6. *Мурашикина А.В., Митрофанов А.Ю., Белецкая И.П.* // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 10. С. 1483. doi 10.1134/S051474921910001X. *Murashkina A.V., Mitrofanov A.Y., Beletskaya I.P.* // Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 10. P. 1445. doi 10.1134/S1070428019100014
7. *Mohjer F., Mofatehnia P., Rangraz Y., Heravi M.M.* // J. Organomet. Chem. 2021. Vol. 936. 121712. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121712
8. *Kanwal I., Mujahid A., Rasool N., Rizwan K., Malik A., Ahmad G., Shah S.A.A., Rashid U., Nasir N.M.* // Catalysts. 2020. Vol. 10. P. 443. doi 10.3390/catal10040443
9. *Cranwell P.B., Peterson A.M., Littlefield B.T.R., Russell A.T.* // J. Chem. Educ. 2015. Vol. 92. P. 1110. doi 10.1021/acs.jchemed.5b00030
10. *Михайлов В.Н., Сорокоумов В.Н., Балова И.А.* // Усп. хим. 2017. Т. 86. № 6. С. 459; *Mikhaylov V.N., Sorokoumov V.N., Balova I.A.* // Russ. Chem. Rev. 2017. Vol. 86. № 6. P. 459. doi 10.1070/RCR4715
11. *Боярская Д.В., Чулкова Т.Г.* // ЖОрХ 2020. Т. 56. № 11. С. 1731. doi 10.31857/S0514749220110075. *Boyarskaya D.V., Chulkova T.G.* // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. N 11. P. 1937. doi 10.1134/S107042802011007X
12. *Fantoni T., Bernardoni S., Mattellone A., Martelli G., Ferrazzano L., Cantelmi P., Corbisiero D., Tolomelli A., Cabri W., Vacondio F., Ferlenghi F., Mor M., Ricci A.* // ChemSusChem 2021. Vol. 14. P. 2591. doi 10.1002/cssc.202100623
13. *Rahman M., Ghosh S., Bhattacharjee D., Zyryanov G.V., Kumar Bagdi A., Hajra A.* // Asian J. Org. Chem. 2022. Vol. 11. P. e202200179. doi 10.1002/ajoc.202200179
14. *Kotovshchikov Y.N., Binyakovskiy A.A., Latyshev G.V., Lukasheva N.V., Beletskaya I.P.* // Org. Biomol. Chem. 2022. Vol. 20. P. 7650. doi 10.1039/D2OB01267G
15. *Nishihara Y., Ikegashira K., Mori A., Hiyama T.* // Chem. Lett. 1997. Vol. 26. P. 1233. doi 10.1246/cl.1997.1233
16. *Nishihara Y., Ikegashira K., Hirabayashi K., Ando J.-ichi, Mori A., Hiyama T.* // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. P. 1780. doi 10.1021/jo991686k
17. *Nishihara Y., Inoue E., Ogawa D., Okada Y., Noyori S., Takagi K.* // Tetrahedron Lett. 2009. Vol. 50. P. 4643. doi 10.1016/j.tetlet.2009.05.112
18. *Nishihara Y., Inoue E., Noyori S., Ogawa D., Okada Y., Iwasaki M., Takagi K.* // Tetrahedron. 2012. Vol. 68. P. 4869. doi 10.1016/j.tet.2012.03.093
19. *Nishihara Y., Ogawa D., Noyori S., Iwasaki M.* // Chem. Lett. 2012. Vol. 41. P. 1503. doi 10.1246/cl.2012.1503

20. Nishihara Y., Inoue E., Okada Y., Takagi K. // *Synlett*. 2008. N 19. P. 3041. doi 10.1055/s-0028-1087345
21. Nishihara Y., Ando J.-ichi, Kato T., Mori A., Hiyama T. // *Macromolecules* 2000. Vol. 33. P. 2779. doi 10.1021/ma9908301
22. Cao Y., Huang Y., Blakemore P.R. // *Eur. J. Org. Chem.* 2022. P. e202200498. doi 10.1002/ejoc.202200498
23. Shigeta M., Watanabe J., Konishi G.-ichi // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54. P. 1761. doi 10.1016/j.tetlet.2013.01.091
24. Yang C., Nolan S.P. // *Organometallics* 2002. Vol. 21. P. 1020. doi 10.1021/om011021k
25. Qiu S., Zhang C., Qiu R., Yin G., Huang J. // *Adv. Synth. Catal.* 2018. Vol. 360. P. 313. doi 10.1002/adsc.201701128
26. Capani Jr. J.S., Cochran J.E., Liang J.(C.) // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. P. 9378. doi 10.1021/acs.joc.9b01307
27. Wang M., So C.M. // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24 P. 681. doi 10.1021/acs.orglett.1c04138
28. Ляпунова А.Г., Дьяченко А.С., Данилкина Н.А. // *ЖОрХ*. 2017. Т. 53. № 5. С. 783; Lyapunova A.G., D'yachenko A.S., Danilkina N.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 800. doi 10.1134/S1070428017050268
29. Nagy A., Novák Z., Kotschy A. // *J. Organomet. Chem.* 2005. Vol. 690. P. 4453. doi 10.1016/j.jorganchem.2004.12.036
30. Lehr M., Paschelke T., Bendt V., Petersen A., Pietsch L., Harders P., McConnell A.J. // *Eur. J. Org. Chem.* 2021. P. 2728. doi 10.1002/ejoc.202100275
31. Zhou Z.-L., Zhao L., Zhang S., Vincent K., Lam S., Henze D. // *Synth. Commun.* 2012. Vol. 42. P. 1622. doi 10.1080/00397911.2010.542538
32. Sakai N., Komatsu R., Uchida N., Ikeda R., Konakahara T. // *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. P. 1300. doi 10.1021/ol100180j
33. Buendia J., Darses B., Dauban P. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. Vol. 54. P. 5697. doi 10.1002/anie.201412364
34. Gil-Moltó J., Nájera C. // *Adv. Synth. Catal.* 2006. Vol. 348. P. 1874. doi 10.1002/adsc.200606033
35. Morisue M., Ohno N., Saito G., Kawanishi M. // *J. Org. Chem.* 2022. Vol. 87. P. 3123. doi 10.1021/acs.joc.1c02879
36. Marshall J.A., Chobanian H.R., Yanik M.M. // *Org. Lett.* 2001. Vol. 3. P. 4107. doi 10.1021/ol016899m
37. Nishihara Y., Noyori S., Okamoto T., Suetsugu M., Iwasaki M. // *Chem. Lett.* 2011. Vol. 40. P. 972. doi 10.1246/cl.2011.972
38. Sørensen U.S., Pombo-Villar E. // *Tetrahedron* 2005. Vol. 61. P. 2697. doi 10.1016/j.tet.2005.01.032
39. Mio M.J., Kopel L.C., Braun J.B., Gadzikwa T.L., Hull K.L., Brisbois R.G., Markworth C.J., Grieco P.A. // *Org. Lett.* 2002. Vol. 4. P. 3199. doi 10.1021/ol026266n
40. Horstmann J., Reger S., Neumann B., Stammer H.-G., Mitzel N.W. // *Z. Naturforsch. (B)*. 2017. Vol. 72. P. 489. doi 10.1515/znb-2017-0027
41. Chang S., Yang S.H., Lee P.H. // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 4833. doi 10.1016/S0040-4039(01)00811-5
42. Denmark S.E., Tymonko S.A. // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68. P. 9151. doi 10.1021/jo0351771
43. Koseki Y., Omino K., Anzai S., Nagasaka T. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 2377. doi 10.1016/S0040-4039(00)00167-2
44. Protti S., Fagnoni M., Albini A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005. Vol. 44. P. 5675. doi 10.1002/anie.200501541
45. Spesivaya E.S., Lupanova I.A., Konshina D.N., Konshin V.V. // *Tetrahedron Lett.* 2021. Vol. 63. 152713. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152713
46. Dahiya A., Schoenebeck F. // *ACS Catal.* 2022. Vol. 12. P. 8048. doi 10.1021/acscatal.2c02179
47. Levashov A.S., Buryi D.S., Goncharova O.V., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Andreev A.A. // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 2910. doi 10.1039/c6nj03905g
48. Беккер X., Беккерт P., Бергер В., Гевальд К., Генц Ф., Глух Р., Домике Г., Зайлер Э., Майер Р., Мец П., Мюллер К., Пафель Д., Фангхэнель Э., Фауст Ю., Фишер М., Хабихер В., Шветлик К., Шмидт Г., Шольберг К., Цеппенфельд Г. *Органикум. М.: Мир*, 2012. Т. 2. С. 250.
49. Андреев А.А., Коншин В.В., Винокуров Н.А., Комаров Н.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2006. № 8. С. 1377; Andreev A.A., Konshin V.V., Vinokurov N.A., Komarov N.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2006. Vol. 55. P. 1430. doi 10.1007/s11172-006-0434-5

A New Variation of the Sila-Sonogashira Reaction

E. S. Spesivaya^a, I. A. Lupanova^a, Dz. N. Konshina^a, I. V. Sukhno^b, and V. V. Konshin^{a,*}

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *I.T. Trubilin Kuban State Agrarian University, Krasnodar, 350044 Russia*

^{*}*e-mail: organotin@mail.ru*

Received March 20, 2023; revised May 14, 2023; accepted May 22, 2023

A new variation of the sila-Sonogashira reaction was proposed, which involves the use of tetraalkynylsilane as an alkynylating reagent. It was found that the reaction proceeds most efficiently at an equivalent ratio of tetraalkynylsilane and iodoarene catalyzed by 5 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ and 10% CuI in the presence of 10-fold amount of triethylamine in chloroform. The title tolans yields are 58–85%.

Keywords: Sonogashira reaction, cross-coupling, tetraalkynylsilanes, diarylacetylenes

СИНТЕЗ НОВЫХ СИММЕТРИЧНЫХ ДИАМИДОФОСФАТОВ НА ОСНОВЕ *мета*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

© 2023 г. А. Б. Куандыкова¹, Б. Ж. Джиембаев¹, А. Р. Бурилов², Н. И. Акылбеков^{3,*},
Е. А. Чугунова², А. Б. Добрынин², Г. М. Абызбекова³

¹ Казахский национальный женский педагогический университет, ул. Айтеке би 99, Алматы, 050000 Казахстан

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

³ Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Кызылорда, 120014 Казахстан

*e-mail: nurgali_089@mail.ru

Поступило в редакцию 15 мая 2023 г.

После доработки 15 мая 2023 г.

Принято к печати 17 мая 2023 г.

В результате реакции *мета*-фенилендиамин с диалкилфосфитами в присутствии CCl_4 и триэтиламина (реакция Атертона–Тодда), реализуемой при микроволновом облучении, были получены новые дифосфорилированные амидофосфаты. Структура всех амидофосфатов установлена на основании данных ЯМР ^{31}P , 1H , ^{13}C , ИК спектроскопии и масс-спектрометрии, а также данных РСА и элементного анализа.

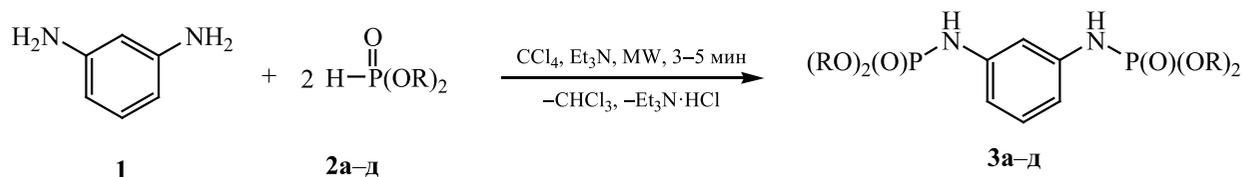
Ключевые слова: *мета*-фенилендиамин, реакция Атертона–Тодда, диалкилфосфиты, микроволновое облучение

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

Исследования в области методов синтеза новых функционально замещенных производных амидофосфатов ароматического ряда, установление их строения, а также поиск в их ряду перспективных биологически активных соединений являются современными и актуальными [1–8]. Впечатляющие успехи, достигнутые в области синтеза и изучения свойств амидов четырехкоординированного атома фосфора, во многом обусловлены уникальному набору химических свойств [5, 6, 9–13] и широкому спектру их биологической активности: от пестицидов до противоопухолевых препаратов [3, 4, 14]. Разнообразная биологическая активность амидофосфатов во многом определяется природой связи фосфор–азот: способностью молекул со связью P–N встраиваться в структуры при-

родных нуклеотидов, их высокая алкилирующая способность, а также склонность к спонтанному и ферментативному гидролизу [2, 3, 10, 14]. Одним из наиболее перспективных методов синтеза амидофосфатов является реакция Атертона–Тодда: взаимодействие гидрофосфорильных соединений с четыреххлористым углеродом в различных экспериментальных условиях [1, 4–6, 9, 11–13, 15]. Несмотря на то, что эта реакция была открыта в 1945 году, в последние годы наблюдается стремительный рост публикаций, посвященных различным синтетическим вариациям этой реакции. Известны работы по фосфорилированию аминов, их гидрохлоридов, в условиях межфазного катализа с использованием в качестве катализаторов тетраалкиламмонийбромидов [6, 12], использова-

Схема 1.



R = Me (**a**), Et (**б**), Pr (**в**), *i*-Pr (**г**), Ph (**д**).

ние наночастиц Fe₃O₄@MgO [16], трихлоризоциануровой кислоты [17] в качестве эффективных реагентов также позволяет существенно повысить выход целевых продуктов реакции. В настоящее время в литературе имеются всего две публикации по синтезу диалкиламидофосфатов с использованием микроволнового облучения [5, 9].

Мало изученными остаются фосфорорганические производные диаминов ароматического ряда, имеющих различные заместители как в ароматическом цикле, так и у атома фосфора [3–6]. В литературе практически отсутствуют данные о фосфорилировании *мета*-фенилендиамина. В связи с этим дальнейшее развитие методов синтеза замещенных амидофосфатов, установление строения и изучение их биологических свойств является важной и актуальной задачей.

В данной работе нами впервые осуществлено фосфорилирование *мета*-фенилендиамина

в условиях реакции Атертона–Тодда. Фосфорилирование проводили в среде CCl₄ при мольном соотношении реагентов *мета*-фенилендиамин:диалкилфосфит:триэтиламин = 1:2:2 с дальнейшим микроволновым облучением реакционной смеси в течение 3–5 мин. При этом с выходами, близкими к количественному (95–98%), были выделены и охарактеризованы новые симметричные N,N-бисамидофосфаты **3a–д** (схема 1).

Строение всех синтезированных соединений **3a–д** доказано комплексом физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК спектроскопии, РСА (рис. 1, 2), состав – данными масс-спектрометрии (ESI) и элементного анализа. Так, характерными являются полосы поглощения связи P–O–C в ИК спектрах при 989–1043 см⁻¹. Химический сдвиг фосфора в спектрах ЯМР ³¹P соединений **3a–д** регистрируется в интервале –6.60–5.28 м. д. В масс-спектрах присутствуют пики,

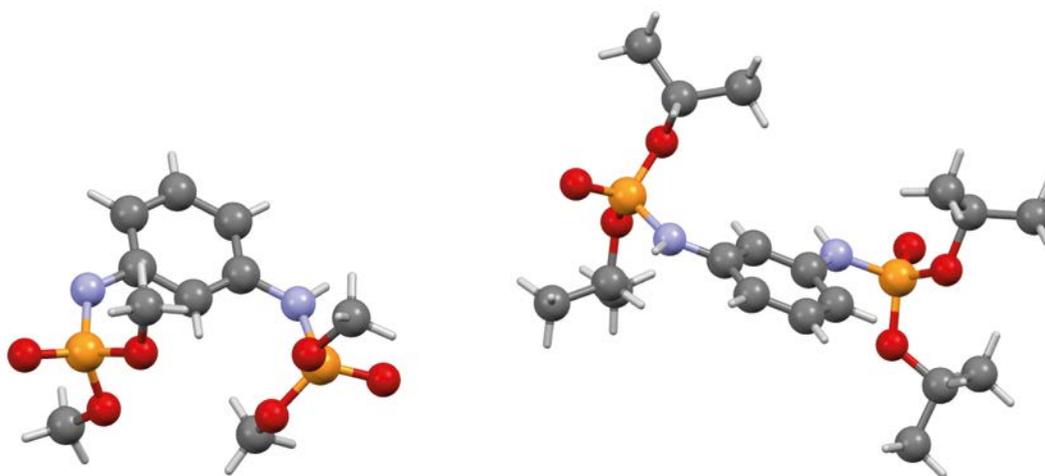


Рис. 1. Общий вид молекул соединений **3a** (а) и **3г** (б) в кристалле.

соответствующие молекулярному иону. Строение амидофосфатов **3a** и **3g** подтверждено также данными рентгеноструктурного анализа (рис. 1). Соединение **3a** имеет ромбическую кристаллическую структуру с пространственной группой *Pbcn*. Соединение **3g** имеет триклинную кристаллическую структуру с пространственной группой *P-1*.

Таким образом, нами впервые изучена реакция *мета*-фенилендиамина с диалкилфосфитами в присутствии CCl_4 и триэтиламина (реакция Атертона–Тодда), реализуемая при микроволновом облучении, позволяющая получать новые дифосфорилированные амидофосфаты в течении 3–5 мин с выходами 95–98%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P записаны на спектрометрах Bruker AVANCEII-400 с рабочей частотой 400.1 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C), Bruker Avance-600 с рабочей частотой 600.1 МГц (^1H), 150.9 МГц (^{13}C) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя или ядер углерода дейтерорастворителя (ДМСО- d_6). ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре Vector 22 фирмы Bruker в интервале 400–4000 cm^{-1} . Образцы исследовали в виде таблеток в KBr. Микроволновый синтез осуществлен в микроволновом реакторе MAS-II Plus. Температуры плавления определены на приборе Voetius. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba марки EA 1108. Полноту протекания реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах СОРБФИЛ ПТСХ-АФ-А-УФ («Сорбполимер», Краснодар), элюент – бензол–этанол (10:1), проявитель – УФ свет.

Кристаллографические данные получены на автоматическом дифрактометре BrukerD8 QUEST с детектором PHOTONICCD [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, ω -сканирование], $2\theta < 66.4^\circ$, R_{int} 0.041. Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки, коррекция абсорбции, учет систематических ошибок и определение параметров пространственной группы кристалла выполнены посредством пакета программ APEX2 [18]. Учет поглощения проводился с использованием про-

граммы SADABS [19]. Структура кристалла расшифрована и уточнена с использованием программы SHELX [20]. Параметры атомного смещения для атомов (кроме водорода) уточнены анизотропно. Атомы водорода расположены геометрически и включены в уточнение по модели *наездника*. Кристаллографические данные структур **3a** и **3g** депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (CCDC2258499 и 2258500 соответственно).

Общая методика получения соединений 3a–д. К смеси 1.08 г (0.01 моль) *мета*-фенилендиамина **1** и 2.91 мл (0.021 моль) триэтиламина в четыреххлористом углероде (50 мл) при охлаждении (0–5°C) добавляли 0.02 моля диалкилфосфита **2a–д**. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, после чего осуществляли микроволновое облучение (102 Вт, 115°C) в течение 3–5 мин. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и дополнительно промывали водой (300 мл), сушили в вакууме (10 мм рт. ст.). Осадок перекристаллизовывали из 96% этилового спирта.

Тетраметил-1,3-фениленбис(фосфорамидат) (3a). Выход 3.11 г (96%), порошок белого цвета, т. пл. 234–235°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1020, 1052 (P–O–C), 1235 (P=O), 1611 (Ar), 2949 (CH_3), 3186 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.63 д (12H, OCH₃, *J* 11.3 Гц), 6.57 д (2H, CH_{Ar}, *J* 7.2 Гц), 6.78 с (1H, CH_{Ar}), 7.02 т (1H, CH_{Ar}, *J* 7.4 Гц), 7.97 д (2H, NH, *J* 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 53.8 д (*J* 4.9 Гц), 107.7 т (*J* 8.1 Гц), 111.2 д (*J* 7.7 Гц), 130.3, 142.4. Спектр ЯМР ^{31}P (ДМСО- d_6): δ_{P} 5.28 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 325.13 [*M* + H]⁺, 347.11 [*M* + Na]⁺. Масс-спектр (ESI[–]), *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 323.10 [*M* – H][–]. Найдено, %: C 37.35; H 5.81; N 8.68; P 19.18. C₁₀H₁₈N₂O₆P₂. Вычислено, %: C 37.05; H 5.60; N 8.64; P 19.11. Кристаллы соединения **3a** (C₁₀H₁₈N₂O₆P₂, *M* 323.98) ромбические. При 100 К получены следующие параметры ячейки: *a* 16.8847(8), *b* 7.6873(4), *c* 34.1736(16) Å, *V* 4435.7(4) Å³, *Z* 8, пространственная группа *Pbcn*, $d_{\text{выч}}$ 1.453 г/см³, μ 0.319мм^{–1}, *F*(000) 2032. Данные получены на автоматическом дифрактометре BrukerD8 QUEST с детектором PHOTONICCD [графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, ω -сканирование], $2\theta < 62.4^\circ$, R_{int} 0.067. Было измерено 63913 отражений, из них 7194 независимых, число наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$ равно

6454, окончательные значения факторов расходимости $R_0.0877$, $wR_2 0.1794$, GOF 1.32, число определяемых параметров 278.

Тетраэтил-1,3-фениленбис(фосфорамидат) (36). Выход 3.69 г (97%), порошок белого цвета, т. пл. 214–215°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1002, 1017 (P–O–C), 1228 (P=O), 1610 (Ar), 2907 (CH₂), 2989 (CH₃), 3204 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.22 т (12Н, ОСН₂СН₃, *J* 7.1 Гц), 3.93–4.06 м (8Н, ОСН₂СН₃), 6.56 д. д (2Н, СН_{Ar}, *J* 8.1, 2.0 Гц), 6.80 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 1.9 Гц), 6.99 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.87 д (2Н, NH, *J* 9.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 16.4 д (*J* 5.5 Гц), 62.3 д (*J* 4.2 Гц), 107.1 м, 110.6 д (*J* 7.2 Гц), 129.6, 142.1. Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆): δ_P 2.51 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 381.22 [$M + H$]⁺, 403.20 [$M + Na$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 379.20 [$M - H$]⁻. Найдено, %: С 44.45; Н 6.64; N 7.55; P 16.21. C₁₄H₂₆N₂O₆P₂. Вычислено, %: С 44.21; Н 6.89; N 7.37; P 16.29.

Тетрапропил-1,3-фениленбис(фосфорамидат) (3в). Выход 4.15 г (95%), порошок розового цвета, т. пл. 124–125°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1028, 1043 (P–O–C), 1225 (P=O), 1609 (Ar), 2894 (CH₂), 2969 (CH₃), 3221 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.86 т (12Н, ОСН₂СН₂СН₃, *J* 7.4 Гц), 1.55–1.64 м (8Н, ОСН₂СН₂СН₃, *J* 7.1 Гц), 3.81–3.95 м (8Н, ОСН₂СН₂СН₃), 6.57 д. д (2Н, СН_{Ar}, *J* 8.1, 2.0 Гц), 6.79 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 1.9 Гц), 6.98 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 8.1 Гц), 7.89 д (2Н, NH, *J* 9.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 10.9, 24.1 д (*J* 6.9 Гц), 68.3 д (*J* 5.3 Гц), 107.8 т (*J* 7.9 Гц), 111.1 д (*J* 7.4 Гц), 129.9, 142.5. Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆): δ_P 3.60 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437.30 [$M + H$]⁺, 459.30 [$M + Na$]⁺, 475.25 [$M + K$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435.29 [$M - H$]⁻. Найдено, %: С 49.51; Н 7.89; N 6.35; P 14.55. C₁₈H₃₄N₂O₆P₂. Вычислено, %: С 49.54; Н 7.85; N 6.42; P 14.19.

Тетраизопропил-1,3-фениленбис(фосфорамидат) (3г). Выход 4.30 г (98%), порошок белого цвета, т. пл. 190–191°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 989 (P–O–C), 1234 (P=O), 1612 (Ar), 2894 (СН_{Alk}), 1465, 2979 (CH₃), 3177 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.17 д (12Н, ОСН₂СН₃, *J* 6.2 Гц), 1.26 д (12Н, ОСН₂СН₃, *J* 6.2 Гц), 4.47–4.52 м (4Н, ОСН₂СН₃), 6.55 д. д (2Н, СН_{Ar}, *J* 8.1, 1.9 Гц), 6.76 т

(1Н, СН_{Ar}, *J* 2.1 Гц), 6.96 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 8.0 Гц), 7.78 д (2Н, NH, *J* 9.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 24.5 д. д (*J* 25.4, 4.7 Гц), 71.2 д (*J* 4.9 Гц), 107.9 т (*J* 7.9 Hz), 111.2 д (*J* 7.3 Гц), 129.7, 142.8. Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆): δ_P 0.49 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 437.29 [$M + H$]⁺, 459.29 [$M + Na$]⁺, 475.25 [$M + K$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435.30 [$M - H$]⁻. Найдено, %: С 49.26; Н 7.55; N 6.38; P 14.39. C₁₈H₃₄N₂O₆P₂. Вычислено, %: С 49.54; Н 7.85; N 6.42; P 14.19. Кристаллы соединения **3г** (C₁₈H₃₄N₂O₆P₂, *M* 436.06) триклинные. При 100 К получены следующие параметры ячейки: *a* 8.8195(3), *b* 12.1125(5), *c* 12.7849(5) Å, α 106.795(1), β 107.643(1), γ 108.139(1)°, *V* 1120.59(8) Å³, *Z* 2, пространственная группа *P*-1, $d_{\text{выч}}$ 1.293 г/см³, μ 0.229 мм⁻¹, *F*(000) 468. Было измерено 86374 отражений, из них 8565 независимых, число наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$ равно 7820, окончательные значения факторов расходимости $R_0.0314$, $wR_2 0.0879$, GOF 1.15, число определяемых параметров 261.

Тетрафенил-1,3-фениленбис(фосфорамидат) (3д). Выход 5.45 г (95%), порошок белого цвета, т. пл. 136–137°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1011, 1026 (P–O–C), 1215 (P=O), 1591, 1612 (Ar), 3171 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 6.82 д. д (2Н, СН_{Ar}, *J* 8.1, 2.1 Гц), 7.20 т (4Н, СН_{Ar}, *J* 7.4 Гц), 7.25 д (8Н, СН_{Ar}, *J* 8.4 Гц), 7.29 с (1Н, СН_{Ar}), 7.32 т (1Н, СН_{Ar}, *J* 2.2 Гц), 7.36 т (8Н, СН_{Ar}, *J* 7.9 Гц), 8.92 д (2Н, NH, *J* 10.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 108.3 т (*J* 7.2 Гц), 112.6 д (*J* 9.2 Гц), 121.2 д (*J* 4.6 Гц), 126.3, 130.4, 130.9, 141.7, 151.1 д (*J* 6.2 Гц). Спектр ЯМР ³¹P (ДМСО-*d*₆): δ_P –6.60 м. д. Масс-спектр (ESI⁺), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 573.24 [$M + H$]⁺, 595.21 [$M + Na$]⁺, 611.19 [$M + K$]⁺. Масс-спектр (ESI⁻), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 571.24 [$M - H$]⁻. Найдено, %: С 62.81; Н 4.55; N 4.66; P 10.67. C₃₀H₂₆N₂O₆P₂. Вычислено, %: С 62.94; Н 4.58; N 4.89; P 10.82.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куандыкова Акбота Бостандыккызы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-9983>

Джиембаев Булат Жазкенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7868-7285>

Акылбеков Нурғали Икрамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7584-9741>

Чугунова Елена Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9371-1877>

Добрынин Алексей Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4912-3699>

Абызбекова Гульмира Минбаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3721-1322>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена при финансовой поддержке Казахского национального женского педагогического университета и Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан (грант № BR10764960). Физико-химические исследования были выполнены с использованием оборудования Спектро-аналитического центра Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» в рамках государственного задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hansruedi S., Sabyasachi G. EP Pat. 2481744 A1 2012.
- Romanowska J., Kolodziej K., Sobkowski M., Rachwalak M., Jakubowski T., Golebiewska J., Kraszewski A., Boryski J., Dabrowska A., Stawinski J. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 164. P. 47. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.038
- Kim I.-H., Park Y.-K., Nishiwaki H., Hammock B.D., Nishi K. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. P. 7199. doi 10.1016/j.bmc.2015.10.016
- Джиембаев Б.Ж., Куандыкова А.Б., Досжанова К.А., Тлеубаева А.А., Садыков С.Т., Айтбаев Т.Е., Алимкулов Д.М. Пат. РК 35532 (2022).
- Hudson H.R., Tajti Á., Bálint E., Czugler M., Keglevich G. // Synth. Commun. 2020. Vol. 50. P. 1446. doi 10.1080/00397911.2019.1679186
- Milen M., Ábrányi-Balogh P., Kangyal R., Dancsó A., Frigyes D. // Heteroatom Chem. 2014. Vol. 25. P. 245. doi 10.1002/hc.21170
- Trofimov B.A., Gusarova N.K., Volkov P.A., Ivanova N.I., Khrapova K.O. // Heteroatom Chem. 2016. Vol. 27. P. 44. doi 10.1002/hc.21299
- Крылов А.С., Пугерская Ю.Л., Гуржий В.В., Воронина Д.Ю., Догадина А.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 10. С. 1535; Krylov A.S., Piterskaya Y.L., Gurzhiy V.V., Voronina D.Yu., Dogadina A.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1912. doi 10.1134/S1070363222100061
- Минаева Л.И., Патрикеева Л.С., Кабачник М.М., Белецкая И.П. // ЖОХ. 2010. Т. 46. № 10. С. 1572; Minaeva L.I., Patrikeeva L.S., Kabachnik M.M., Beletskaya I.P. // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. P. 1579. doi 10.1134/S1070428010100246
- Туканова С.К., Джиембаев Б.Ж., Бутин Б.М. // ЖОХ. 1989. Т. 59. С. 2633.
- Крутиков В.И., Еркин А.В., Крутикова В.В. // ЖОХ. 2012. Т. 82. № 5. С. 713; Krutikov V.I., Erkin A.V., Krutikova V.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2012. Vol. 82. P. 822. doi 10.1134/S1070363212050039
- Zwierzak A., Osowska K.A. // Synthesis. 1984. Vol. 3. P. 223. doi 10.1055/s-1984-30778
- Ou Y., Huang Y., He Z., Yu G., Huo Y., Li X., Gao Y., Chen Q. // Chem. Commun. 2020. Vol. 56. P. 1357. doi 10.1039/C9CC09407E
- Romero-Estudillo I., Viveros-Ceballos J.L., Cazares-Carreño O., González-Morales A., de Jesús B.F., López-Castillo M., Razo-Hernández R.S., Castañeda-Corral G., Ordóñez M. // Bioorg. Med. Chem. 2019. Vol. 27. P. 2376. doi 10.1016/J.BMC.2018.12.041
- Le Corre S.S., Berchel M., Couthon-Gourvès H., Haelters J., Jaffrès P. // Beilstein J. Org. Chem. 2014. Vol. 10. P. 1166. doi 10.3762/bjoc.10.117
- Kaboudin B., Kazemi F., Habibi F. // Tetrahedron Lett. 2015. Vol. 56. P. 6364. doi 10.1016/j.tetlet.2015.09.129
- Kaboudin B. // Synthesis. 2018. Vol. 50. P. 170. doi 10.1055/s-0036-1589111
- APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), Bruker Advanced X-Ray Solutions 2006.
- Sheldrick G.M. SADABS. Madison, Wisconsin, USA, 1997.
- Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2014. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of New Symmetrical Diamidophosphates Based on *meta*-Phenylenediamine under Microwave Irradiation

A. B. Kuandykova^a, B. Zh. Dzhiembaev^a, A. R. Burirov^b, N. I. Akylbekov^{c,*},
E. A. Chugunova^b, A. B. Dobrynin^b, and G. M. Abyzbekova^c

^a Kazakh National Women's Teacher Training University, Almaty, 050000 Kazakhstan

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

^c Korkyt Ata Kyzylorda University, Kyzylorda, 120014 Kazakhstan

*e-mail: nurgali_089@mail.ru

Received May 15, 2023; revised May 15, 2023; accepted May 17, 2023

A new series of diphosphorylated amidophosphates was obtained as a result of the reaction of *meta*-phenylenediamine with dialkylphosphites in the presence of CCl₄ and triethylamine (Atherton–Todd reaction) under microwave irradiation. Structure of all the obtained amidophosphates was established on the basis of ³¹P, ¹H, ¹³C NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry methods, as well as single crystal X-ray diffraction and elemental analysis data.

Keywords: *meta*-phenylenediamine, Atherton–Todd reaction, dialkylphosphites, microwave irradiation

СИНТЕЗ И ФОСФОНИЛИРОВАНИЕ S-МЕТИЛТИОУРАЦИЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

© 2023 г. А. С. Скрылькова¹, Н. А. Носова¹, Д. М. Егоров^{1*}, М. Д. Халикова²,
У. А. Розиков², С. Ш. Сафаров²

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

² Института химии имени В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана, Душанбе, 734063
Таджикистан

*e-mail: diavoly@mail.ru

Поступило в редакцию 28 апреля 2023 г.

После доработки 28 мая 2023 г.

Принято к печати 30 мая 2023 г.

Получен ряд S-метилированных производных 2-тиоурацила, проведено их фосфонилирование диэтилхлорфосфатом. Оптимизированы условия реакции, строение полученных соединений определено методом спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P.

Ключевые слова: 2-тиоурацил, фосфорилирование, диалкилхлорфосфат, амидофосфаты

DOI: 10.31857/S0044460X23060100, **EDN:** FMFVDT

Гетероциклические соединения являются основной платформой при синтезе новых биологически активных веществ [1–6] и создании новых материалов [7–12]. Структурная модификация широко применяемых веществ является актуальной и перспективной задачей, стоящей перед химиками. Соединения, включающие в свой состав пиримидиновое ядро, привлекают существенный интерес ученых, особенно при разработке лекарственных препаратов, что связано с широким спектром биологической активности данного фрагмента [13–18] (схема 1).

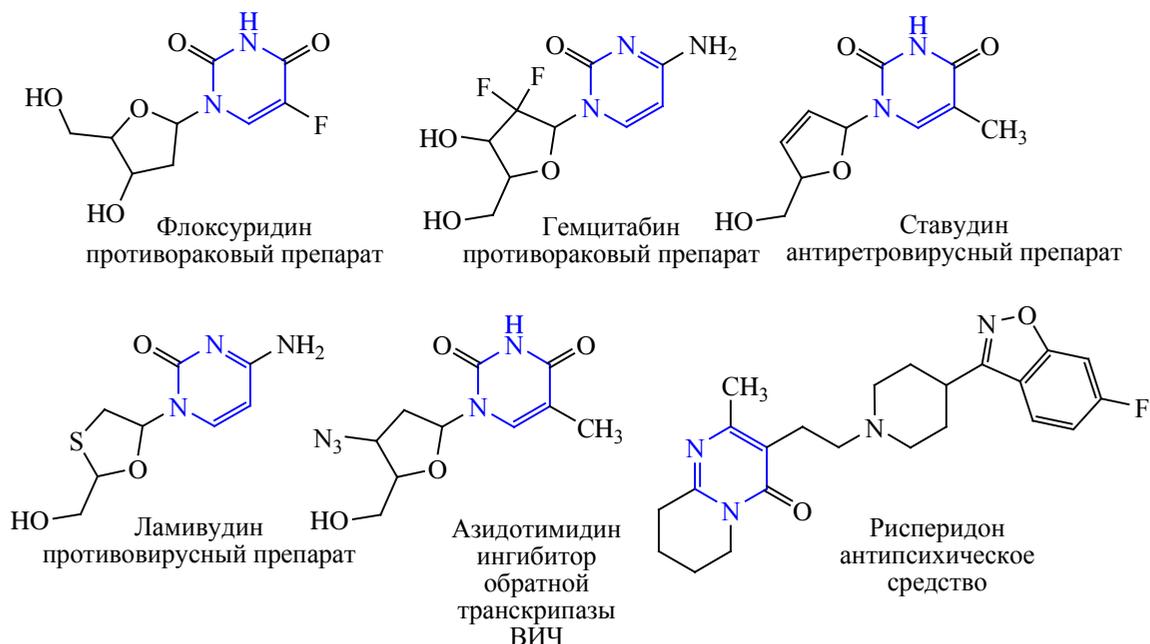
В данной работе нами в качестве объектов функционализации были выбраны производные 2-тиоурацила. Ранее мы уже осуществляли структурную модификацию 2-тиоурацила и его 5,6-замещенных производных хлорэтилфосфонатом [19–22], однако в данной работе применяется иной подход. В качестве фосфорилирующего агента использован диэтилхлорфосфат, полученный по реакции Атертона–Тодда.

Второй компонент исследуемой реакции – 5(6)-замещенные 2-метилмеркаптопиримидин-4-оны – были получены алкилированием соответствующих 2-тиоурацилов метилиодидом в водно-щелочном растворе (схема 2).

Реакция между диэтилхлорфосфатом и 2-метилмеркаптопиримидин-4-оном может протекать с участием одного из двух атомов азота. В литературе существуют примеры протекания реакций замещения с участием каждого из них [23–30]. Исходные гетероциклические соединения были изучены с помощью метода двумерной гетерокорреляционной спектроскопии ЯМР. Установлено, что атом азота N¹ находится в иминной форме, а атом азота N³ – в аминной. Это подтверждается наличием соответствующих кросс-пиков в спектрах ЯМР НМВС ¹H–¹⁵N в области δ_H 5.82 и δ_N 182.98 м. д.

Реакция между диэтилхлорфосфатом и замещенными 2-метилмеркаптопиримидин-4-онами протекала в безводном бензоле в присутствии небольшого избытка карбоната калия (схема 3). В

Схема 1.



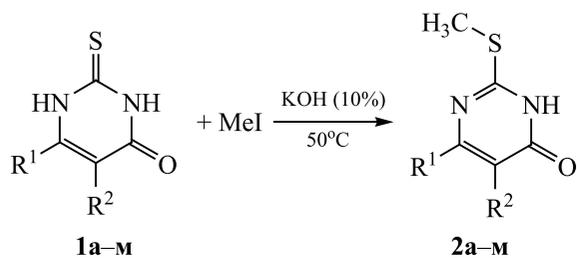
случае монозамещенных 2-метилмеркаптопиримидин-4-онов и 6-метил-2-метилтио-5-пропилпиримидин-4-она реакция протекала при комнатной температуре за 9–18 ч. При этом наилучшие показатели по скорости протекания реакции относятся к незамещенному и 6-амино замещенному производным. Хуже всего реакция протекала в случае 6-фенил- и 6-трифторметилпроизводных: время полного протекания реакции для них составило 23 и 25 ч соответственно. Существенно хуже реакция

протекала в случае 6-арил-2-метилмеркапто-5-нитрилпиримидин-4-онов: так, для полного протекания реакцию смесь кипятили от 26 до 37 ч. Замедление реакции фосфорилирования, очевидно, связано с появлением электронакцепторных заместителей, негативно влияющих на нуклеофильность атома азота N¹.

С S-метилованным производным тиобарбитуровой кислоты **2e** реакция протекала очень медленно и только в условиях кипячения, для завершения реакции потребовалось 52 ч. Полученный результат полностью соответствует заключению о негативном влиянии акцепторных заместителей на исследуемую реакцию.

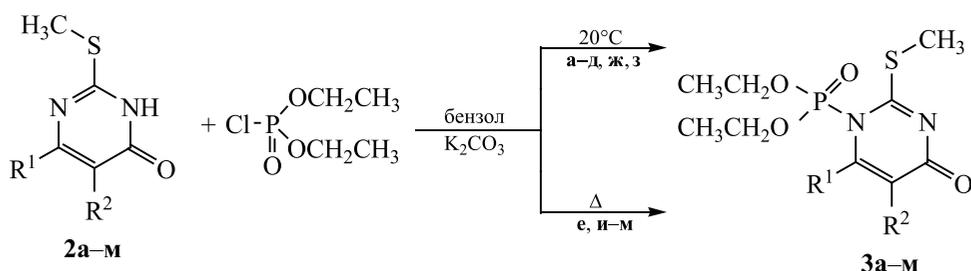
Строение полученных амидофосфатов подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P. Все реакции протекали с высокой хемо- и региоселективностью. Большую роль в определении строения полученных соединений играли данные ЯМР ¹³C и гетерокорреляционной спектроскопии НМВС ¹H–¹³C. В исходных неалкилированных 2-тиоурацилах в самом слабом поле спектра ЯМР ¹³C регистрируются сигналы группы C=S. После проведения алкилирования сигнал данной группы смещается в более сильное поле, а в самом слабом

Схема 2.



R¹ = R² = H (**a**); R² = H, R¹ = Me (**б**), CF₃ (**в**), NH₂ (**г**), Ph (**д**), OH (**е**); R¹ = H, R² = Me (**ж**); R¹ = Me, R² = Pr (**з**); R² = CN, R¹ = 3-FC₆H₄ (**и**), 2,3-OMe-C₆H₃ (**к**), 2,4-ClC₆H₃ (**л**), 3-CH₃C₆H₄ (**м**).

Схема 3.



R¹ = R² = H (**а**); R² = H, R¹ = Me (**б**), CF₃ (**в**), NH₂ (**г**), Ph (**д**), OH (**е**); R¹ = H, R² = Me (**ж**); R¹ = Me, R² = Pr (**з**); R² = CN, R¹ = 3-FC₆H₄ (**и**), 2,3-OMe-C₆H₃ (**к**), 2,4-ClC₆H₃ (**л**), 3-CH₃C₆H₄ (**м**).

поле выходит сигнал группы C=O. Данный вывод сделан в ходе анализа наблюдаемых кросс-пиков в спектре НМВС ¹H–¹³C между протонами группы SCH₃ и атомом углерода C–S. Интерпретация спектров продуктов фосфорилирования осуществлена на основе анализа спектров ЯМР ¹³C. Так, в спектрах всех соединений наблюдаются характерные константы спин-спинового взаимодействия между ядрами фосфора и углерода для атомов C² (²J_{CP} 5.4–18.0 Гц) и C⁶ (²J_{CP} 9.4–17.0 Гц), что соответствует образованию продуктов фосфорилирования по атому азота N¹.

Таким образом, получен ряд S-метилированных производных пиримидин-4-она. Показано, что реакция протекает в мягких условиях с участием исключительно атома серы. S-Метилированные производные пиримидин-4-она были введены в реакцию фосфорилирования диэтилхлорфосфатом. Установлено, что реакция протекает хемо- и региоселективно, существенное влияние на скорость протекания реакции оказывает строение исходных пиримидинов. Наличие в молекуле электроноакцепторных заместителей замедляет реакцию, зачастую требуются более жесткие условия для доведения реакции до полной конверсии диэтилхлорфосфата. Строение полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P и масс-спектрологии высокого разрешения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ³¹P сняты на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay на частотах 400.17 (¹H), 100.62 (¹³C), 161.98 МГц

(³¹P). Масс-спектрометрические исследования проведены на приборе Bruker micrOTOF. Температуры плавления измерены на столике Кофлера (VEB Wägetechnik Rapido, РНМК 81/2969).

Общая методика получения соединений 2а–м. К раствору 1 ммоль метилиодида в 10%-ном водном растворе гидроксида калия добавляли 1 ммоль производного 2-тиоурацила **1**. Смесь выдерживали при 50°C при постоянном перемешивании до полного протекания реакции. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ (элюент – хлороформ). После окончания реакции смесь подкисляли уксусной кислотой до pH 5–6. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

2-(Метилтио)пиримидин-4(3H)-он (2а). Выход 80%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.40 с (3H, CH₃S), 6.07 д (1H, CHC=O, ²J_{HH} 10.8 Гц), 7.71 д (1H, CHN, ²J_{HH} 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м. д.: 13.31 (CH₃S), 107.71 (CHN), 150.25 (CHN), 160.79 (C–S), 168.12 (C=O).

6-Метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он (2б). Выход 88%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 231–232°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.16 с (3H, CH₃C), 2.47 с (3H, CH₃S), 5.96 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ_C, м. д.: 13.22 (CH₃S), 23.72 (CH₃C), 107.30 (CH), 160.21 (C–S), 162.92 (CCH₃), 164.12 (C=O).

2-(Метилтио)-6-(трифторометил)пиримидин-4(3H)-он (2в). Выход 71%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.52 с (3H, CH₃S), 5.91 с

(1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 12.71 (CH₃S), 101.22 (CNC=O), 121.34 к (CF₃, $^1J_{\text{CF}}$ 267.1 Гц), 150.21 м (CCF₃), 156.01 (C–S), 168.85 (C=O).

6-Амино-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он (2г). Выход 93%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 270–272°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃S), 5.61 с (1H, CH), 6.17 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.11 (CH₃S), 85.67 (CH), 158.21 (CNH₂), 161.90 (C–S), 169.24 (C=O).

2-(Метилтио)-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (2д). Выход 91%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 238–239°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃S), 6.27 с (CNC=O), 7.51 м (1H, CH_{Ar}), 7.63 м (2H, CH_{Ar}), 8.11 д. д (2H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9, $^4J_{\text{HH}}$ 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.11 (CH₃S), 103.41 (CH), 127.32 (CH_{Ar}), 128.19 (CH_{Ar}), 128.93 (CH_{Ar}), 136.25 (C_{Ar}), 151.46 (CPh), 158.17 (C–S), 161.31 (C=O).

2-(Метилтио)пиримидин-4,6(3H)-дион (2е). Выход 83%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 289–290°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃S), 3.66 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 17.51 (CH₃S), 43.02 (CH₂), 155.30 (C–S), 164.29 (C=O), 165.41 (C=O).

5-Метил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он (2ж). Выход 74%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 234–235°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.78 с (3H, CH₃C), 2.53 с (3H, CH₃S), 7.21 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 10.23 (CCN₃), 13.07 (CH₃S), 118.21 (CCN₃), 150.72 (CHN), 161.16 (C–S), 167.78 (C=O).

6-Метил-2-(метилтио)-5-пропилпиримидин-4(3H)-он (2з). Выход 87%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 187–188°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH₂CH₂CH₃, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.58 м (2H, CH₂CH₂CH₃), 2.31 с (3H, CCH₃), 2.59 с (3H, SCH₃), 2.67 т (2H, CH₂C, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.01 (SCH₃), 14.07 (CH₂CH₂CH₃), 21.75 (CCH₃C), 22.15 (CH₂CH₂CH₃), 30.43 (CH₂CH₂CH₃), 118.13 (CC=O), 151.21 (CCN₃), 153.29 (C–S), 163.71 (C=O).

4-(3-Фторфенил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2и). Выход 90%, белое кристаллическое вещество, т. пл.

262–263°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃S), 7.31 д. т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.5, $^3J_{\text{HF}}$ 7.6 Гц), 7.53 м (2H, CH_{Ar}), 7.63 д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7, $^4J_{\text{HF}}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 11.21 (CH₃S), 89.09 (CCN), 115.22 д (CH_{Ar}, $^3J_{\text{HF}}$ 8.1 Гц), 116.91 д (CH_{Ar}, $^2J_{\text{HF}}$ 21.2 Гц), 120.45 (CN), 124.72 д (CH_{Ar}, $^2J_{\text{HF}}$ 22.7 Гц), 130.93 д (C_{Ar}, $^3J_{\text{HF}}$ 8.4 Гц), 137.00 (CC_{Ar}), 140.53 (CN), 160.98 (C–S), 163.39 (C=O), 165.77 д (CF, $^1J_{\text{HF}}$ 237.3 Гц).

4-(2,3-Диметоксифенил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2к). Выход 82%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 258–259°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.51 с (3H, CH₃S), 3.98 с (3H, CH₃O), 4.01 с (3H, CH₃O), 7.01 д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц), 7.40 т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.53 д. д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 12.85 (CH₃S), 58.31 (CH₃O), 59.76 (CH₃O), 84.80 (CCN), 115.03 (CH_{Ar}), 116.41 (CN), 122.91 (CH_{Ar}), 123.89 (CH_{Ar}), 127.50 (C_{Ar}C), 147.35 (C_{Ar}O), 148.19 (C_{Ar}O), 154.11 (CC_{Ar}), 156.32 (C–S), 159.65 (C=O).

4-(2,4-Дихлорфенил)-2-(метилтио)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2л). Выход 82%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 282–283°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.55 с (3H, CH₃S), 7.40 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.51 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц), 7.71 с (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.76 (CH₃S), 99.88 (CCN), 118.17 (CN), 132.52 (CH_{Ar}), 134.39 (CH_{Ar}), 136.67 (CH_{Ar}), 138.91 (C_{Ar}), 139.07 (C_{Ar}), 141.01 (C_{Ar}), 157.91 (CC_{Ar}), 160.22 (C–S), 168.17 (C=O).

2-(Метилтио)-6-оксо-4-(*m*-толил)-1,6-дигидропиримидин-5-карбонитрил (2м). Выход 87%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 277–278°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.43 с (3H, CH₃-Ar), 2.49 с (3H, CH₃S), 7.20 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.30 т (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц), 7.42 с (1H, CH_{Ar}), 7.69 д (1H, CH_{Ar}, $^3J_{\text{HH}}$ 7.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.14 (CH₃S), 20.95 (CH₃-Ar), 86.31 (CCN), 115.42 (CN), 123.65 (CH_{Ar}), 126.12 (CH_{Ar}), 128.43 (CH_{Ar}), 129.67 (CH_{Ar}), 131.37 (C_{Ar}), 136.27 (C_{Ar}), 156.03 (CC_{Ar}), 162.40 (C–S), 167.13 (C=O).

Общая методика получения соединений За–м. К раствору 1 ммоль замещенного пири-

мидина **2** в 10 мл безводного бензола добавляли 1 ммоль диэтилхлорфосфата и 1.05 ммоль K_2CO_3 . Смесь выдерживали при перемешивании до полного протекания реакции. Протекание реакции контролировали методом ЯМР ^{31}P . После окончания реакции отфильтровывали нерастворимый в бензоле осадок. Фильтрат упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат–петролейный эфир.

Диэтил-[(2-метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3а). Выход 95%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 128–130°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.41 т. д (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1, $^3J_{HP}$ 1.2 Гц), 2.58 с (3H, SCH₃), 4.43 д. к (4H, CH₂, $^2J_{HP}$ 8.2, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц), 6.71 д. д (1H, CHC=O, $^3J_{HH}$ 5.5, $^4J_{HP}$ 0.6 Гц), 8.47 д. д (1H, CHN, $^3J_{HH}$ 5.5, $^3J_{HP}$ 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.17 (SCH_3), 16.09 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 7.2 Гц), 65.28 д (CH_2 , $^2J_{CP}$ 5.9 Гц), 104.89 д ($CHC=O$, $^3J_{CP}$ 6.7 Гц), 139.03 д (CHN, $^2J_{CP}$ 10.0 Гц), 163.57 д (C–S, $^2J_{CP}$ 9.9 Гц), 173.34 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P –8.23 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 279.2654 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_9H_{15}N_2O_4PS$: 279.2661).

Диэтил-[6-метил-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3б). Выход 93%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 133–134°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.40 д. т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.1, $^3J_{HP}$ 1.1 Гц), 2.45 д (3H, CH₃C, $^4J_{HP}$ 3.5 Гц), 2.57 с (3H, SCH₃), 4.35 м (4H, CH₂O), 6.56 д (1H, CHC=O, $^4J_{HP}$ 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.12 (SCH_3), 16.12 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 7.1 Гц), 25.36 д (CH_3C , $^3J_{CP}$ 6.9 Гц), 65.12 д (CH_2 , $^2J_{CP}$ 6.1 Гц), 103.90 д (CH, $^3J_{CP}$ 6.6 Гц), 163.87 д (CN, $^2J_{CP}$ 9.4 Гц), 170.58 д (C–S, $^2J_{CP}$ 10.2 Гц), 172.56 д (C=O, $^4J_{CP}$ 2.9 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P –8.18 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 293.2914 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{10}H_{17}N_2O_4PS$: 293.2923).

Диэтил-[2-(метилтио)-4-оксо-6-(трифторметил)пиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3в). Выход 85%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 197–198°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.34 д. т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.0, $^4J_{HP}$ 1.0 Гц), 2.51 с (3H, SCH₃), 4.51 м (4H, CH₂), 6.23 м (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.01 (SCH_3), 16.12 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 5.9 Гц), 64.02 д

(CH₂, $^2J_{CP}$ 6.1 Гц), 114.54 м (CH), 127.97 д. к (CF₃, $^1J_{CF}$ 267.9, $^3J_{CP}$ 5.5 Гц), 139.87 м (CCF_3), 160.04 м (C–S), 167.11 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P –9.76 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 347.2643 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_{10}H_{14}F_3N_2O_4PS$: 347.2651).

Диэтил-[6-амино-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3г). Выход 95%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 142–143°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.38 м (6H, CH_2CH_3), 2.49 с (3H, SCH₃), 4.29 д. к (4H, CH₂O, $^2J_{HP}$ 8.2, $^3J_{HP}$ 7.3 Гц), 5.35 с (2H, NH₂), 5.87 д (1H, CHC=O, $^4J_{HP}$ 1.0 Гц), 6.77 с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 13.84 (SCH_3), 16.01 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 7.1 Гц), 64.94 д (CH_2O , $^2J_{CP}$ 6.1 Гц), 86.43 д (CHC=O, $^3J_{CP}$ 6.6 Гц), 163.61 д (CNH₂, $^2J_{CP}$ 11.4 Гц), 165.35 д (C–S, $^2J_{CP}$ 11.0 Гц), 171.81 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P –8.26 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 294.2794 [$M + H$]⁺ (вычислено для $C_9H_{16}N_3O_4PS$: 294.2801).

Диэтил-[2-(метилтио)-4-оксо-6-фенилпиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3д). Выход 90%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 208–209°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.37 д. т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.0, $^4J_{HP}$ 0.8 Гц), 2.49 с (3H, SCH₃), 4.75 м (4H, CH₂O), 6.63 с (CHC=O), 7.34 м (2H, CH_{Ar}), 7.74 м (1H, CH_{Ar}), 8.02 м (2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 16.31 с (SCH_3), 16.67 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 6.6 Гц), 61.75 д (CH_2O , $^2J_{CP}$ 6.1 Гц), 115.88 д ($CHC=O$, $^3J_{CP}$ 6.9 Гц), 128.24 (CH_{Ar}), 129.02 (CH_{Ar}), 129.56 (CH_{Ar}), 130.11 д (C_{Ar}, $^3J_{CP}$ 6.6 Гц), 141.43 д (C–Ph, $^2J_{CP}$ 17.0 Гц), 162.92 д (C–S, $^2J_{CP}$ 17.5 Гц), 166.05 (C=O). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$): δ_P –8.63 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 377.3619 [$M + Na$]⁺ (вычислено для $C_{15}H_{19}N_2O_4PS$: 377.3627).

Диэтил-[2-(метилтио)-4,6-диоксо-5,6-дигидропиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (3е). Выход 87%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 270–271°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 1.41 д. т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{HH}$ 7.2, $^4J_{HP}$ 1.0 Гц), 2.57 с (3H, SCH₃), 3.74 с (2H, CH₂C=O), 4.34 м (4H, CH₂O). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 14.24 (SCH_3), 16.07 д (CH_2CH_3 , $^3J_{CP}$ 7.1 Гц), 37.49 д (CH₂, $^3J_{CP}$ 5.0 Гц), 62.37 д (CH_2O , $^2J_{CP}$ 5.9 Гц), 160.04 д (C–S, $^2J_{CP}$ 10.8 Гц), 165.60 д (C=O, $^2J_{CP}$ 10.5 Гц), 172.94 д (C=O, $^4J_{CP}$ 2.7 Гц). Спектр

ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -8.54 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 295.2644 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$: 295.2653).

Диэтил-[5-метил-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зж). Выход 98%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 136–137°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.43 д. т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, $^4J_{\text{HP}}$ 1.2 Гц), 2.18 д (3H, CH_3C , $^4J_{\text{HH}}$ 0.8 Гц), 2.56 с (3H, CH_3S), 4.43 д. к (4H, CH_2O , $^3J_{\text{HP}}$ 8.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 8.30 д. к (1H, CH , $^3J_{\text{HP}}$ 5.7, $^4J_{\text{HH}}$ 0.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.24 д (CH_3C , $^4J_{\text{CP}}$ 2.8 Гц), 14.16 (CH_3S), 16.13 д (CH_3CH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 6.8 Гц), 65.19 д (CH_2O , $^2J_{\text{CP}}$ 5.9 Гц), 114.04 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 159.61 д (CHC , $^2J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц), 163.21 д ($\text{C}-\text{S}$, $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 169.09 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{CP}}$ 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -7.86 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 293.2911 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$: 293.2921).

Диэтил-[6-метил-2-(метилтио)-4-оксо-5-пропилпиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зз). Выход 91%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 175–176°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.99 т (3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 1.42 д. т (6H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, $^4J_{\text{HP}}$ 1.2 Гц), 2.47 д (3H, SCH_3 , $^4J_{\text{HP}}$ 1.5 Гц), 2.56 с (3H, SCH_3), 2.67 м (4H, CH_2C), 4.43 м (4H, CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.88 (SCH_3), 16.15 д (CH_2CH_3 , $^3J_{\text{CP}}$ 6.8 Гц), 21.75 д (CH_3C , $^3J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 22.15 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.21 д ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^4J_{\text{CP}}$ 3.0 Гц), 64.95 д (CH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 6.0 Гц), 121.23 д ($\text{C}=\text{O}$, $^3J_{\text{CP}}$ 7.9 Гц), 150.16 д (SCH_3 , $^2J_{\text{CP}}$ 16.8 Гц), 168.38 д ($\text{C}-\text{S}$, $^2J_{\text{CP}}$ 18.0 Гц), 168.99 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -7.86 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 334.3710 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$: 334.3719).

Диэтил-[5-(циано)-6-(3-фторфенил)-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зи). Выход 92%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 245–246°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.48 д. т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, $^4J_{\text{HP}}$ 1.2 Гц), 2.68 с (3H, CH_3S), 4.45 д. к (4H, CH_2O , $^3J_{\text{HP}}$ 8.3, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.13 м (1H, CH_{Ar}), 7.55 м (1H, CH_{Ar}), 7.78 м (1H, CH_{Ar}), 7.91 д. д. д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8, $^4J_{\text{HH}}$ 1.8, $^5J_{\text{HF}}$ 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.66 (CH_3S), 16.03 д (CH_3CH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц), 66.08 д (CH_2O , $^2J_{\text{CP}}$ 6.2 Гц), 103.10 д (CCN , $^3J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 119.45 д (CH_{Ar} , $^2J_{\text{CF}}$ 27.1 Гц), 121.83

(CN), 125.36 д (CH_{Ar} , $^4J_{\text{CF}}$ 1.4 Гц), 128.10 д (CH_{Ar} , $^2J_{\text{CF}}$ 25.2 Гц), 130.69 д (CH_{Ar} , $^3J_{\text{CF}}$ 8.1 Гц), 142.24 д (C_{Ar} , $^3J_{\text{CF}}$ 8.7 Гц), 147.65 д (CC_{Ar} , $^2J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц), 158.78 д ($\text{C}-\text{S}$, $^2J_{\text{CP}}$ 9.3 Гц), 163.18 ($\text{C}=\text{O}$), 168.02 д ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{F}$, $^1J_{\text{CF}}$ 241.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -8.36 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 398.0654 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_4\text{PS}$: 398.0663).

Диэтил-[5-(циано)-6-(2,3-диметоксифенил)-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зк). Выход 94%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 221–222°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.29 д. т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9, $^4J_{\text{HP}}$ 0.9 Гц), 2.47 с (3H, CH_3S), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.51 м (4H, CH_2), 7.11 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.33 т (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц), 7.82 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.78 (CH_3S), 16.10 д (CH_3CH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 4.8 Гц), 54.67 (OCH_3), 58.05 (OCH_3), 64.32 д (CH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 5.8 Гц), 102.82 д (CCN , $^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц), 110.21 (CH_{Ar}), 123.43 (CN), 124.65 (CH_{Ar}), 126.04 (CH_{Ar}), 127.36 д (C_{Ar} , $^4J_{\text{CP}}$ 7.7 Гц), 144.31 (C_{Ar}), 145.03 (C_{Ar}), 151.32 д (CC_{Ar} , $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 160.30 д ($\text{C}-\text{S}$, $^2J_{\text{CP}}$ 10.0 Гц), 165.55 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -9.09 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 440.0957 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{PS}$: 440.0969).

Диэтил-[5-(циано)-6-(2,4-дихлорфенил)-2-(метилтио)-4-оксопиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зл). Выход 90%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 257–258°C (петролейный эфир). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34 д. т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9, $^4J_{\text{HP}}$ 0.9 Гц), 2.53 с (3H, CH_3S), 4.51 м (4H, CH_2), 7.31 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 7.47 с (1H, CH_{Ar}), 7.54 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.93 (CH_3S), 16.43 д (CH_3CH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 5.1 Гц), 60.71 д (CH_2O , $^2J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц), 103.43 д (CCN , $^3J_{\text{CP}}$ 4.8 Гц), 115.69 (CN), 123.43 д (C_{Ar} , $^3J_{\text{CP}}$ 5.2 Гц), 126.81 (CH_{Ar}), 127.16 (CH_{Ar}), 128.70 (CH_{Ar}), 131.17 (C_{Ar}), 135.58 (C_{Ar}), 147.22 д (CC_{Ar} , $^2J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц), 157.42 д ($\text{C}-\text{S}$, $^2J_{\text{CP}}$ 10.2 Гц), 163.61 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -8.91 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : найдено 447.9970 и 449.9939 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$: 447.9978 и 449.9948).

Диэтил-[5-(циано)-2-(метилтио)-4-оксо-6-(*m*-толил)пиримидин-1(4H)-ил]фосфонат (Зм). Выход 94%, белое кристаллическое вещество, т. пл. 218–219°C (петролейный эфир). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.47 д. т (6H, CH_3CH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.1, $^4J_{\text{HP}}$ 1.2 Гц), 2.47 с (3H, CH_3), 2.67 с (3H, CH_3S), 4.51 д. к (4H, CH_2O , $^3J_{\text{HP}}$ 8.4, $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Гц), 7.28 с (CH_{Ar}), 7.37 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.1 Гц), 7.51 т (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.6 Гц), 8.01 д (1H, CH_{Ar} , $^3J_{\text{HH}}$ 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.56 (CH_3S), 16.09 д (CH_3CH_2 , $^3J_{\text{CP}}$ 6.9 Гц), 21.63 (CH_3), 65.99 д (CH_2 , $^2J_{\text{CP}}$ 6.3 Гц), 108.60 д (CCN , $^3J_{\text{CP}}$ 5.0 Гц), 113.91 (CN), 118.54 (CH_{Ar}), 129.08 (CH_{Ar}), 129.62 (CH_{Ar}), 131.88 (CH_{Ar}), 131.17 д (C_{Ar} , $^3J_{\text{CP}}$ 4.9 Гц), 139.71 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{CH}_3$), 149.95 д (CC_{Ar} , $^2J_{\text{CP}}$ 9.8 Гц), 151.32 д (C-S , $^2J_{\text{CP}}$ 9.5 Гц), 153.66 д (C=O , $^4J_{\text{CP}}$ 2.2). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} -9.05 м. д. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 394.0907 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$: 394.0915).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Егоров Дмитрий Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3744-9306>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования (№ 785.00.X6019) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шупиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А. // ЖОХ. 2020. Т. 91. № 12. С. 1962; Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 91. P. 809. doi 10.1134/S1070363221120161
2. Сюткина А.И., Шаравьёва Ю.О., Чащина С.В., Шупиловских С.А., Игидов Н.М. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 496; Siutkina, A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
3. Khranchikhin A.V., Skryl'nikova M.A., Esaulkova I.L., Sinegubova E.O., Zarubaev V.V., Gureev M.A., Puzyk A.M., Ostrovskii V.A. // Molecules. 2022. Vol. 27. N 22. P. 7940. doi 10.3390/molecules27227940
4. Pankin D., Khokhlova A., Kolesnikov I., Vasileva A., Pilip A., Egorova A., Erkhiteva E., Zigel V., Gureev M., Manshina A. // 2021. Spectrochim. Acta (A). Vol. 246. P. 118979. doi 10.1016/j.saa.2020.118979
5. Madia V.N., Nicolai A., Messori A., De Leo A., Ialongo D., Tudino V., Saccoliti F., De Vita D., Scipione L., Artico M., Taurone S., Taglieri L., Di Santo R., Scarpa S., Costi R. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 3. P. 771. doi 10.3390/molecules26030771
6. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шупиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шупиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 57. № 12. С. 1736; Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh, S.A. // Russ. J. Organ. Chem. 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
7. Yadav A.K., Ghule V.D., Dharavath S. // J. Mater. Chem. (A). 2021. Vol. 9. N 44. P. 15900. doi 10.1039/D2TA02042D
8. Komatsu R., Sasabe H., Kido J. // J. Photon. Energy. 2018. Vol. 8. N 3. P. 032108. doi 10.1117/1.JPE.8.032108
9. Pandidurai J., Jayakumar J., Chen Y.-K., Hsieh C.-M., Cheng C.-H. // J. Mater. Chem. (C). 2021. Vol. 9. N 44. P. 15900. doi 10.1039/d1tc03998a
10. Rodella F., Saxena R., Bagnich S., Banevičius D., Kreiza G., Athanasopoulos S., Juršėnas S., Kazlauskas K., Köhler A., Strohrriegl P. // J. Mater. Chem. (C). 2021. Vol. 9. N 48. P. 17471. doi 10.1039/d1tc03598c
11. Zhestkij N.A., Gunina E.V., Fisenko S.P., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. // Chimica Techno Acta. 2021. Vol. 8. N 4. Article no. 20218411. doi 10.15826/chimtech.2021.8.4.11
12. Li B., Li Z., Song X., Guo F., Wang Y., Gao S., Zhang Y. // Dyes and Pigments. 2022. Vol. 203. P. 110373. doi 10.1016/j.dyepig.2022.110373
13. Finger V., Kufa M., Soukup O., Castagnolo D., Roh J., Korabecny J. // Eur. J. of Med. Chem. 2023. Vol. 246. P. 114946. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114946
14. Ayman R., Radwan A.M., Elmetwally A.M., Ammar Y.A., Ragab A. // ArchPharm. 2022. Vol. 356. N 2. P. 1. doi 10.1002/ardp.202200395
15. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 24. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
16. Nair N., Majeed J., Pandey P.K., Sweetey R., Thakur R. // Indian J. Pharm. Sci. 2022. Vol. 84. N 1. P. 14. doi 10.36468/pharmaceutical-sciences.890

17. Subham D., Saleem A., Bahar A., Rikeshwar D.P., Ashif I., Hyder P.F., Alex J. // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2022. Vol. 21. P. 926. doi 10.2174/1871527320666210804161400
18. Albratty M., Alhazmi H.A. // *Arab. J. Chem.* 2022. Vol. 15. N 6. P. 103846. doi 10.1016/j.arabjc.2022.103846
19. Kaskevich K.I., Babushkina A.A., Gurzhiy V.V., Egorov D.M., Svintsitskaya N.I., Dogadina A.V. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2020. Vol. 16. P. 1947. doi 10.3762/bjoc.16.161
20. Бабушкина А.А., Егоров Д.М., Каскевич К.И. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. № 11. С. 1718. doi 10.31857/S0044460X20110116. Babushkina A.A., Egorov D.M., Kaskevich K.I. // *Russ. J. of Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 11. P. 2093. doi 10.1134/S1070363220110110
21. Babushkina A.A., Dogadina A.V., Egorov D.M., Piterskaia J.L., Shtro A.A., Nikolaeva Y.V., Galochkina A.V., Kornev A.A., Boitsov V.M. // *Med. Chem. Res.* 2021. Vol. 30. N 12. P. 2203. doi 10.1007/s00044-021-02801-x
22. Бабушкина А.А., Питерская Ю.Л., Штро А.А., Николаева Ю.В., Галочкина А.В., Клабуков А.М., Егоров Д.М. // *ЖОХ*. 2022. Т. 92. Вып. 1. С. 31. doi 10.31857/S0044460X2201005X; Babushkina A.A., Piterskaya Yu.L., Shtro A.A., Nikolaeva Yu.V., Galochkina A.V., Klabukov A.M., Egorov D.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 1. P. 18. doi 10.1134/S1070363222010042
23. Cosimelli B., Greco G., Ehlaro M., Novellino E., Da Settimo F., Taliani S., La Motta C., Bellandi M., Tuccinardi T., Martinelli A., Ciampi O., Trincavelli M.L., Martini C. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 1764. doi 10.1021/jm701159t
24. Müller C.E., Deters D., Dominik A., Pawlowski M. // *Synthesis*. 1998. Vol. 1998. N 10. P. 1428. doi 10.1055/s-1998-2182
25. Burbuliene M.M., Dobrovolskaite R., Vainilavicius P. // *J. Heterocycl. Chem.* 2006. Vol. 43. P. 1557. doi 10.1002/jhet.5570430619
26. Abdel-Rahman A.A.-H., El-Etrawy A.-A.S.H., Abdel-Megied A.E.-S., Zeid I.F., El Ashry E.S.H. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2008. Vol. 27. N 12. P. 1257. doi 10.1080/15257770802086898
27. Attia A.M., Sallam M.A., Almehdi A.A., Abbasi M.M. // *Nucleosides, Nucleosides and Nucleotides*. 2006. Vol. 18. N 10. P. 2307. doi 10.1080/07328319908044883
28. Jakubkiene V., Kacnova Z., Burbuliene M.M., Vainilavicius P. // *J. Heterocycl. Chem.* 2008. Vol. 45. P. 1391. doi 10.1002/jhet.5570450522
29. Rezaeimanesh F., Bakherad M., Nasr-Isfahani H., Bahramian B., Naderi S. // *J. Heterocycl. Chem.* 2020. Vol. 57. N 2. P. 565. doi 10.1002/jhet.3772
30. Abdel-Rahman A.A.-H., Abdel-Megied A.E.-S., Goda A.E.-S., Zeid I.F., El Ashry E.S.H. // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2006. Vol. 22. N 11. P. 2027. doi 10.1081/NCN-120026404

Synthesis and Phosphonylation of *S*-Methylthiouracil and Its Derivatives

A. S. Skrylkova^a, N. A. Nosova^a, D. M. Egorov^{a,*}, M. D. Khalikova^b,
U. A. Rozikov^b, and S. Sh. Safarov^b

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

^b V.I. Nikitin Institute of Chemistry, National Academy of Sciences of Tajikistan, Dushanbe, 734063 Tajikistan

*e-mail: diavoly@mail.ru

Received April 28, 2023; revised May 28, 2023; accepted May 30, 2023

A series of *S*-methylated derivatives of 2-thiouracil were prepared and then phosphonylated with diethyl chlorophosphate. The reaction conditions were optimized, the structure of the obtained compounds was determined by ¹H, ¹³C, ³¹P NMR spectroscopy methods.

Keywords: 2-thiouracil, phosphorylation, dialkyl chlorophosphate, amidophosphates

α -ТИОЗАМЕЩЕННЫЕ ДИБЕНЗОИЛМЕТАНАТЫ ДИФТОРИДА БОРА

© 2023 г. И. В. Свистунова^{1,*}, Г. О. Третьякова^{1,2}, С. А. Тихонов³

¹ Дальневосточный федеральный университет, п. Аякс 10, о. Русский, Владивосток, 690922 Россия

² Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, 690022 Россия

³ Камчатский филиал Федерального исследовательского центра «Единая геофизическая служба Российской академии наук», Петропавловск-Камчатский, 683023 Россия

*e-mail: irasvist@gmail.com

Поступило в редакцию 20 апреля 2023 г.

После доработки 16 мая 2023 г.

Принято к печати 21 мая 2023 г.

При обработке тетракетона, в котором две дибензоилметановые группы соединены дисульфидным мостиком через центральные (α) атомы углерода, был получен двухъядерный комплекс, содержащий бордибензоилметанатные фрагменты. Подобно ароматическим дисульфидам данное соединение расщепляется под действием хлористого сульфурила и брома с образованием сульфенилхлоридного или сульфенилбромидного производных. Показано, что эти соединения вступают в обычные для сульфенилгалогенидов реакции замещения и присоединения, позволяя получать бордибензоилметанатные комплексы, содержащие различные функциональные группы, связанные с хелатным циклом через центральный атом углерода. По результатам изучения УФ спектров поглощения полученных соединений сделано предположение о характере взаимодействия α - и β -заместителей с хелатным циклом.

Ключевые слова: β -дикетонаты дифторида бора, α -тиозамещенные дибензоилметанаты дифторида бора, УФ спектры поглощения

DOI: 10.31857/S0044460X23060112, **EDN:** FMIFGK

В последние годы объектом пристального внимания многих исследователей стали оптические свойства β -дикетонатов дифторида бора. Некоторые из этих комплексов проявляют агрегационно-индуцированную люминесценцию [1], термохромизм [2, 3], сольватохромизм [4–6], механохромизм [7–9], фосфоресценцию при комнатной температуре [10, 11]. Это позволило использовать β -дикетонатные комплексы дифторида бора в качестве лазерных красителей [12, 13], материалов для нелинейной оптики [14] и органических светодиодов [15]. Известно, что появление люминесцентных свойств в β -дикетонатных комплексах дифторида бора происходит при расширении π -электронной системы хелатного цикла за счет сопряжения с ароматическими заместителями,

находящимися у β -углеродных атомов [16]. Простейшим люминофором такого типа является дибензоилметанат дифторида бора $F_2B(dbmH)$. Представляло интерес выяснить, как повлияет на оптические свойства этого комплекса введение к центральному атому углерода хелатного цикла заместителя, способного взаимодействовать с π -электронной системой хелатного цикла.

В настоящее время в литературе отсутствуют сведения о дибензоилметанатных комплексах дифторида бора, содержащих неуглеродный заместитель у центрального атома углерода хелатного цикла (α). Единственным исключением является двухъядерный комплекс, в котором борацетилацетонатный цикл и бордибензоилметанатный цикл соединены через атом серы $F_2Bacac-S-dbmbF_2$

Схема 1.

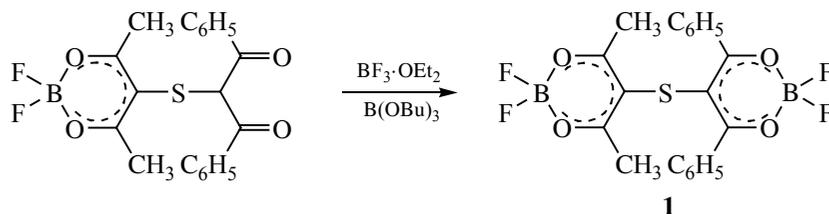
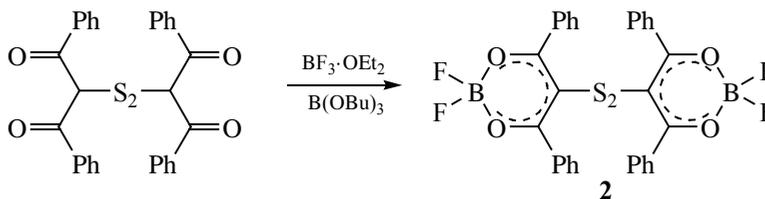


Схема 2.



[17]. Данный комплекс был получен в результате реакции хелатирования дибензоилметана, содержащего заместитель у центрального атома углерода (схема 1).

Для расширения круга замещенных дибензоилметанатных комплексов мы использовали прием, ранее отработанный на примере ацетилацетонатных комплексов [18]: получение двухъядерного борфторидного комплекса, в котором хелатные циклы соединены дисульфидной группой, из соответствующего тетракетона; расщепление дисульфидного мостика галогенирующими агентами с образованием сульфенилгалогенидов, которые подобно ароматическим аналогам вступают в широкий круг превращений в мягких условиях.

Тетракетон, в котором две дибензоилметанатные группы соединены дисульфидным мостиком через центральные атомы углерода, был описан в работе [19]. При обработке этого соединения смесью эфирата трехфтористого бора и трибутилбората с хорошим выходом был получен двухъядерный комплекс **2** (схема 2).

Комплекс **2** является стабильным малорастворимым в бензоле и хлороформе кристаллическим веществом желтого цвета, которое в отличие от незамещенного дибензоилметаната, не люминесцирует.

Результаты элементного анализа показали, что комплекс **2** выделяется совместно с молекулами растворителя, из которого производится его кристаллизация. Нами были получены аддукты с молекулами хлороформа, толуола, этилацетата. При перекристаллизации из смеси этилацетат–петролейный эфир был получен аддукт с метилциклопентаном, который являлся основным компонентом использованного петролейного эфира.

Комплекс обладает низкой летучестью, что не позволяет исследовать его методами хромато–масс–спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются только сигналы ароматических протонов, а также молекул захваченного растворителя. В некоторых случаях молекулы растворителя можно наблюдать в ИК спектрах: этилацетат (1743 см^{-1}), метилциклопентан ($2946, 2866\text{ см}^{-1}$). До сих пор ИК спектры дибензоилметанатов дифторида бора, содержащих заместитель у α -углеродного атома, не были описаны. Спектр комплекса **2** существенно отличается от спектра $\text{F}_2\text{B}(\text{dbmH})$. Вместо одной интенсивной полосы в области $1600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$, обусловленной колебаниями хелатированных групп $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ в незамещенном комплексе, в спектре комплекса **2** присутствует дублетная полоса в области 1500 см^{-1} и интенсивная полоса в области 1430 см^{-1} . Мы полагаем, что дублетная полоса обусловлена колебаниями группы

Схема 3.

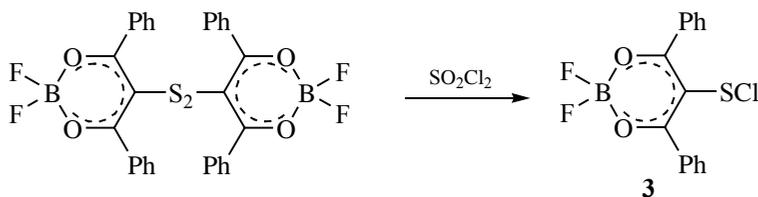
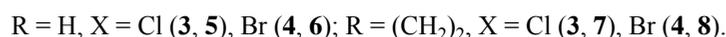
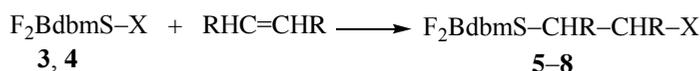


Схема 4.



C=O (хелат), а полоса в области 1430 см⁻¹ – колебаниями группы C=C (хелат). Подобное отнесение мы сделали по аналогии со спектрами ацетилацетонатных комплексов дифторида бора [20].

Подобно другим дисульфидным соединениям комплекс **2** расщепляется под действием хлористого сульфурита с образованием сульфенилхлоридного производного **3** (схема 3).

Как и при расщеплении ацетилацетонатного аналога, катализатором реакции является триэтиламин. Сравнивая расщепление дибензоилметанатного димера **2** и аналогичную реакцию для ацетилацетонатного комплекса, можно отметить, что более низкая растворимость дибензоилметанатных комплексов требует проведения реакции в более разбавленных растворах. По той же причине в качестве растворителя предпочтительно использовать хлористый метилен вместо хлороформа. При добавлении избытка брома к дисульфиду **2** происходит образование сульфенилбромида F₂VdbmSBr **4**.

Как было показано ранее, дисульфидная связь в (F₂VасасS)₂ обратимо расщепляется под действием иода, что можно зафиксировать, добавив в реакционную смесь циклогексен, который связывает образующийся сульфенилиодид. При воспроизведении аналогичных условий для комплекса **2** не наблюдается образования новых продуктов: дисульфидный комплекс возвращается в неизменном виде. Вероятно, это обусловлено меньшей доступ-

ностью дисульфидной группы в комплексе **2**, которая окружена четырьмя фенильными группами.

Сульфенилгалогениды **3** и **4** могут храниться при пониженной температуре (0°C) в течение нескольких дней без заметного разложения, однако для дальнейшего использования предпочтительно использовать свежеприготовленные препараты без дополнительной очистки. При перекристаллизации комплексы **3** и **4** подвергаются частичному разложению, что приводит к понижению содержания хлора (брома), а в спектрах ЯМР ¹H появляются дополнительные сигналы.

Комплексы **3** и **4** вступают реакции обычные для сульфенилхлоридов (бромидов). Так, при взаимодействии с непредельными соединениями образуются продукты присоединения (схема 4). Реакции замещения в сульфенилхлориде **3** были использованы для получения тиоцианатного, тиофосфатного и сульфениламидного производных (схема 5).

Попытки использовать для получения SCN-замещенного дибензоилметаната **9** цианистый калий вместо синильной кислоты оказались неудачными. При перемешивании бензольного раствора сульфенилхлорида **3** с KCN или при проведении реакции в уксусной кислоте образование тиоцианата **9** происходит в очень небольшом количестве, что можно зафиксировать при исследовании реакционных смесей методом ТСХ. В качестве основного продукта в обоих случаях происходит образование

Схема 5.

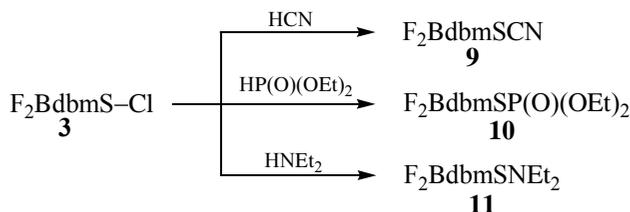
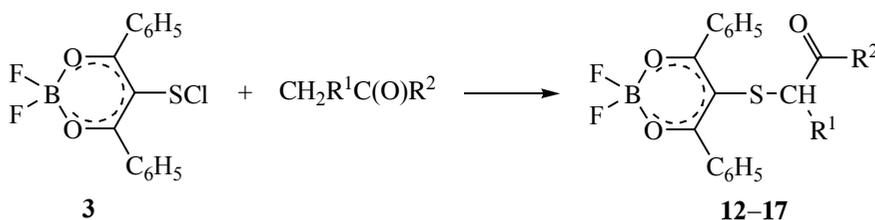


Схема 6.



$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**12**), C_6H_5 (**13**); $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3$ (**14**); $\text{R}^1 = \text{C(O)CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**15**), OEt (**16**); $\text{R}^1 = \text{C(O)C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**17**).

смолообразных веществ неустановленной природы. Ранее аналогичные результаты наблюдались при получении $\text{F}_2\text{BacacSCN}$ из сульфенилхлорида [18], т. е. реакции замещения в сульфенилхлоридах борнохелатных комплексов предпочтительно проводить, используя кислотные реагенты.

Тиофосфатзамещенный комплекс **10** был получен с низким выходом (около 30%), что обусловлено большими потерями при выделении этого вещества. В спектре ЯМР ^1H комплекса **10**, кроме сигналов протонов фенильных и метильных групп, присутствуют два одинаковых (по форме и интенсивности) мультиплета, обусловленных резонансом протонов метиленовых групп оксиэтильных фрагментов тиофосфатной группы (3.30 и 3.74 м. д.), т. е. указанные группы являются неэквивалентными. Можно предположить, что две объемные фенильные группы, находящиеся рядом с тиофосфатной группой, ограничивают ее свободное вращение и делают оксиэтильные группы неравноценными.

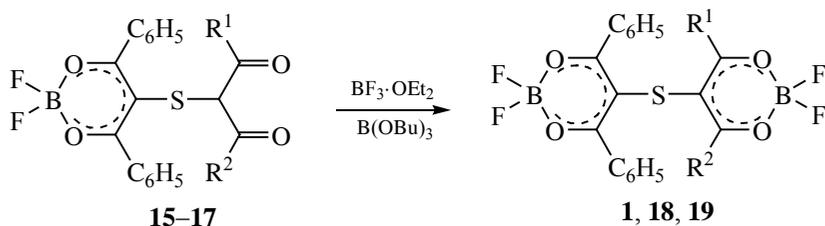
Известно, что получить сульфенамидное производное для ацетилацетонатного комплекса не представляется возможным, так как в присутствии

аминов или иных реагентов основного характера ацетилацетонаты дифторида бора разлагаются. Однако дибензоилметанатный комплекс оказался более устойчив к действию основных реагентов и для него сульфениламидное производное было получено с хорошим выходом.

Подобно другим сульфенилхлоридам комплекс **3** взаимодействует с кетонами и diketонами с образованием ожидаемых продуктов **12–17**. Обязательным условием проведения подобных реакций является использование значительного (не менее 5-кратного) избытка реагента. В противном случае время реакции значительно увеличивается, а в продукте будет присутствовать большое количество примесей (схема 6).

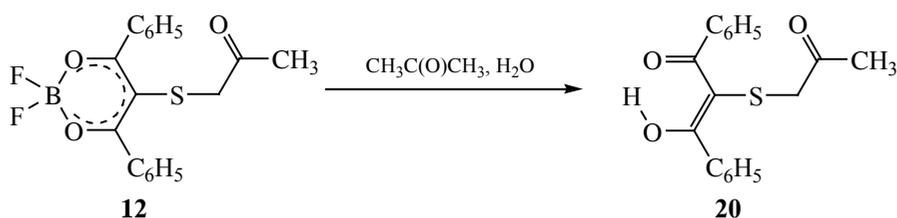
Для раствора соединения **15** в дейтерохлороформе ацетилацетонный фрагмент находится в енольной форме, что подтверждается отсутствием в спектре ЯМР ^1H сигнала метинового протона (5–7 м. д.) и наличием сигнала енольного протона при 16.85 м. д. Дибензоилметановый фрагмент в растворе соединения **17** находится в кето-форме: в спектре этого соединения присутствует сигнал протона, находящегося у α -углеродного атома

Схема 7.



R¹ = R² = CH₃ (**1**); R¹ = CH₃, R² = OEt (**18**); R¹ = R² = C₆H₅ (**19**).

Схема 8.



дибензоилметанового фрагмента (5.15 м. д.), и отсутствуют сигналы в области 13–19 м. д., что указывает на отсутствие енольных протонов. Для комплекса **16** в растворе дейтерохлороформа присутствуют обе таутомерные формы: в спектре наблюдаются сигналы енольного протона (13.25 м. д.) и протона у α-углеродного атома (3.64 м. д.). Другие сигналы ацетоуксусного фрагмента удвоены. Соотношение енольной и кетонной форм составляет примерно 2:1.

Продукты реакции **5** и **6**, полученные в результате присоединения к этилену, являются кристаллическими веществами желтого цвета, а комплексы **7** и **8**, полученные при присоединении циклогексена, – веществами оранжевого цвета. Остальные комплексы являются веществами желтого цвета. Все они не обладают люминесцентными свойствами. ИК спектры комплексов **3–17** схожи со спектром дисульфидного комплекса **2**.

При обработке комплекса **15** эфиром трехфтористого бора был получен двухъядерный комплекс, идентичный комплексу, полученному ранее по схеме 1. Из соединения **16** был получен двухъядерный комплекс, содержащий бордибензоилметанатный и борацетоуксусный фрагменты (схема 7).

В работе [21] был предложен простой способ расщепления замещенных ацетилацетонатных комплексов бора для получения свободных diketонов. Реакция проходит при комнатной температуре при добавлении к раствору комплекса в ацетоне равного объема воды. Нас заинтересовало, можно ли этот способ применить к дибензоилметанатным комплексам, которые обладают большей устойчивостью к действию оснований. При обработке комплекса **12** в условиях, описанных в работе [21], был получен трикетон **20** с хорошим выходом (схема 8).

Таким образом, α-замещенные дибензоилметанатные комплексы дифторида бора можно разлагать в водно-ацетоновой среде для получения α-замещенных производных дибензоилметана.

УФ спектры тиозамещенных дибензоилметанатов дифторида бора существенно отличаются от спектра незамещенного хелата. Для раствора F₂B(dbmH) в хлороформе наблюдаются две хорошо разрешенные полосы [22]. Считается, что полоса с максимумом при 365 нм соответствует электронному переходу π₃–π₃^{Ph}→π₄+π₄^{Ph*}[17], где π₃–π₃^{Ph} – высшая заполненная молекулярная орбиталь (ВЗМО), π₄+π₄^{Ph*} – низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО). Плечо при 380 нм

Таблица 1. Параметры УФ спектров замещенных дибензоилметанатов дифторида бора $F_2B(dbm-X)^a$

№	Соединение	λ , нм (lg ϵ)	λ , нм (lg ϵ)	
			dbm \rightarrow dbm* (dbm+acac \rightarrow dbm*)	S3p+dbm \rightarrow dbm* (S3p+dbm+acac \rightarrow dbm*)
1	$F_2BdbmSacacBF_2$	280 (4.20)	331 (4.20)	395 (4.02)
2	$(F_2BdbmS)_2$	278 (4.23)	343 (4.46)	402 (4.11)
3	$F_2BdbmSCL$	273 (3.93)	347 (4.32)	(-) ^b
4	$F_2BdbmSBr$	277 (4.00)	348 (4.35)	(-) ^b
5	$F_2BdbmSC_2H_4Cl$	277 (3.85)	349 (4.24)	411 (-) ^B
6	$F_2BdbmSC_2H_4Br$	276 (3.85)	348 (4.24)	408 (-) ^B
7	$F_2BdbmSC_6H_{10}Cl$	276 (3.91)	354 (4.27)	415 (-) ^B
8	$F_2BdbmSC_6H_{10}Br$	277 (3.88)	356 (4.29)	414 (-) ^B
9	$F_2BdbmSCN$	285 (-) ^B	351 (4.39)	
10	$F_2BdbmSP(O)(OEt)_2$	273 (3.87)	369 (4.34)	
11	$F_2BdbmSNEt_2$	273 (3.96)	353 (4.37)	
12	$F_2BdbmSCH_2COCH_3$	277 (3.86)	345 (4.27)	404 (-) ^B
13	$F_2BdbmSCH_2COC_6H_5$	251 (4.12) ^r , 278 (-) ^B	347 (4.24)	405 (-) ^B
14	$F_2BdbmSC_5H_7O$	279 (3.88)	351 (4.29)	405 (-) ^B
15	$F_2BdbmSacacH$	280 (4.19)	343 (4.20)	412 (3.89)
16	$F_2BdbmSacEtacH$	273 (4.00)	347 (4.21)	408 (-) ^B
17	$F_2BdbmSdbmH$	259 (4.36)	348 (4.23)	404 (-) ^B
18	$F_2BdbmSacEtacBF_2$	265 (4.13)	316 (4.12), 340 (4.16)	398 (3.94)
19	$F_2BdbmSdbmBF_2$	290 (-) ^B	333 (4.51)	406 (-) ^B
	F_2BdbmH	270 (3.85) ^l , 282 (3.78) ^l	365 ^e (4.60), 380 ^e (4.52)	

^a Вакантные МО: dbm* – $\pi_4 + \pi_4^{Ph}$. Заполненные МО: dbm – $\pi_3 - \pi_3^{Ph}$, acac – π_3 , S3p – орбиталь атома серы.

^b В спектре наблюдается перегиб.

^B Полоса плохо разрешена, положение максимума определено примерно.

^r Предположительно, полоса обусловлена переходом в нехелатном фрагменте $CO_2C_6H_5$.

^l Соответствует π - π -переходам в S₄ и S₆, а также и внутривеличелатному запрещенному n - π -переходу S₅ [22].

^e Наличие двух максимумов обусловлено вибронной структурой спектра [16].

обусловлено высокочастотными колебаниями в плоскости молекулы (1400–1450 cm^{-1}) [16], т. е. в $F_2B(dbmH)$ полоса перехода $\pi_3 - \pi_3^{Ph} \rightarrow \pi_4 + \pi_4^{Ph*}$ на 83 нм (с учетом вибронной структуры) сдвинута bathochromно по сравнению с переходом $\pi_3 \rightarrow \pi_4^*$ в спектре $F_2B(acacH)$, что коррелирует с уменьшением величины энергетической щели ВЗМО \rightarrow НС-МО. Совершенно очевидно, что это является результатом сопряжения π -электронных систем фенильных колец и хелатного цикла. Кристаллографические исследования показали, что для твердого образца $F_2B(dbmH)$ фенильные циклы отклоняются от плоскости хелатного цикла всего на 3.0–3.5° [23], а в растворах наиболее вероятно их копланарное расположение. Еще одним следствием сопряжения π -электронных систем является

хорошо наблюдаемая в обычных условиях люминесценция $F_2B(dbmH)$.

С целью более точной интерпретации спектров поглощения комплексов **1–19** проведен анализ литературных данных о квантово-химических расчетах родственных соединений. Согласно результатам моделирования γ -замещенных ацетилацетонатов дифторида бора [24], полосы абсорбционных спектров при 269–296 и 325–338 нм в основном обусловлены переходами $\pi_3 \rightarrow \pi_4$ и S3p+ $\pi_3 \rightarrow \pi_4$, где π_3 и π_4 – орбитали хелатного цикла (фрагмент ОССНСО), а S3p – орбиталь атома серы. Замена метильных групп на фенильные (переход от ацетилацетонатов к дибензоилметанатам) должна приводить к bathochromным сдвигам

полос. Поэтому мы предполагаем, что в ряду исследованных соединений, содержащих F_2Vdbm - и dbm -фрагменты, максимумы интенсивности в спектрах поглощения при 316–380 и 395–415 нм определяются преимущественно переходами $dbm \rightarrow dbm^*$ и $S3p+dbm \rightarrow dbm^*$ (табл. 1). Обозначения dbm и dbm^* введены для удобства и соответствуют ВЗМО и НСМО F_2VdbmH – это орбитали π -типа, локализованные на хелатном цикле (более 50%) и фенильных группах (порядка на 20% на каждом заместителе) [22].

Стоит обратить внимание на то, что наличие у некоторых заместителей π -орбиталей может приводить к делокализации заполненных орбиталей, локализованных на хелатном цикле. Например, биядерные комплексы **1**, **15**, **16** и **18** содержат фрагменты асас и асЕтас, на которых должны быть частично локализованы верхние заполненные молекулярные орбитали данных соединений. Также для некоторых соединений может наблюдаться более выраженное смешивание заполненных орбиталей dbm и $S3p$. Вышеуказанные факторы могут приводить к некоторым изменениям природы электронных переходов $dbm \rightarrow dbm^*$ и $S3p+dbm \rightarrow dbm^*$, соответствующих полосам абсорбционных спектров при 316–380 и 395–415 нм. Для уточнения этих эффектов необходимо проводить анализ результатов квантовохимического моделирования с использованием высокоуровневых расчетных методов.

Однако на основе имеющихся у нас экспериментальных данных установлен ряд закономерностей. При замене атома α -водорода на серосодержащую группу наблюдается гипсохромное смещение длинноволновой полосы спектра на 10–22 нм (табл. 1) и исчезновение вибронной структуры, характерной для $F_2V(dbmH)$. В коротковолновой области (285–270 нм) вместо сдвоенного малоинтенсивного пика в примерно той же области наблюдается один пик. В спектрах большинства исследованных нами дибензоилметанатных комплексов на длинноволновом плече полосы перехода $dbm \rightarrow dbm^*$ находится перегиб. Аналогичная малоинтенсивная полоса присутствует в спектрах тиозамещенных ацетилацетонатных комплексов [24].

Таким образом, введение тиозаместителя в дибензоилметанат дифторида бора приводит к гипсохромному смещению полосы $dbm \rightarrow dbm^*$

перехода, исчезновению вибронной структуры этого перехода, понижению интенсивности перехода, появлению нового перехода в длинноволновой части спектра и тушению люминесценции. Мы полагаем, что появление α -заместителя в дибензоилметанате дифторида бора не позволяет фенильным циклам расположиться копланарно к плоскости хелатного цикла. Для компенсации пространственных затруднений фенильные циклы разворачиваются, что исключает возникновение сопряжения между ними и хелатным циклом. В работе [17] была определена структура одного тиозамещенного дибензоилметанатного комплекса дифторида бора. Действительно, в этом комплексе плоскость фенильных циклов на 40–61° повернута относительно плоскости хелатного цикла, что может быть объяснено только необходимостью уменьшить отталкивание между фенильными циклами, находящимися у β -углеродных атомов, и α -заместителем.

Разворот фенильных групп обуславливает невозможность сопряжения между π -электронными системами фенильных групп и хелатного цикла, что приводит к гипсохромному смещению максимума спектра поглощения, уменьшению его интенсивности, исчезновению вибронной структуры и тушению люминесценции. Следовательно, в дибензоилметанатных комплексах основной эффект α -заместителя сводится не к тому влиянию, которое он непосредственно оказывает на хелатный цикл, а к тому, что α -заместитель меняет характер взаимодействия хелатного цикла с β -заместителями.

По аналогии с ацетилацетонатными комплексами, появление дополнительной длинноволновой полосы в абсорбционных спектрах большинства исследованных соединений можно отнести к переходам с переносом электронной плотности с атома серы на орбиталь dbm^* .

Таким образом, предложен метод получения тиозамещенных дибензоилметанатных комплексов дифторида бора через получение дисульфидного производного. Установлено, что все тиозамещенные комплексы практически не обладают люминесцентными свойствами. Скорее всего это обусловлено тем, что введенный α -заместитель препятствует копланарному расположению β -фенильных групп и хелатного цикла и, соответственно, взаимодействию их электронных систем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры в области 4000–550 см⁻¹ получены на приборе Infracum FT-801 в таблетках KBr. УФ спектры поглощения зарегистрированы на приборе Termo Helios α (*l* 1 см, разрешение – 0.5 нм). Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker WH 400 с рабочей частотой 400 МГц в растворах дейтерохлороформа относительно ТМС. ТСХ выполнена на пластинах Sorbfil ПТСХ с УФ индикатором.

(HdbmS)₂ был получен по методике, приведенной в работе [14]. Хлороформ, дихлорметан, дихлорэтан, бензол и толуол перед использованием перегоняли над пятиокисью фосфора.

(F₂BdbmS)₂ (2). Смесь 1.02 г (2.0 ммоль) (HdbmS)₂, 0.852 г (6.0 ммоль) BF₃·OEt₂, 0.92 г (4.0 ммоль) В(ОВц)₃ в 8 мл хлороформа кипятили с перемешиванием в течение 1.5 ч. Затем реакционную смесь выдерживали при –10°C в течение 12–15 ч. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством охлажденного хлороформа. Выход 1.15–1.22 г, кристаллы желтого цвета. Для препарата, полученного после перекристаллизации из толуола: т. пл. 216–220°C (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3068, 1597, 1580 (Ph), 1506, 1497 (C=O, хелат), 1451, 1429 (C=C, хелат), 1346, 1192, 1046, 1002. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.36 с (3H, толуол), 7.19 м, 7.24 м, 7.53 м (5H, толуол), 7.42 м, 7.61 м, 7.78 м (20H, C₆H₅). Найдено, %: С 63.37; S 9.30. C₃₀H₂₀B₂F₄O₄S₂·C₇H₈. Вычислено, %: С 63.63; S 9.18.

Для препарата, полученного после перекристаллизации из хлороформа: Найдено, %: С 51.80; S 8.73. C₃₀H₂₀B₂F₄O₄S₂·CHCl₃. Вычислено, %: С 51.31; S 8.84.

Для препарата полученного после перекристаллизации из этилацетата: ИК спектр, ν, см⁻¹: 3065, 2981, 1743 (C=O, этилацетат), 1599, 1581 (Ph), 1508, 1498 (C=O, хелат), 1452, 1429 (C=O, хелат), 1345, 1186, 1049, 1003, 1021. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.26 т (6H, ОСН₂СН₃, *J* 7.2 Гц), 2.05 с (6H, СН₃COO), 4.12 к (4H, ОСН₂СН₃, *J* 7.2 Гц), 7.42 м, 7.52 м, 7.64 м (20H, C₆H₅). Найдено, %: С 58.46; S 8.34. C₃₀H₂₀B₂F₄O₄S₂·2C₄H₈O₂. Вычислено, %: С 58.33; S 8.20.

Для препарата, полученного после перекристаллизации из смеси этилацетат–петролейный

эфир. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3058, 2946, 2865, 1599, 1581 (Ph), 1508, 1497 (C=O, хелат), 1451, 1430 (C=C, хелат), 1346, 1186, 1051, 1003. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.96 д (3H, СН₃, метилциклопентан, *J* 6.6 Гц), 1.06 м, 1.51 м, 1.61 м, 1.86 м, 2.06 м (метилциклопентан), 7.42 м, 7.52 м, 7.65 м (20H, C₆H₅). Найдено, %: С 62.89; S 9.19. C₃₀H₂₀B₂F₄O₄S₂·C₆H₁₂. Вычислено, %: С 62.63; S 9.29.

F₂B(dbmSCl) (3). Катализатор: 100 мкл триэтиламина разбавляли 1 мл дихлорметана, 100 мкл полученного раствора разбавляли 1 мл дихлорметана. Смесь 200 мг растертого в порошок соединения **2** (использовали препарат, полученный перекристаллизацией из толуола), 10 мл дихлорметана, 400 мкл SO₂Cl₂ и 100 мкл катализатора перемешивали в течение 1 сут. Полученный раствор упаривали в вакууме при комнатной температуре. Соединение **3** получено в виде кристаллической массы желтого цвета с выходом 96–101%, т. пл. 160–190°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1596, 1581 (Ph), 1511, 1493 (C=O, хелат), 1448, 1413 (C=C, хелат), 1355, 1304, 1182, 1050. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.60 м, 7.75 м, 8.19 м (10H, C₆H₅). Найдено, %: С 52.96; S 9.28; Cl 10.74. C₁₅H₁₀BClF₂O₂S. Вычислено, %: С 53.21; S 9.47; Cl 10.47.

F₂B(dbmSBr) (4) получали аналогично, используя 180 мг (1.13 ммоль) брома. Выход 94–98%, оранжево-бежевые кристаллы, т. пл. 158–163°C (разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1595, 1580 (Ph), 1509, 1493 (C=O, хелат), 1448, 1412 (C=C, хелат), 1352, 1304, 1181, 1049. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.60 м, 7.74 м, 8.17 м (10H, C₆H₅). Найдено, %: С 47.16; S 8.33; Br 20.71. C₁₅H₁₀BBrF₂O₂S. Вычислено, %: С 47.04; S 8.37; Br 20.86.

Во всех остальных синтезах использовали свежеприготовленный сульфенилхлорид **3** или сульфенилбромид **4**, полученный из 200 мг (0.66 мэкв) соединения **2**, растворенный в 8 мл дихлорметана.

F₂B(dbmSC₂H₄Cl) (5). Через раствор соединения **3** в течение 0.5 ч пропускали этилен {прохождение реакции можно контролировать по ТСХ, R_f[F₂B(dbmSC₂H₄Cl)] 0.52, бензол}. После удаления растворителя в вакууме при комнатной температуре остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–петролейный эфир. Выход 63%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 142.5–144.5°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1599, 1580 (Ph), 1508, 1496 (C=O,

хелат), 1451, 1437 (C=C, хелат), 1431, 1338, 1146, 1048, 1004. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, J 7.3 Гц), 3.18 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, J 7.3 Гц), 7.55 м, 7.69 м, 8.11 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 55.78; S 8.70; Cl 9.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BClF}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.69; S 8.75; Cl 9.67.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSC}_2\text{H}_4\text{Br})$ (6) получали аналогично. Перекристаллизация из смеси хлороформ–гексан. Выход 72%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 154–157°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1599, 1582 (Ph), 1503, 1495 (C=O, хелат), 1452, 1431 (C=C, хелат), 1340, 1173, 1145, 1084, 1050. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.53 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, J 7.8 Гц), 3.02 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, J 7.8 Гц), 7.56 м, 7.69 м, 8.10 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 49.38; S 7.69; Br 19.30. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BBrF}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 49.67; S 7.80; Br 19.44.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSC}_6\text{H}_{10}\text{Cl})$ (7). К раствору соединения **3** добавляли 400 мкл циклогексена. Через 1 ч реакционную смесь упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход 50%, кристаллы оранжевого цвета, т. пл. 126–128°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2933, 2854, 1598, 1581 (Ph), 1503, 1491 (C=O, хелат), 1453, 1421 (C=C, хелат), 1338, 1184, 1045, 1001. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.03 м, 1.37 м, 1.60 м, 1.88 м [8H, (CH_2)₄], 2.36 д. т (1H, CHS , J 8.9, 4.1 Гц), 3.42 д. т (1H, CHCl , J 8.9, 4.1 Гц), 7.54 м, 7.66 м, 8.12 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 59.83; S 7.58; Cl 8.35. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BClF}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.95; S 7.62; Cl 8.43.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSC}_6\text{H}_{10}\text{Br})$ (8) получали аналогично. Выход 63%, кристаллы оранжевого цвета, т. пл. 128–132°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2931, 2853, 1596, 1581 (Ph), 1503, 1491 (C=O, хелат), 1452, 1421 (C=C, хелат), 1338, 1184, 1136, 1045, 1000. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.07 м, 1.51 м, 1.72 м, 1.91 м [8H, (CH_2)₄], 2.49 д. т (1H, CHS , J 8.0, 3.9 Гц), 3.63 д. т (1H, CHBr , J 8.0, 3.9 Гц), 7.54 м, 7.67 м, 8.12 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 54.40; S 7.01; Br 17.08. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BBrF}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 54.22; S 6.89; Br 17.18.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSCN})$ (9). К раствору соединения **3** в 15 мл дихлорметана добавляли 500 мкл синильной кислоты. Реакционную смесь выдерживали 1.5 ч при комнатной температуре, 12 ч при –10°C, затем упаривали в вакууме при комнатной температуре.

Остаток дважды перекристаллизовывали из смеси хлороформ–гексан. Выход 49% (после первой перекристаллизации), кристаллы светло-желтого цвета, т. пл. 172–177°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2158 (C \equiv N), 1599, 1582 (Ph), 1517, 1495 (C=O, хелат), 1451, 1426 (C=C, хелат), 1352, 1052, 1002. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.63 м, 7.76 м, 8.02 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 58.51; S 9.64. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BF}_2\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.39; S 9.74.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSP}(\text{O})(\text{OEt})_2)$ (10). К раствору соединения **3** добавляли 400 мкл диэтилфосфористой кислоты. Реакционную смесь выдерживали 0.5 ч при комнатной температуре, затем упаривали в вакууме. Остаток трижды промывали гексаном и в течение часа перемешивали со смесью гексан–толуол (20 + 6 мл) при 50°C экстракт декантировали и охлаждали до –15°C. Выход 28–32%, кристаллы светло-желтого цвета, т. пл. 82–105°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2996, 2977, 2908, 1598, 1581 (Ph), 1508, 1494 (C=O, хелат), 1453, 1424 (C=C, хелат), 1343, 1305, 1256 (P=O), 1190, 1051, 1005 (P–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.04 т. д (6H, OCH_2CH_3 , J 7.1, 0.7 Гц), 3.30 м (2H, OCH_2CH_3), 3.74 м (2H, OCH_2CH_3), 7.55 м, 7.68 м, 8.07 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 52.03; S 7.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BF}_2\text{O}_5\text{PS}$. Вычислено, %: C 51.84; S 7.28.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSNEt}_2)$ (11). К раствору соединения **3** при перемешивании медленно прибавляли раствор 87 мг диэтиламина в 2 мл дихлорметана. Через 5 мин реакционную смесь упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток экстрагировали трижды бензолом. После удаления бензола в вакууме остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 60–63%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 116–118°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2975, 2936, 2834, 1597, 1581 (Ph), 1492 (C=O, хелат), 1451, 1423 (C=C, хелат), 1339, 1173, 1046, 1002. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.42 т (6H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.25 к (4H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.55 м, 7.68 м, 8.05 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 60.74; S 8.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BF}_2\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 60.82; S 8.55.

$\text{F}_2\text{B}(\text{dbmSCH}_2\text{COCH}_3)$ (12). К раствору соединения **3** прибавляли 2 мл ацетона. Через 1 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и перекристаллизовывали остаток из смеси бензол–петролейный эфир. Выход 50–57%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 145–147°C (после повторной перекристаллизации). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1707 (C=O), 1599, 1580

(Ph), 1506, 1497 (C=O, хелат), 1451, 1433 (C=C, хелат), 1340, 1170, 1145, 1050. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.72 с [3H, C(O)CH₃], 2.87 с [2H, SCH₂C(O)], 7.54 м, 7.67 м, 8.08 м (10H, C₆H₅). Найдено, %: C 60.18; S 8.78. C₁₈H₁₅BF₂O₃S. Вычислено, %: C 60.02; S 8.90.

F₂B(dbmSCH₂COC₆H₅) (13). К раствору соединения **3** прибавляли 370 мг (3.08 ммоль) ацетофенона в 1 мл дихлорметана. После 2 сут стояния при комнатной температуре реакционную смесь упаривали в вакууме. Полученное масло разбавляли 15 мл гексана и выдерживали при -10°C в течение 12 ч. Образовавшийся твердый остаток еще трижды промывали гексаном и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–гексан. Выход 59–63%, кристаллы желто-оранжевого цвета, т. пл. 183–188°C (после повторной перекристаллизации из смеси толуол–петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3052, 1672 (C=O), 1598, 1580 (Ph), 1509, 1496 (C=O, хелат), 1451, 1426 (C=C, хелат), 1344, 1281, 1171, 1053. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.45 с (2H, CH₂), 7.27 м, 7.43 м, 7.55 м, 7.99 м (15H, C₆H₅, C₆H₅). Найдено, %: C 65.47, S 7.59. C₂₃H₁₇BF₂O₃S. Вычислено, %: C 65.42, S 7.59.

F₂B(dbmSC₅H₇O) (14) получали аналогично. Выход 50–53%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 124–130°C (после повторной перекристаллизации из смеси толуол–петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2955, 1725 (C=O), 1599, 1581 (Ph), 1513, 1496 (C=O, хелат), 1450, 1430 (C=C, хелат), 1339, 1183, 1048. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.51 м, 1.66 м, 1.88 м [6H, (CH₂)₃], 2.72 д. д [1H, CHC(O), *J* 5.69, 6.79 Гц], 7.53 м, 7.65 м, 8.07 м (10H, C₆H₅). Найдено, %: C 62.31; S 8.35. C₂₀H₁₇BF₂O₃S. Вычислено, %: C 62.20; S 8.30.

F₂B(dbmSacacH) (15). К раствору соединения **3** прибавляли 400 мг (4 ммоль) ацетилацетона. Через 1 ч реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток промывали трижды гексаном и перекристаллизовывали из смеси хлороформ–гексан. Выход 50–53%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 130–132°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 1598, 1581 (Ph), 1497 (C=O, хелат), 1454, 1432 (C=C, хелат), 1366, 1341, 1194, 1045. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.65 с (6H, CH₃), 7.58 м, 7.71 м, 7.99 м (10H, C₆H₅), 16.85 с (1H, OH енол). Найдено, %: C 59.64; S 8.08. C₂₀H₁₇BF₂O₄S. Вычислено, %: C 59.72; S 7.97.

F₂B(dbmSacEtacH) (16) получали аналогично. Выход 51%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 131–135°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2980, 1745, 1709, 1637, 1598, 1588, 1585 (acEtac), 1506, 1498 (C=O, хелат), 1453, 1427 (C=C, хелат), 1343, 1250, 1052. ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.08 т (OCH₂CH₃, acEtac-кето, *J* 7.1 Гц), 1.09 т (OCH₂CH₃, acEtac-енол, *J* 7.2 Гц) (общая интенсивность 3H), 1.42 с [2H, C(O)CH₃, acEtac-енол], 1.75 с [1H, C(O)CH₃, acEtac-кето], 3.64 с (0.34H, CHS, acEtac-кето), 3.93 к. д (OCH₂CH₃, acEtac-кето, *J* 7.1, 1.1 Гц), 3.99 к (OCH₂CH₃, acEtac-енол, *J* 7.2 Гц) (общая интенсивность 2H), 7.56 м, 7.69 м, 8.03 м, 8.08 м (10H, C₆H₅), 13.25 с (0.66H, OH, acEtac-енол). Найдено, %: C 58.41; S 7.45. C₂₁H₁₉BF₂O₅S. Вычислено, %: C 58.35; S 7.42.

F₂B(dbmSdbmH) (17). К раствору соединения **3** при перемешивании прибавляли раствор 790 мг HdbmH в 6 мл дихлорметана (3.53 ммоль). После 2 суток стояния при комнатной температуре реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток промывали 5-кратно кипящим гексаном и перекристаллизовывали из хлороформа (объединенные гексановые экстракты использовали для выделения HdbmH). Выход 45–48%, кристаллы светло-лимонного цвета, т. пл. 177–179°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1700, 1659 (SdbmH, кето), 1597, 1580 (Ph), 1506 (C=O, хелат), 1451, 1427 (C=C, хелат), 1340, 1189, 1050. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.15 с (1H, SCH), 7.23 м, 7.42 м, 7.55 м (10H, C₆H₅, SdbmH), 7.34 м, 7.48 м, 7.90 м (10H, C₆H₅, SdbmBF₂). Найдено, %: C 57.92; S 5.11. C₃₁H₂₁BF₂O₄S·CHCl₃. Вычислено, %: C 57.66; S 4.97.

F₂B(dbmSacac)BF₂ (1). Смесь 138 мг (0.34 ммоль) соединения **15**, 145 мг (1.02 ммоль) BF₃·OEt₂, 82 мг (0.36 ммоль) B(OBu)₃ и 2 мл дихлорэтана кипятили 5 ч, затем реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ–петролейный эфир. Выход 32%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 222–224°C (разл.) {для F₂B(acacSdbm)BF₂ т. пл. 221–224°C (разл.) [12]}. ИК спектр соединения **1** идентичен спектру F₂B(acacSdbm)BF₂ [12].

F₂B(dbmSacEtac)BF₂ (18) получали аналогично из 138 мг (0.32 ммоль) соединения **16**, 142 мг (1.00 ммоль) BF₃·OEt₂, 83 мг (0.36 ммоль) B(OBu)₃. Выход 62%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 193–197°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1598 (Ph), 1566

(C=O, acEtac), 1497, 1485 (C=O, dbm), 1453, 1428 (C=C, dbm), 1343, 1197, 1046. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23 т (3H, OCH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 1.57 с (3H, CH_3), 4.31 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.2 Гц), 7.60 м, 7.72 м, 8.01 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 52.59; S 6.71. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{B}_2\text{F}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 52.54; S 6.68.

F₂B(dbmSdbm)BF₂ (19) получали аналогично из 130 мг (0.25 ммоль) соединения **17**, 105 мг (0.74 ммоль) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, 0.62 мг (0.25 ммоль) $\text{B}(\text{OEt})_3$. После перекристаллизации из толуола получены кристаллы желтого цвета, выход 62%, т. пл. 250–255°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1597, 1581 (Ph), 1509, 1497 (C=O, dbm), 1454, 1427 (C=C, dbm), 1342, 1197, 1048. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.22 м, 7.50 м, 7.58 м (20H, C_6H_5). Найдено, %: C 62.70; S 5.65. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{B}_2\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 62.76; S 5.58.

HdbmSCH₂C(O)CH₃ (20). К раствору 226 мг соединения **12** в 10 мл ацетона добавляли равный объем воды. Образовавшуюся суспензию перемешивали до полного растворения и исчезновения желтой окраски в течение 6 ч. Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали хлористым метиленом. После высушивания сульфатом магния растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из смеси диэтиловый эфир–пентан. Выход 50%, кристаллы желтого цвета, т. пл. 75–76°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3065, 2896, 1707, 1686, 1667, 1595, 1578, 1446, 1394, 1283, 1254, 1194, 1183, 1151, 1000. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.26 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$], 3.60 с [2H, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})$], 5.95 с (1H, CH , dbm-кетон), 7.45 м, 7.58 м, 7.97 м (10H, C_6H_5). Найдено, %: C 69.32; S 10.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 69.21; S 10.26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Свистунова Ирина Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6218-7814>

Третьякова Галина Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2321-5405>

Тихонов Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1786-2905>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075–01271-23, С.А. Тихонов).

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 6 2023

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gao H., Xu D., Liu X., Han A., Zhou L., Zhang C., Li Z., Dang J. // *Dye. Pigment.* 2017. Vol. 139. P. 157. doi 10.1016/j.dyepig.2016.12.004
2. Mirochnik A.G., Fedorenko E.V., Kuryavyi V.G., Bukvetskii B.V., Karasev V.E. // *J. Fluoresc.* 2006. Vol. 16. P. 279. doi 10.1007/s10895-005-0039-7
3. Mirochnik A.G., Fedorenko E.V., Kaidalova T.A., Merkulov E.B., Kuryavyi V.G., Galkin K.N., Karasev V.E. // *J. Lumin.* 2008. Vol. 128. P. 1799. doi 10.1016/j.jlumin.2008.04.016
4. Fedorenko E.V., Mirochnik A.G., Lvov I.B., Vovna V.I. // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014. Vol. 120. P. 119. doi 10.1016/j.saa.2013.10.016
5. Chow Y.L., Liu Z.L., Johansson C.I., Ishiyama J. // *Chem. Eur. J.* 2000. Vol. 6. P. 2942. doi 10.1002/1521-3765(20000818)6:163.0.CO;2-#
6. Fedorenko E.V., Mirochnik A.G., Gerasimenko A.V., Beloliptsev A.Y., Merkulov E.B. // *Dyes Pigments.* 2018. Vol. 159. P. 557. doi 10.1016/j.dyepig.2018.07.022
7. Nguyen N.D., Zhang G., Lu J., Sherman A.E., Fraser C.L. // *J. Mater. Chem.* 2011. Vol. 21. P. 8409. doi 10.1039/C1JM00067E
8. Sagawa T., Ito F., Sakai A., Ogata Y., Tanaka K., Ikeda H. // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2016. Vol. 15. P. 420. doi 10.1039/C5PP00453E
9. Sun X., Zhang X., Li X., Liu S., Zhang G. // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22. P.17332. doi 10.1039/C2JM32809G
10. Liu T., Zhang G., Evans R.E., Trindle C.O., Altun Z., DeRosa C.A., Wang F., Zhuang M., Fraser C.L. // *Chem. Eur. J.* 2018. Vol. 24. P. 1859. doi 10.1002/chem.201703513
11. Zhang G., Chen J., Payne S.J., Kooi S.E., Demas J.N., Fraser C.L. // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. P. 8942. doi 10.1021/ja0720255
12. Czerney P., Haucke G., Igney C. Pat. 19870307325 (1987). Germany // *C. A.* 1990. 112. 45278.
13. Chen P.-Z., Niu L.-Y., Chen Y.-Z., Yang Q.-Z. // *Coord. Chem. Rev.* 2017. Vol. 350. P. 196. doi 10.1039/C5AY02959G
14. Kammler R., Bourhill G., Jin Y., Bräuchle C., Görlitz G., Hartmann H. // *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1996. Vol. 92. N 6. 945. doi 10.1039/FT9969200945
15. Hartmann H., Hunze A., Kanitz A., Rogler W., Rohde D. Pat. WO 02064600A1 (2003) // *C. A.* 2003. 137. 187010.

16. Gelfand N., Freidzon A., Vovna V. // Spectrochim. Acta (A). 2019. Vol. 216. P. 161. doi 10.1016/j.saa.2019.02.064
17. Svistunova I.V., Tretyakova G.O., Puzyrkov Z.N., Sharutin V.V. // Inorg. Chim. Acta. 2020. Vol. 501. P. 119230. doi 10.1016/j.ica.2019.119230
18. Свистунова И.В., Шапкин Н.П., Зязева М.Ю. // ЖОХ. 2010. Т. 80. № 12. С. 1968; Svistunova I.V., Shapkin N.P., Zyazeva M.Y. // Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 12. P. 2430. doi 10.1134/S1070363210120054
19. Senning A. // Bull. Soc. Chim. Belg. 1980. Vol. 89. N 4. P. 323. doi 10.1002/bscb.19800890407
20. Kuarton L.A., Ryabchenko O.B., Svistunova I.V., Bukvetskii B.V. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1175. P. 512. doi 10.1016/j.molstruc.2018.07.100
21. Svistunova I.V., Tretyakova G.O., Gaivoronskaya K.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2017. Vol. 192. N 11. P. 1177. doi 10.1080/10426507.2017.1354210
22. Tikhonov S.A., Vovna V.I., Osmushko I.S., Fedorenko E.V., Mirochnik A.G. // Spectrochim. Acta (A). 2018. Vol. 189. P. 563. doi 10.1016/j.saa.2017.08.059
23. Мирочник А.Г., Буквецкий Б.В., Гухман Е.В., Жихарева П.А., Карасев В.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 2001. № 9. С. 1535; Mirochnik A.G., Bukvetsky B.V., Gukhman E.V., Zhikhareva P.A., Karasev V.E. // Russ. Chem. Bull. 2001. Vol. 50. N 9. P. 1612. doi 10.1023/A:1013086518794
24. Tikhonov S.A., Samoilo V.I., Svistunova I.V., Chekh A.S., Krauklis I.V., Vovna V.I. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1197. P. 108. doi 10.1016/j.molstruc.2019.07.030

α -Thiosubstituted Boron Difluoride Dibenzoylmethanates

I. V. Svistunova^{a,*}, G. O. Tretyakova^{a,b}, and C. A. Tikhonov^c

^a Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690922 Russia

^b Institute of Chemistry Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690022 Russia

^c Kamchatka Branch of the Geophysical Survey of the Russian Academy of Sciences, Petropavlovsk-Kamchatsky, 683023 Russia

*e-mail: irasvist@gmail.com

Received April 20, 2023; revised May 16, 2023; accepted May 21, 2023

Treatment of tetraketone, in which two dibenzoylmethane groups are connected by a disulfide bridge through central (α) carbon atoms, gave a dinuclear complex containing boronodibenzoylmethanate fragments. Like an aromatic disulfide, this compound is cleaved by the action of sulfonyl chloride and bromine to form sulfonyl chloride or sulfonyl bromide derivatives. It was shown that these compounds enter into substitution and addition reactions common for sulfonyl halides, making it possible to obtain boronodibenzoylmethanate complexes containing various functional groups linked to the chelate cycle through the central carbon atom. Based on the results of studying the UV spectra of the obtained compounds, an assumption was made about the nature of the interaction of α and β substituents with the chelate ring.

Keywords: boron difluoride β -diketonates, α -thiosubstituted boron difluoride dibenzoylmethanates, UV absorption spectra

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСА ДОКСОРУБИЦИНА С НАНОЧАСТИЦАМИ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ И ВИОЛОГЕНОВОГО КАЛИКС[4] РЕЗОРЦИНА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

© 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 18 апреля 2023 г.

После доработки 20 апреля 2023 г.

Принято к печати 21 апреля 2023 г.

Получена биосовместимая супрамолекулярная система на основе альгината натрия и виологенового каликс[4]резорцина для инкапсуляции гидрохлорида доксорубина (DOX). Совокупностью физико-химических методов найдено соотношение полимер:макроцикл, при котором формируются стабильные наночастицы, и определены их морфологические характеристики. Показано, что с увеличением концентрации каликс[4]резорцина происходит увеличение размера и изменение дзета-потенциала наночастиц от отрицательных к положительным значениям. Установлено, что наиболее оптимальной супрамолекулярной системой для связывания DOX является композиция с соотношением макроцикл:полимер = 1:50, причем изменение соотношения компонентов может инициировать высвобождение лекарства. Показано влияние инкапсулированного DOX на физико-химические и биологические свойства супрамолекулярной системы.

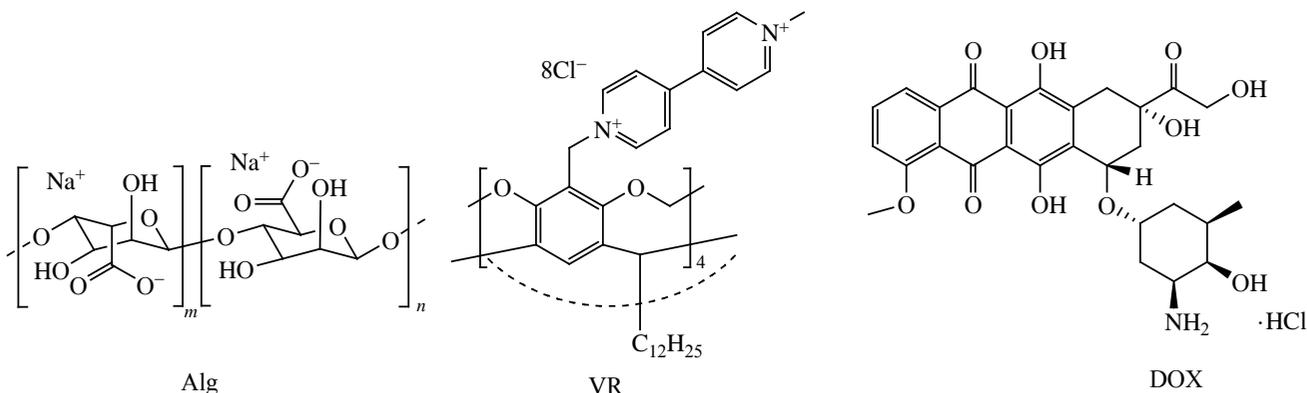
Ключевые слова: каликсарен, самосборка, комплексообразование, инкапсулирование, цитотоксичность, агрегация

DOI: 10.31857/S0044460X23060124, **EDN:** FMJYQY

Супрамолекулярная самосборка амфифильных строительных блоков является перспективным подходом для создания функциональных коллоидных систем [1–3]. С помощью данного подхода можно получать наночастицы без трудоемкого органического синтеза, без использования органических растворителей, температурного и ультразвукового воздействия. Наглядным примером таких разработок является создание супрамолеку-

лярных амфифилов или супраамфифилов – нековалентных комплексов между гидрофильными и гидрофобными компонентами [4–7]. Супраамфифильные системы привлекают огромное внимание благодаря возможности формирования различных коллоидных наноструктур посредством спонтанной самоорганизации гидрофильных и гидрофобных молекул. Кроме того, нековалентная природа супрамолекулярных взаимодействий в этих си-

Схема 1.



стемах обеспечивает их эффективный отклик на различные внешние воздействия. Эти уникальные характеристики позволяют рассматривать супраамфилилы в качестве перспективных систем с настраиваемыми свойствами для инкапсуляции биологически активных соединений.

В создании супраамфилилов могут быть использованы различные каликсарены с жесткой макроциклической матрицей и гибкие линейные молекулы. Например, стимул-чувствительные везикулярные наночастицы могут быть получены путем электростатического взаимодействия сульфатного каликс[4]арена с хитозаном [8] и протамином [9]. В работе с полипептидом было показано, что формируемые везикулы являются нетоксичными и могут расщепляться под действием фермента трипсина с контролируемым высвобождением инкапсулированных гидрофильных лекарств [9]. В другой работе [10] было продемонстрировано, что в смешанной системе хитозана с сульфатным каликс[8]ареном обеспечивается дополнительное связывание с алкалоидными молекулами благодаря лабильности большой ароматической полости. Таким образом, этот макроцикл может заменить часто используемый триполифосфатный сшивающий агент с дополнительным преимуществом образования комплексов включения с биоактивными молекулами. Подобные закономерности совместной агрегации и инкапсуляции алкалоидов были выявлены при исследовании взаимодействия различных сульфатных каликсаренов и молекул декстрана с метилимидазольными

группами [11], причем более гибкая структура декстрана позволяет получать агрегаты меньшего размера, чем на основе хитозана.

Как видно из представленного выше анализа небольшого количества работ, при формировании супрамолекулярных систем на основе каликсаренов и полимеров были использованы анионные макроциклы и катионные полимеры. В данной работе в качестве макроциклического амфифила был выбран катионный каликс[4]резорцин, модифицированный виологеновыми фрагментами по верхнему ободу и *n*-додецильными группами по нижнему ободу (VR, схема 1). Выбор такого макроцикла обусловлен тем, что его алкильные фрагменты могут взаимодействовать с гидрофобными областями полимерной цепи посредством нековалентной связи [12], а наличие виологеновых групп обеспечивает высокую водную растворимость ароматического каркаса с четырьмя достаточно длинными алкильными группами. Кроме придания водной растворимости, являющейся ключевым моментом биосовместимости, электронно-дефицитная природа виологеновых групп может быть ответственна за такие супрамолекулярные взаимодействия, как π - π -стекинг, катион- π и электростатическое взаимодействие [13], которые кооперативно, в комбинации с гидрофобным эффектом, могут участвовать в формировании стабильной супрамолекулярной системы. В качестве полимерного компонента композиции был использован альгинат натрия (Alg, схема 1), являющийся полезным компонентом многих пищевых и биомедицинских

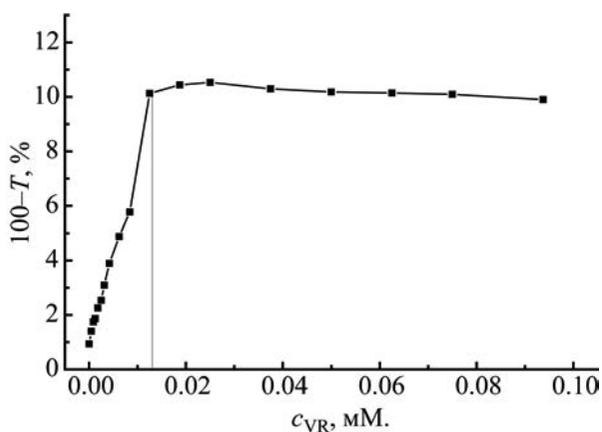


Рис. 1. Зависимость мутности смешанной системы 0.1 мМ Alg–VR при 450 нм от концентрации VR в водной среде при 25°C.

систем [14]. Полученные агрегаты на основе VR и Alg были исследованы в качестве наноконтейнера для противоопухолевого препарата гидрохлорида доксорубина (DOX, схема 1).

На первом этапе изучения смешанной агрегации VR и Alg был использован метод турбидиметрии, показывающий изменение мутности раствора в зависимости от соотношения компонентов. Процесс комплексообразования противоположно заряженных компонентов и формирования агрегатов, приводящий к повышению мутности раствора, контролировали, измеряя светорассеяние на

абсорбционном спектрофотометре. Метод турбидиметрического титрования показал, что добавление компонента VR к Alg приводит к резкому возрастанию мутности до достижения соотношения VR:Alg = 1:8 (рис. 1). При дальнейшем увеличении доли VR эти агрегаты не разрушаются и мутность не снижается, что отражается на отсутствии снижения оптической плотности после достижения восьмикратного избытка полимера. Таким образом, одна молекула VR способна связывать полимер Alg, ориентируя вокруг себя восемь мономерных звеньев Alg, что свидетельствует об электростатическом механизме взаимодействия между VR и Alg.

На концентрационной зависимости удельной электропроводности в водных растворах 0.1 мМ Alg–VR наблюдаются два перегиба (рис. 2а), первый из которых соответствует соотношению VR:Alg = 1:8, а второй – при концентрации VR 0.05 мМ., что соответствует соотношению VR:Alg = 1:2. Первоначальное отсутствие изменений значений удельной электропроводности в этих смешанных растворах до достижения первого перегиба указывает на электростатическую компенсацию избытка положительных зарядов VR отрицательно заряженными группами Alg. Вероятно, первый перегиб при соотношении VR:Alg = 1:8 соответствует полной компенсации положительных зарядов VR и отрицательных зарядов Alg, ответственной за формирование смешанных агрега-

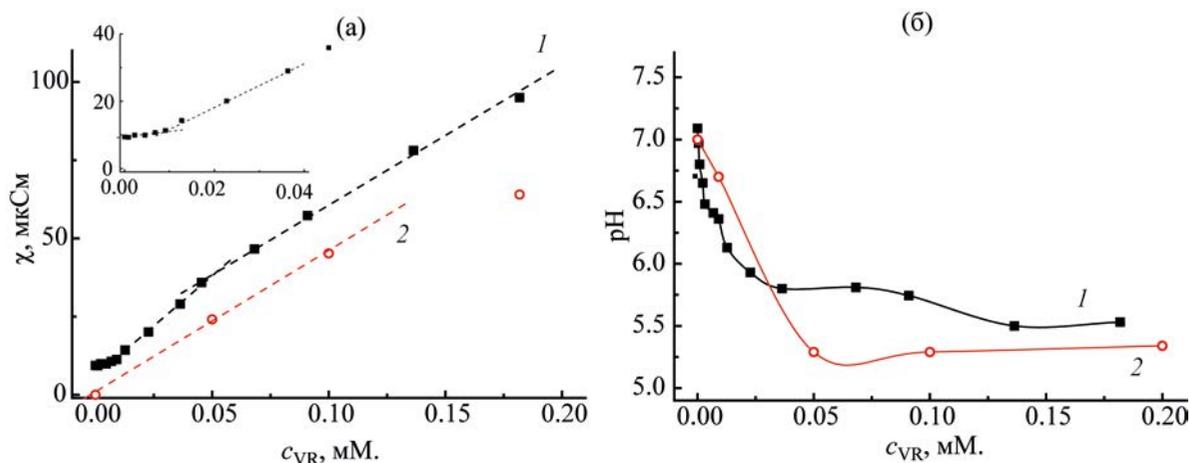


Рис. 2. Зависимость удельной электропроводности (а) и pH (б) в индивидуальном растворе VR (1) и смешанной системе 0.1 мМ Alg–VR (2) от концентрации VR в водной среде при 25°C.

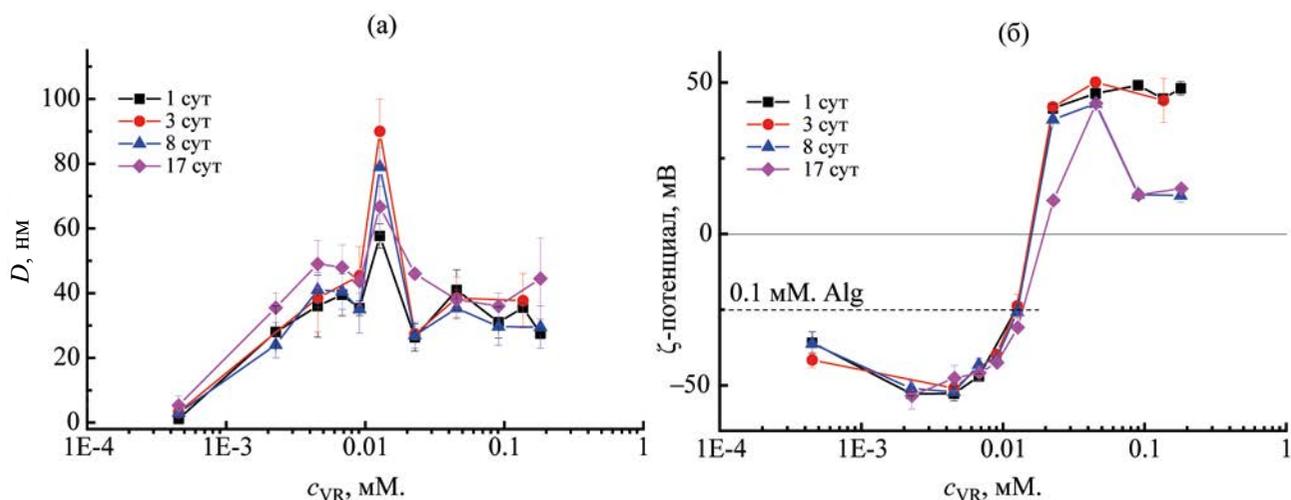


Рис. 3. Зависимость гидродинамического диаметра (а) и дзета-потенциала (б) частиц, формируемых в смешанном растворе 0.1 мМ. Alg–VR, от концентрации VR в водной среде при 25°C.

тов, а при соотношении VR:Alg = 1:2 образование этих агрегатов за счет электростатического притяжения прекращается. Аналогичные перегибы наблюдаются на зависимости изменения pH в смеси 0.1 мМ. Alg–VR от концентрации VR. В водных индивидуальных растворах VR наблюдается снижение pH, вследствие ионизации воды в сольватных оболочках положительно заряженных атомов азота [15]. Поэтому добавление его к нейтральному раствору Alg приводит к снижению pH (рис. 2б).

Для исследования морфологических характеристик супрамолекулярных структур, образованных в процессе совместной агрегации Alg и VR, образцы были исследованы с помощью динамического рассеяния света (ДРС) (рис. 3а, S1, см. Дополнительные материалы). В растворах с постоянной концентрацией Alg 0.1 мМ. наночастицы начали образовываться при 50-кратном молярном недостатке VR. В целом, ход зависимости изменения размеров смешанных агрегатов от концентрации VR соотносится с данными турбидиметрии, поскольку максимальное значение размеров агрегатов наблюдается при восьмикратном избытке полимера, а при соотношении VR:Alg = 1:9 происходит перезарядка наночастиц: смена отрицательного дзета-потенциала на положительный. Интересно отметить, что добавление первых порций макроцикла к раствору полимера вместо компен-

сации заряда приводит, наоборот, к увеличению его отрицательного дзета-потенциала (рис. 3б). Вероятной причиной такого более отрицательного значения дзета-потенциала в присутствии небольшой доли положительно заряженного VR является адсорбция части гидроксид-ионов на поверхности частиц вблизи молекул макроциклов. Как отмечено выше, в водной системе VR–Alg может происходить достаточно сильная поляризация молекул воды как заряженными виологеновыми фрагментами макроцикла, так высвобождающимися при связывании Alg хлорид-противоионами, вплоть до их ионизации в сольватных оболочках. В результате взаимодействия диполей воды с положительным зарядом VR и хлорид-ионами образуются гидроксид-ионы и сопряженные ионы гидроксония. В силу своего меньшего размера по сравнению с хлорид-противоионами и высокой плотности заряда гидроксид-ионы могут связываться с виологеновыми группами макроцикла, что обуславливает более отрицательное значение дзета-потенциала при добавлении VR к Alg.

Надо отметить, что в смешанных системах с фиксированным количеством Alg (0.1 мМ.) наблюдался небольшой разброс значений гидродинамического диаметра в течение 17 дней хранения при комнатной температуре (рис. 3а), а значительные изменения дзета-потенциала наблюдались только

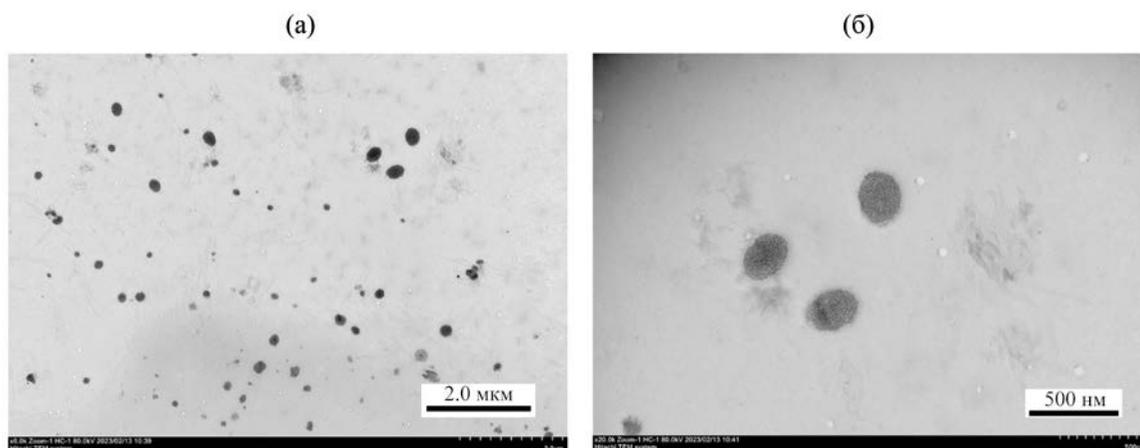


Рис. 4. Изображения ПЭМ для агрегатов, образованных в смешанной системе VR–Alg (1:50) с масштабом 2.0 мкм (а) и 500 нм (б).

в растворах с большим избытком VR. Таким образом, наиболее стабильные наночастицы формируются при избытке Alg. Предполагаемой причиной того, что наибольшая стабильность наблюдается при избытке полимера, а не макроцикла, возможно, является различие в конформационной подвижности смешиваемых компонентов. Молекула VR имеет конформационно жесткий остов из-за двух типов мостиков (диоксиметиленовых мостиков на верхнем ободе и метиленовых мостиков на нижнем ободе), не позволяющим ароматическую каркасу изгибаться при взаимодействии с полимером. Линейная структура Alg обуславливает лабильность полимера, позволяющую быстрее самоорганизоваться в присутствии небольшого количества противоположно заряженного макроцикла. Следовательно, устойчивость образуемых наночастиц на основе VR и Alg определяется конформационной гибкостью полимера, способствующей более быстрому образованию смешанных агрегатов.

Убедившись с помощью ДРС в том, что добавление VR в водный раствор Alg приводит к формированию смешанных агрегатов, для смеси VR–Alg (1:50) были получены микрофотографии с использованием метода просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). На рис. 4 видно наличие сферических агрегатов, достаточно равномерно распределенных по поверхности медной сетки с распределением частиц по размерам от 100 до 360

нм, что соотносится с результатами ДРС. Отсутствие частиц диаметром меньше 100 нм, которые наблюдали методом ДРС для раствора VR–Alg (1:50), обусловлено концентрированием образца при его пробоподготовке. Данное предположение было подтверждено экспериментально с помощью ДРС, согласно которому при увеличении общей концентрации системы в смешанном растворе формируются более крупные агрегаты с более высокой полидисперсностью (рис. S2, см. Дополнительные материалы).

Известно, что DOX взаимодействует с Alg по электростатическому механизму [16, 17], что сопровождается снижением его флуоресценции. Интенсивность флуоресценции DOX достаточно резко снижается при эквимольном соотношении Alg–DOX, однако избыток Alg еще сильнее снижает флуоресценцию (рис. 5). Поскольку взаимодействие Alg и с VR, и с DOX идет по одному и тому же электростатическому механизму, VR и DOX будут конкурировать друг с другом за связывание с полимером. В связи с этим для определения состава тройных композиций система, содержащая 0.1 мМ. Alg и 0.02 мМ. DOX, была оттитрована раствором макроцикла. Добавление первых порций VR к системе Alg–DOX не влияет на интенсивность флуоресценции DOX, что означает отсутствие вытеснения DOX из комплекса (рис. 6), но при концентрации VR свыше 2 мкМ. интенсивность флуоресценции DOX начинает по-

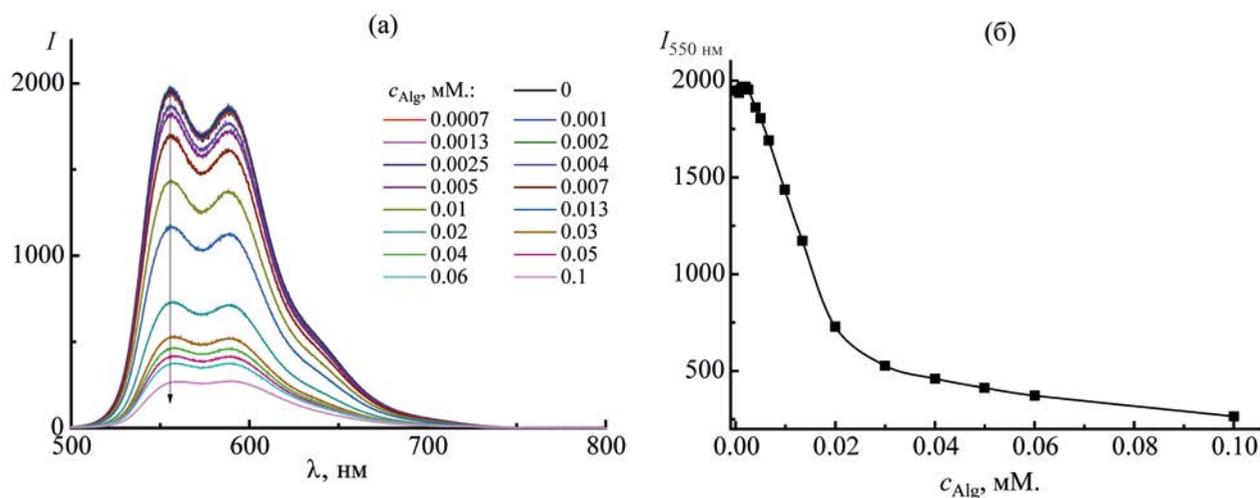


Рис. 5. Спектры флуоресценции DOX ($c = 0.02 \text{ mM}$) в присутствии различной доли Alg в водной среде при 25°C (а); зависимость интенсивности флуоресценции DOX при 550 нм от концентрации Alg (б).

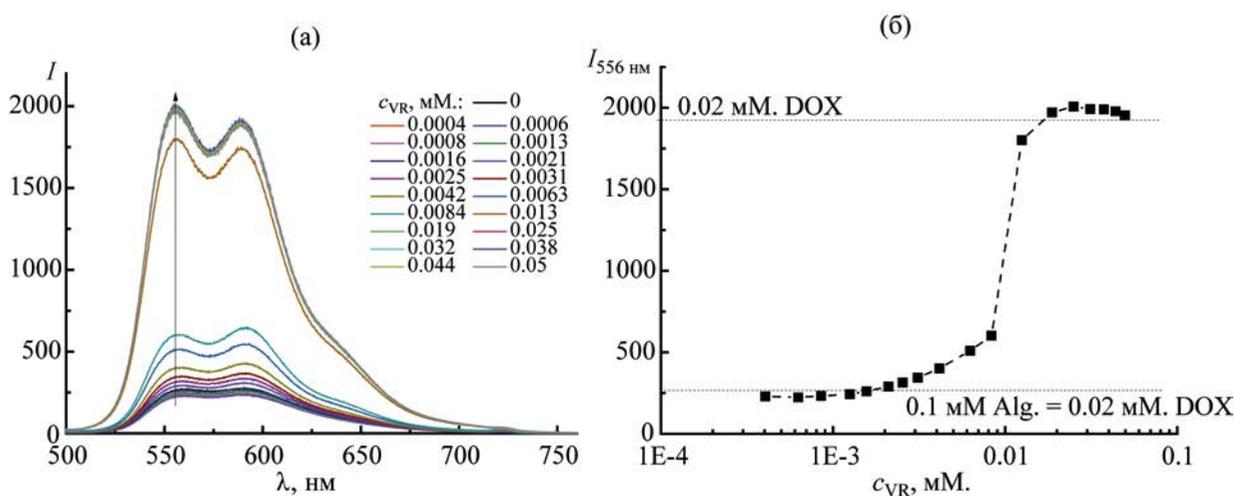


Рис. 6. Спектры флуоресценции DOX ($c = 0.02 \text{ mM}$) в присутствии смешанных растворов с постоянной концентрацией 0.1 mM Alg и различного количества VR (а) и зависимость интенсивности флуоресценции DOX при 555 нм в смешанных растворах с постоянной концентрацией 0.1 mM Alg от концентрации VR в водной среде при 25°C (б).

степенно возрастать, что говорит о высвобождении лекарства. Резкое повышение флуоресценции наблюдается при соотношении VR:Alg = 1:8, соответствующему полной нейтрализации отрицательных зарядов мономерного звена полимера положительными зарядами макроцикла. Следовательно, для связывания DOX наиболее оптимальной супрамолекулярной системой является композиция с соотношением компонентов VR:Alg = 1:50. Такое количество VR по отношению к Alg достаточно для формирования смешанных агрегатов (рис. 3), и при этом макроцикл еще не вытесняет DOX из

комплекса с полимером. Интересно отметить, что добавление DOX к системе VR–Alg (1:50) приводит к небольшому возрастанию размеров частиц с 30 до 38 нм и значительному улучшению корреляционной функции. В течение двух недель в растворе VR–Alg–DOX постепенно возрастает полидисперсность, а средний диаметр агрегатов увеличивается до 50 нм (рис. S3, см. Дополнительные материалы).

Для дальнейших экспериментов по высвобождению DOX была исследована композиция, содержащая 0.1 mM Alg, 0.002 mM VR и 0.02 mM

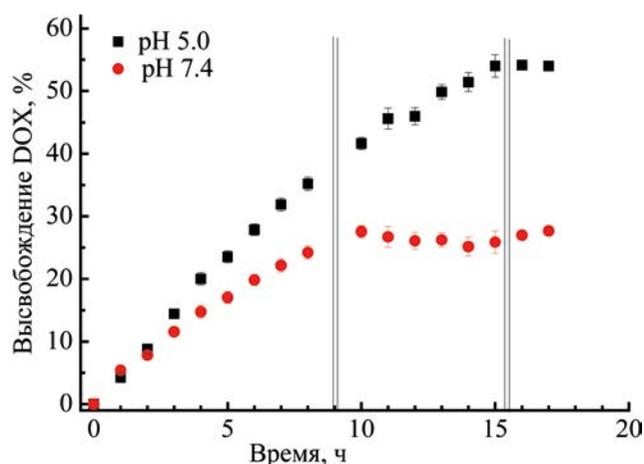


Рис. 7. Высвобождение DOX из аггрегатов VR–Alg в ацетатном (pH 5.0) и фосфатном (pH 7.4) буферах при 37°C.

DOX. В качестве внешнего раствора были выбраны фосфатный (pH 7.4) и ацетатный (pH 5.0) буферы, магнитное перемешивание которых осуществляли при 37°C. Эксперимент показал, что в течение первых двух часов высвобождение DOX происходит одинаково в обоих буферах, после чего высвобождение DOX в нейтральной среде замедляется (рис. 7). После 10 ч диализа высвобождение препарата в нейтральной среде достигает 28% и выходит на плато. Нужно отметить, что в области pH 7.4 положительный заряд DOX может несколько ослабляться, снижая вклад конкурентного электростатического взаимодействия с полимером в процессах связывания/высвобождения, что бу-

дет способствовать пролонгированному высвобождению лекарства. В кислой среде чуть более 50% DOX высвобождается за 15 ч. Метод ДРС показал, что в буферной среде размеры аггрегатов VR–Alg и VR–Alg–DOX возрастают относительно размеров этих аггрегатов в воде, причем наибольшее увеличение наблюдается в фосфатном буфере (рис. S4, см. Дополнительные материалы). Вероятной причиной ускоренного высвобождения DOX в кислой среде, возможно, является то, что молекула DOX существует полностью в протонированной форме. Это может инициировать ее высвобождение из смешанной системы из-за конкурентного связывания Alg с VR.

По завершении физико-химических исследований были приготовлены образцы для скрининга биологических свойств. Поскольку для связывания DOX наиболее оптимальной системой является смешанный раствор VR–Alg в соотношении 1:50, на первом этапе исследования биологических свойств были протестированы водные растворы Alg в отсутствие и в присутствии VR. Для данных растворов значения IC_{50} по отношению к нормальным (Chang liver) и опухолевым (M–HeLa) клеткам превышают 50 мкМ., т. е. эти растворы не проявляют цитотоксического действия (табл. 1). В случае применения индивидуального раствора Alg для связывания DOX наблюдается избирательное усиление цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам и снижение цитотоксичности по отношению к нормальным клеткам. Присутствие макроцикла VR сохраняет цитотоксическую активность по отношению к M–HeLa, но немного по-

Таблица 1. Цитотоксичность индивидуальных растворов Alg и DOX, смешанных систем VR–Alg, VR–Alg–DOX в отсутствие и в присутствии солюбилизованных антиоксидантов кверцетина и олеиновой кислоты

Композиция	M–HeLa	Chang liver
	IC_{50} Alg, мкМ.	
Alg	> 50	> 50
VR–Alg (1:50)	> 50	> 50
IC_{50} DOX, мкМ.		
DOX	3.0±0.1	2.0±0.1
Alg–DOX	2.6±0.1	5.8±0.6
VR–Alg (1:50)–DOX	2.6±0.1	4.6±0.5
VR–Alg (1:50)–DOX–кверцетин	3.4±0.1	6.4±0.6
VR–Alg (1:50)–DOX–олеиновая кислота	2.4±0.1	7.6±0.8

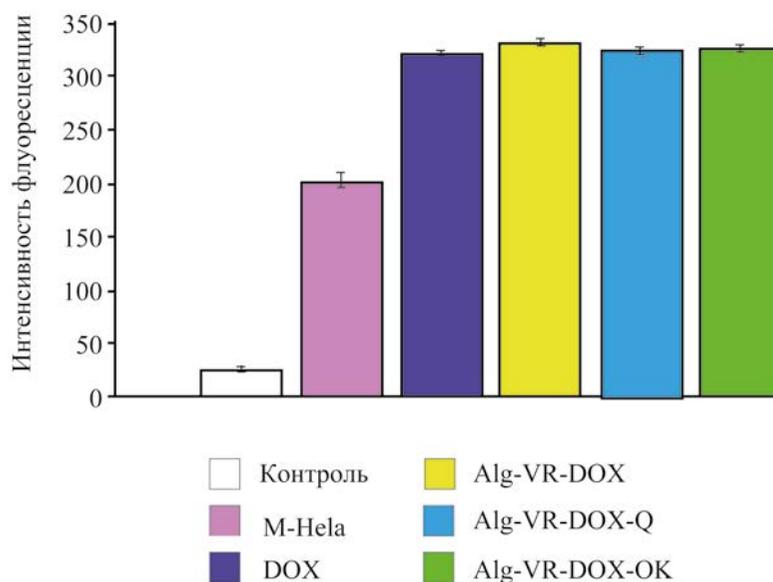


Рис. 8. Внутриклеточное поглощение DOX, измеренное методом проточной цитометрии.

вышает цитотоксичность по отношению к Chang liver (табл. 1). Для того, чтобы снизить цитотоксичность по отношению к нормальной клеточной линии, композиция VR–Alg (1:50) была использована для инкапсуляции не только DOX, но и гидрофобных антиоксидантов (кверцетина и олеиновой кислоты). В результате одновременного связывания DOX и антиоксидантов наблюдалось понижение цитотоксичности, причем добавка кверцетина к агрегатам, содержащим DOX, снижает цитотоксичность по отношению к обеим клеточным линиям. Наиболее селективной оказалась композиция, содержащая DOX и олеиновую кислоту, для которой индекс селективности превышает 3. Вероятной причиной пониженного цитотоксического действия к нормальным клеткам является комплексообразование между DOX и олеиновой кислотой [18], что препятствует проникновению лекарства в эти клетки.

Распределение DOX в опухолевых клетках оценивали при помощи метода проточной цитофлуориметрии. Было показано, что инкапсулированная форма DOX проявляет наибольшую интенсивность флуоресценции по сравнению со свободной формой DOX (рис. 8). Однако исследование методом флуоресцентной микроскопии после окрашивания ДНК красителем DAPI обнаружило сходные

изменения в морфологии клеточных ядер при обработке клеток как свободным, так и инкапсулированным DOX (рис. 9). Таким образом, обе формы DOX вызывают характерную для апоптоза фрагментацию ядер, но наличие олеиновой кислоты способно увеличить селективность действия DOX.

Таким образом, в работе впервые изучена супрамолекулярная система на основе альгината натрия и виологенового каликс[4]резорцина в качестве наноконтейнера для DOX. В водном растворе Alg реализуется спонтанное формирование наночастиц в присутствии небольшого количества VR при соотношении VR:Alg = 1:50. Данное соотношение компонентов обеспечивает полное связывание DOX наночастицами и не требует проведения диализа с целью отделения незакапсулированного лекарства. DOX, связанный агрегатами на основе VR–Alg, по селективности действия по отношению к опухолевым клеткам значительно превосходит действие свободного DOX. Инкапсулированная форма DOX способна проникать в опухолевые клетки и проявлять цитотоксическое действие, вероятно, за счет индукции апоптоза, которая может снизиться в нормальных клетках благодаря одновременному присутствию в наноконтейнерах гидрофобных антиоксидантов. Полученные результаты могут быть полезны при создании эф-

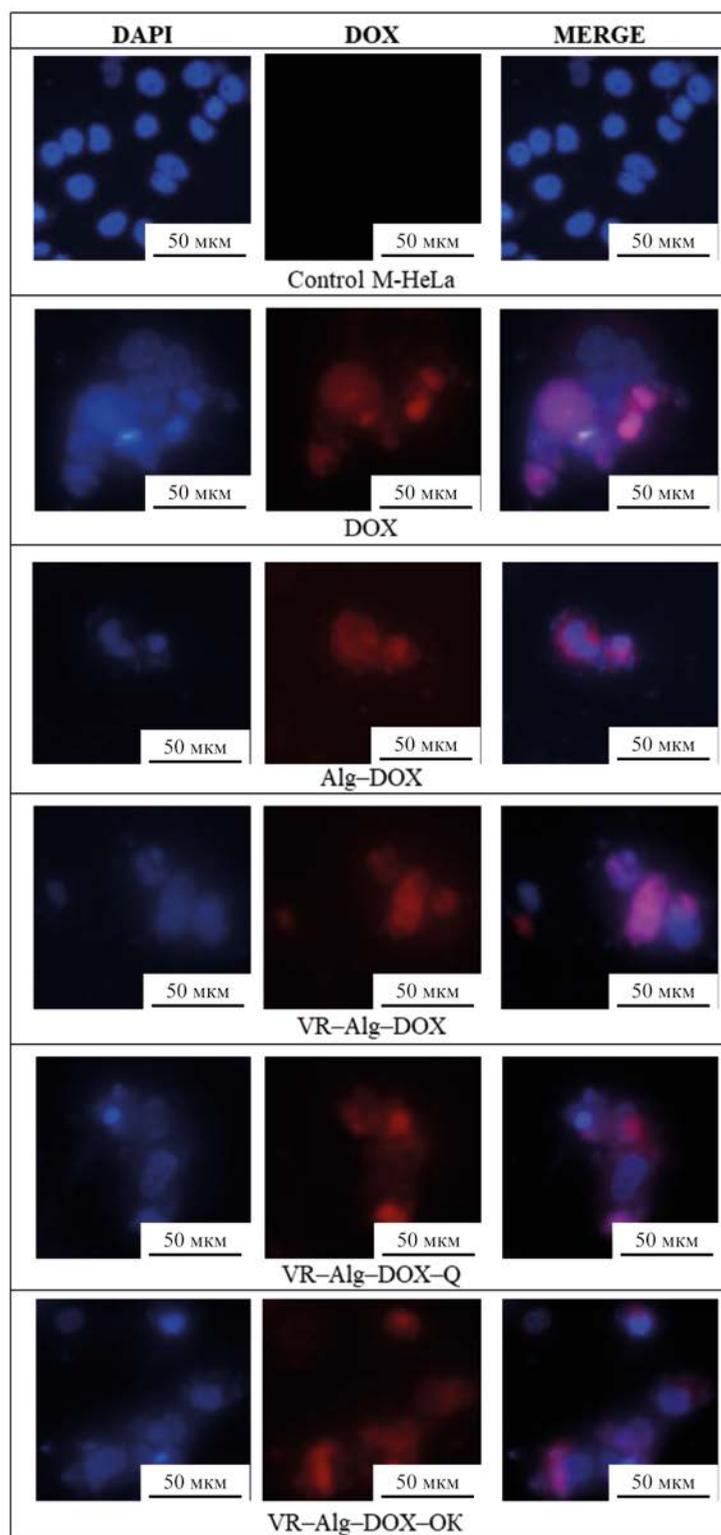


Рис. 9. Изображения флуоресцентной микроскопии клеток M-HeLa, инкубированных со свободным и инкапсулированным DOX.

фективных наноносителей доксорубина в противораковой терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез VR описан в работе [15]. Альгинат натрия (Acros Organics) и гидрохлорид доксорубина (>90%, Toronto Research Chemicals) 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 при комнатной температуре. Молярную концентрацию Alg рассчитывали относительно мономерного звена. Смешанные растворы VR–Alg готовили простым смешиванием различных объемов исходных водных растворов полимера и макроцикла в определенном соотношении. Фосфатный буфер готовили с использованием таблеток PBS (Sigma-Aldrich). Для приготовления натрий-ацетатного буфера 2.886 г безводного ацетата натрия растворяли в 400 мл деионизированной воды, добавляли 0.848 мл ледяной уксусной кислоты (ρ 1.0492 г/см³), затем разбавляли водой до 500 мл.

Для определения электропроводности использовали 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. Гидродинамический диаметр частиц и их дзета-потенциал измеряли на анализаторе частиц Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания) с гелий-неоновым лазером мощностью 4 мВт, работающим на длине волны 632.8 нм. Обратный рассеянный свет регистрировали при 173°, а среднечисловой гидродинамический диаметр рассчитывался по уравнению Стокса–Эйнштейна. Все измерения ДРС повторяли не менее 5 раз при температуре 25±0.1°C. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения DTS 5.10. Спектры поглощения измеряли в кварцевых кюветках толщиной 1 и 10 мм с помощью спектрофотометра Specord 250 Plus (Analytic

Jena, Германия) при 25°C. Спектры флуоресценции DOX снимали на спектрофлуориметре Hitachi F-7100 (Hitachi, Япония). Длина волны возбуждения составляла 481 нм, спектры испускания наблюдали в диапазоне 490–700 нм. Измерения проводили в 10-мм кварцевой кювете при ширине спектральных щелей 5 нм. 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 количественной оценки профиля высвобождения DOX из агрегатов VR–Alg проводили анализ с использованием мембраны Slider-A-Lyzer (Thermo FS, США) с размером пор 2 кДа. Высвобождение DOX изучали в ацетатном (pH 5.0) и фосфатном (pH 7.4) буферах при 37°C. Объем пробы составил 4 мл, объем внешнего буферного раствора – 250 мл. Высвобождение DOX контролировали флуориметрически по его содержанию во внешнем буфере. Концентрацию DOX определяли по интенсивности флуоресценции при 555 нм по калибровочным кривым (рис. S5, см. Дополнительные материалы).

Для экспериментов по цитотоксичности использовали культуру опухолевых клеток M-HeLa клон 11 (эпителиоидный рак шейки матки, сублиния HeLa, клон M-HeLa из коллекции Института цитологии РАН (Санкт-Петербург) и линию клеток печени человека (Chang liver) из коллекции НИИ 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 клеточной пролиферации – МТТ-теста [19]. Значения IC₅₀ были рассчитаны с использованием онлайн-калькулятора MLA - Quest Graph™ IC50 Calculator AAT Bioquest, Inc, 8 февраля 2023 г. (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.

Оценку поглощения DOX клетками M-HeLa проводили методом проточной цитометрии. Необработанные клетки использовали в качестве отрицательного контроля. Клетки высевали в 24-луночные планшеты по 5×10^4 клеток на лунку и инкубировали в течение 24 ч, затем клетки культивировали с тестируемыми растворами. К контрольным клеткам добавляли свежую культуральную среду без тест-композиций. После обработки клетки трижды промывали фосфатно-солевым буфером для удаления наночастиц, не проникших в клетки. Затем клетки трипсинизировали и ресуспендировали в свежем фосфатном буфере. Суспензии клеток анализировали на приборе Guava easy Cyte (Merck Millipore, США).

Для флуоресцентной микроскопии ядра клеток окрашивали DAPI. После обработки исследуемыми составами фотосъемку проводили на вертикальном моторизованном флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse Si-S (Nikon, Китай) при увеличении $\times 400$.

В рамках данной работы 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 Яруллоевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2981-445X>

ФОНДОВАЯ 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/S0044460X23060124 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Designed Molecular Space in Material Science and Catalysis* / Ed. S. Shirakawa. Singapore: Springer, 2018. P. 183.
2. *Миргородская А.Б., Кушназарова Р.А., Ленина О.А., Петров К.А., Захарова Л.Я.* // ЖОХ. 2023. Т. 93. Вып. 3. С. 483; *Mirgorodskaya A.B., Kushnazarova R.A., Lenina O.A., Petrov K.A., Zakharova L.Ya.* // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. P. 593. doi 10.1134/S1070363223030167
3. *Кушназарова Р.А., Миргородская А.Б., Михайлов В.А., Белоусова И.А., Зубарева Т.М., Прокопьева Т.М., Волошина А.Д., Амерханова С.К., Захарова Л.Я.* // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 4. С. 630; *Kushnazarova R.A., Mirgorodskaya A.B., Mikhailov V.A., Belousova I.A., Zubareva T.M., Prokop'eva T.M., Voloshina A.D., Amerhanova S.K., Zakharova L.Y.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 4. P. 659. doi 10.1134/S1070363222040077
4. *Wang J., Ding X., Guo X.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2019. Vol. 269. P. 187. doi 10.1016/j.cis.2019.04.004
5. *Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В., Бурилов В.А., Вацадзе С.З., Волошин Я.З., Волчо К.П., Горбачук В.В., Горбунова Ю.Г., Громов С.П., Дудкин С.В., Зайцев С.Ю., Захарова Л.Я., Зиганшин М.А., Золотухина А.В., Калинин М.А., Карханов Э.А., Кашапов Р.Р., Койфман О.И., Коновалов А.И., Коренев В.С., Максимов А.Л., Мамардашвили Н.Ж., Мамардашвили Г.М., Мартынов А.Г., Мустафина А.Р., Нугманов Р.И., Овсянников А.С., Падня П.Л., Потапов А.С., Селектор С.Л., Соколов М.Н., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Стужин П.А., Суслов Е.В., Ушаков Е.Н., Федин В.П., Федоренко С.В., Федорова О.А., Федоров Ю.В., Чвалун С.Н., Цивадзе А.Ю., Штыков С.Н., Шурпик Д.Н., Щербина М.А., Якимов Л.С.* // Усп. хим. 2021. Т. 90. Вып. 8. С. 895; *Antipin I.S., Alfimov M.V., Arslanov V.V., Burirov V.A., Vatsadze S.Z., Voloshin Ya.Z., Volcho K.P., Gorbachuk V.V., Gorbunova Yu.G., Gromov S.P., Dudkin S.V., Zaitsev S.Yu., Zakharova L.Ya., Ziganshin M.A.,*

- Zolotukhina A.V., Kalinina M.A., Karakhanov E.A., Kashapov R.R., Koifman O.I., Konovalov A.I., Korenev V.S., Maksimov A.L., Mamardashvili N.Zh., Mamardashvili G.M., Martynov A.G., Mustafina A.R., Nugmanov R.I., Ovsyannikov A.S., Padnya P.L., Potapov A.S., Selektor S.L., Sokolov M.N., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Stuzhin P.A., Suslov E.V., Ushakov E.N., Fedin V.P., Fedorenko S.V., Fedorova O.A., Fedorov Yu.V., Chvalun S.N., Tsivadze A.Yu., Shtykov S.N., Shurpik D.N., Shcherbina M.A., Yakimova L.S. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. Vol. 90. N 8. P. 895. doi 10.1070/RCR5011
6. Кашапов Р.Р., Миргородская А.Б., Кузнецов Д.М., Разуваева Ю.С., Захарова Л.Я. // *Коллоидн. ж.* 2022. Т. 84. Вып. 5. С. 503. // *Kashapov R.R., Mirgorodskaya A.B., Kuznetsov D.M., Razuvaeva Yu.S., Zakharova L.Ya.* // *Colloid J.* 2022. Vol. 84. P. 502. doi 10.1134/S1061933X22700016
 7. Razuvaeva Y., Kashapov R., Zakharova L. // *Supramol. Chem.* 2020. Vol. 32. N 3. P. 178. doi 10.1080/10610278.2020.1725515
 8. Peng S., Wang K., Guo D.S., Liu Y. // *Soft Matter.* 2015. Vol. 11. P. 290. doi 10.1039/c4sm02170c
 9. Wang K., Guo D.-S., Zhao M.-Y., Liu Y. // *Chem. Eur. J.* 2016. Vol. 22. P. 1475. doi 10.1002/chem.201303963
 10. Harangozó J.G., Wintgens V., Miskolczy Z., Amiel C., Biczók L. // *Colloid. Polym. Sci.* 2016. Vol. 294. P. 1807. doi 10.1007/s00396-016-3947-y
 11. Wintgens V., Guigner J.-M., Miskolczy Z., Amiel C., Biczók L. // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 223. P. 115071. doi 10.1016/j.carbpol.2019.115071
 12. Jin G., Ngo H.V., Cui J.H., Wang J., Park C., Lee B.J. // *Pharmaceutics.* 2021. Vol. 13. P. 662. doi 10.3390/pharmaceutics13050662
 13. Hwang E., Seo S., Bak S., Lee H., Min M., Lee H. // *Adv. Mater.* 2014. Vol. 26. P. 5129. doi 10.1002/adma.201401201
 14. Frent O.D., Vicas L.G., Duteanu N., Morgovan C.M., Jurca T., Pallag A., Muresan M.E., Filip S.M., Lucaciu R.L., Marian E. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 12108. doi 10.3390/ijms232012108
 15. Kashapov R., Razuvaeva 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
 16. Yoncheva K., Merino M., Shenol A., Daskalov N.T., Petkov P.S., Vayssilov G.N., Garrido M.J. // *Int. J. Pharm.* 2019. Vol. 556. P. 1. doi 10.1016/j.ijpharm.2018.11.070
 17. Xue Y., Xia X., Yu B., Luo X., Cai N., Long S., Yu F. // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 73416. doi 10.1039/c5ra13313k
 18. Munnier E., Tewes F., Cohen-Jonathan S., Linassier C., Douziech-Eyrolles L., Marchais H., Soucé M., Hervé K., Dubois P., Chourpa I. // *Chem. Pharm. Bull.* 2007. Vol. 55. P. 1006. doi 10.1248/cpb.55.1006
 19. 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. Biodivers.* 2022. Vol. 19. P. e202100970. doi 10.1002/cbdv.202100970

Development of A Complex of Doxorubicin with Nanoparticles Based on Sodium Alginate and Viologen Calix[4]resorcinol to Increase Selectivity of Cytotoxic Action

R. R. Kashapov^{a,*}, Yu. S. Razuvaeva^a, A. Yu. Ziganshina^a, A. S. Sapunova^a,
A. D. Voloshina^a, V. V. Salnikov^b, 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 18, 2023; revised May 20, 2023; accepted May 21, 2023

A biocompatible supramolecular system based on sodium alginate and viologen calix[4]resorcinol for encapsulation of doxorubicin hydrochloride (DOX) was obtained. Using a set of physicochemical methods, the polymer–macrocycle ratio was found, at which stable nanoparticles are formed, and their morphological characteristics were determined. It was shown that with an increase in the concentration of calix[4]resorcinol, the size of nanoparticles increases and the zeta potential changes from negative to positive values. It was established that the most optimal supramolecular system for DOX binding is a composition with a macrocycle–polymer ratio of 1:50, and a change in the ratio of components can initiate drug release. The effect of encapsulated DOX on the physicochemical and biological properties of the supramolecular system was shown.

Keywords: calixarene, self-assembly, complex formation, encapsulation, cytotoxicity, aggregation

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ НА ИХ КАТАЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ЦИНКА С ТЕТРА(4-*трет*-БУТИЛ-5-ФЕНИЛСУЛЬФАНИЛ)-ФТАЛОЦИАНИНОМ В БЕНЗОЛЕ

© 2023 г. О. А. Петров^{1,*}, В. Е. Майзлиш¹

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр. 7, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: poa@isuct.ru

Поступило в редакцию 16 марта 2023 г.

После доработки 26 мая 2023 г.

Принято к печати 26 мая 2023 г.

Изучено влияние циклических и ациклических азотсодержащих органических оснований на образование комплекса цинка с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианином в бензоле. Показано, что кислотно-основное взаимодействие предшествует комплексообразованию и играет в нем ключевую роль. Приведена схема образования комплекса цинка с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианином в системе азотсодержащее основание-бензол. Установлена взаимосвязь между каталитической активностью основания и его протонноакцепторной способностью, а также строением.

Ключевые слова: тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианин, ацетат цинка, основания, кислотно-основное взаимодействие, катализ, комплексообразование

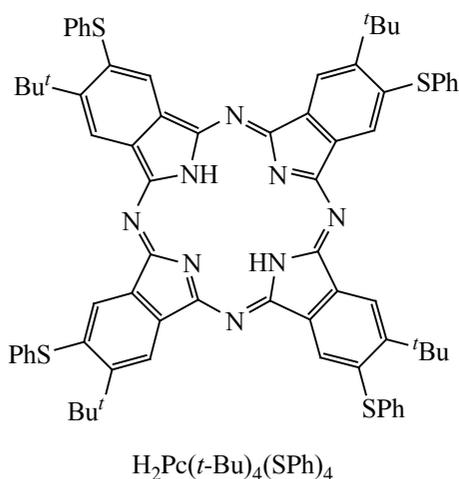
DOI: 10.31857/S00444460X23060136, **EDN:** FMNSOW

Синтез модифицированных фталоцианинов (H_2Pc) относится к числу наиболее важных направлений химии ароматических макрогетероциклических соединений, поскольку позволяет расширить диапазон их практического применения. В настоящее время известно использование фталоцианинов в качестве полупроводников, жидкокристаллических, каталитических, сенсорных материалов и др. [1–3]. Наряду с разработкой новых эффективных методов синтеза H_2Pc не менее важным является всестороннее изучение их физико-химических свойств. К их числу следует отнести способность H_2P вступать в реакции комплексообразования с солями жизненно необходимых металлов, среди которых ключевую роль во многих ферментативных процессах игра-

ет цинк [4]. При этом вхождение катиона цинка в координационный центр фталоцианина (H_2N_4) во многом должно зависеть не только от активности взаимодействующих молекул, но и от протонноакцепторных свойств среды, что немаловажно для более полного понимания условий жидкофазного синтеза металлокомплексов *in vitro*. К настоящему времени изучено влияние азотсодержащих органических оснований на процесс образования комплекса цинка с некоторыми β -замещенными порфиразинами [5]. Количественные данные для фталоцианинов (β, β -тетрабензоаннелированных порфиразинов) до сих пор отсутствуют.

В связи с этим в данной работе впервые изучено влияние добавок морфолина ($MoPh$), пиперидина (Pip), *n*-бутиламина ($BuNH_2$), *трет*-бутиламина

Схема 1.



(*t*-BuNH₂), диэтиламина (Et₂NH) и триэтиламина (Et₃N) на реакцию комплексообразования ацетата цинка (Zn(OAc)₂) с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина [$H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$] в бензоле (схема 1).

Состояние тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина в системе азотсодержащее основание–бензол. Предварительно установлено, что в инертном малополярном

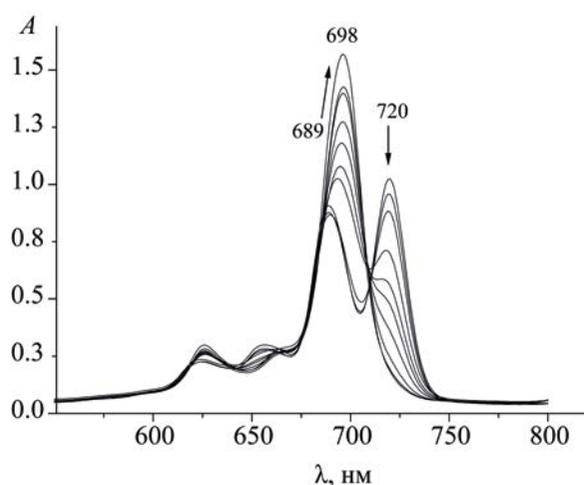


Рис. 1. Изменение электронного спектра поглощения $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ с $c_0[H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4]$ 1.37×10^{-5} моль/л в бензоле с добавками *n*-бутиламина (пиперидина) от 10 до 90% при 298 К.

бензоле электронный спектр поглощения (ЭСП) $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ содержит в видимой области две расщепленные Q_x- и Q_y-составляющие Q-полосы с λ_1 720 (lgε 5.02) и λ_{II} 689 нм (lgε 4.89) соответственно, что указывает на D_{2h} -симметрию π-хромофора молекулы (рис. 1). При введении в бензол добавок сильноосновного *n*-бутиламина (или пиперидина) в количестве от 10 до 90% регистрируется батохромное смещение Q_y-полосы от 689 до 698 нм и одновременное уменьшение интенсивности Q_x-полосы с λ_1 (рис. 1). Исчезновение расщепления Q-полосы, происходящее в результате повышения симметрии молекулы от D_{2h} до D_{4h} , свидетельствует о том, что $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ в присутствии *n*-бутиламина (или пиперидина) проявляет свойства двухосновной NH-кислоты. Образующиеся при этом комплексы с переносом протонов $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot 2BuNH_2$ и $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot 2Pip$ не подвергаются распаду с течением времени. На это указывает характер ЭСП $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ в системе *n*-бутиламин (пиперидин)–бензол, который остается без изменений в течение ~ 72 ч при 333 К (рис. 1). В этих комплексах протоны NH-групп, связанные с атомом азота молекул BuNH₂ (Pip) через водородные связи, находятся над и под плоскостью макроцикла, подобно комплексам, образованным с участием β-замещенных порфиразинов [6]. С одной стороны это обеспечивает благоприятное пространственное расположение молекул основания в комплексе, а с другой – приводит к пространственному экранированию четырех внутрициклических координирующих атомов азота [5]. В результате этого комплексы $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot 2BuNH_2$ и $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot 2Pip$ не вступают во взаимодействие с ацетатом цинка, которое должно сопровождаться гиперхромным эффектом Q-полосы. Основания, обладающие пониженной протоноакцепторной способностью (морфолин) или имеющие достаточно сильно экранированный атом азота алкильными группами (*трет*-бутиламин, диэтиламин, триэтиламин), не образуют вышеуказанные комплексы с переносом протонов [7].

Каталитическое влияние основания на комплексообразование ацетата цинка с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианином. Спектральные исследования показали, что кинетически контролируемая реакция комплексо-

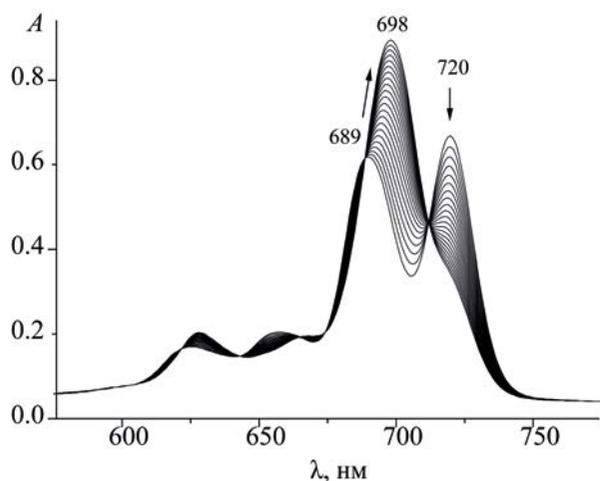


Рис. 2. Изменение электронного спектра поглощения $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в системе *n*-бутиламин–бензол в течение 38 мин при 308 К. $c_0[\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4]$ 1.19×10^{-5} моль/л, $c_0[\text{BuNH}_2]$ 0.5 моль/л и $c_0[\text{Zn}(\text{OAc})_2]$ 1.25×10^{-4} моль/л в бензоле.

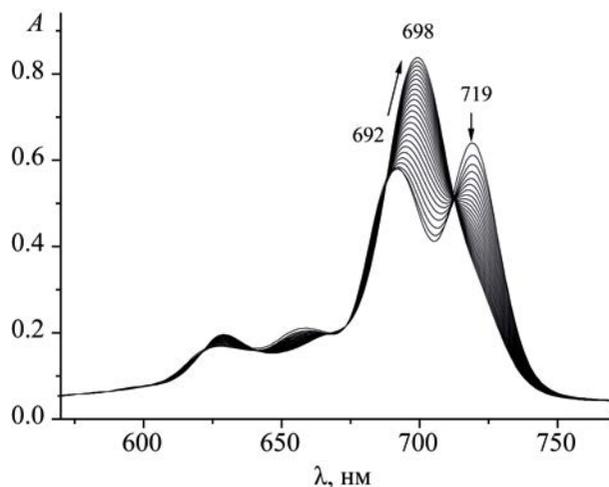
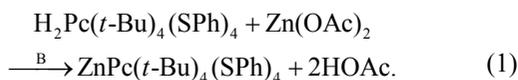


Рис. 3. Изменение электронного спектра поглощения $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ в присутствии $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ в системе морфолин–бензол в течение 20 мин при 333 К. $c_0[\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4]$ 1.19×10^{-5} моль/л, $c_0[\text{Morph}]$ 0.51 моль/л и $c_0[\text{Zn}(\text{OAc})_2]$ 1.25×10^{-4} моль/л в бензоле.

образования (1) в системе азотсодержащее основание–бензол независимо от природы основания (В) сопровождается батохромным смещением Q_y -полосы и одновременным уменьшением интенсивности Q_x -полосы $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$. При этом наблюдается одновременный рост интенсивности полосы поглощения с λ 698 нм (рис. 2, 3).



Исчезновение расщепления Q-полосы, как и в случае образования комплексов с переносом протонов $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4 \cdot 2\text{BuNH}_2$ [$\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4 \cdot 2\text{Pip}$] (рис. 1), указывает на депротонирование макроцикла и вхождение иона Zn^{2+} в координационный (H_2N_4) центр $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ с образованием $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$. Выделенный в свободном виде комплекс цинка не подвергается деметаллированию в серной кислоте, в то время как комплексы с переносом протонов (рис. 1) мгновенно распадаются с образованием молекулярной формы тетра-(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина.

Реакция (1) имеет первый порядок по NH-кислоте (рис. 4) и близкий к единице (в пределах экс-

периментальной ошибки опыта) по основанию (рис. 5) и соли металла (рис. 6).

Следовательно,

$$k_H = k[\text{Zn}(\text{OAc})_2]c_B \quad (2)$$

и кинетическое уравнение имеет вид:

$$-dc_1/d\tau = k[\text{Zn}(\text{OAc})_2]c_B, \quad (3)$$

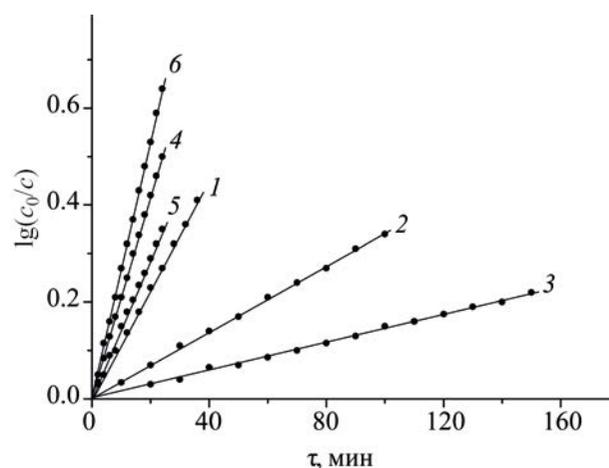


Рис. 4. Зависимости $\lg(c_0/c)$ от времени реакции образования $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ при концентрациях (моль/л): $c_0[\text{BuNH}_2]$ 0.5 (1), $c_0[t\text{-BuNH}_2]$ 0.45 (2), $c_0[\text{Et}_2\text{NH}]$ 0.48 (3), $c_0[\text{Et}_3\text{N}]$ 0.51 (4), $c_0[\text{Pip}]$ 0.52 (5), $c_0[\text{Morph}]$ 0.47 (6) в бензоле при 308 (1, 5), 323 (3, 4) и 333 К (2, 6).

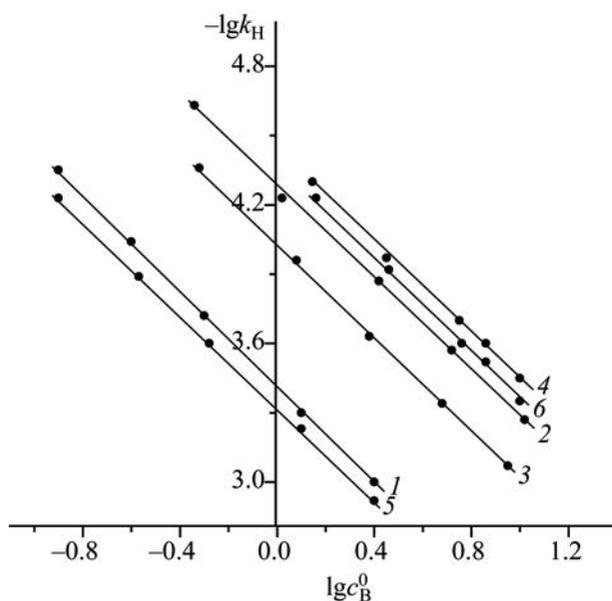


Рис. 4. Зависимости $\lg(c_0/c)$ от времени реакции образования $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ при концентрациях (моль/л): $c_0[\text{BuNH}_2]$ 0.5 (1), $c_0[t\text{-BuNH}_2]$ 0.45 (2), $c_0[\text{Et}_2\text{NH}]$ 0.48 (3), $c_0[\text{Et}_3\text{N}]$ 0.51 (4), $c_0[\text{Pip}]$ 0.52 (5), $c_0[\text{Morph}]$ 0.47 (6) в бензоле при 308 (1, 5), 323 (3, 4) и 333 К (2, 6).

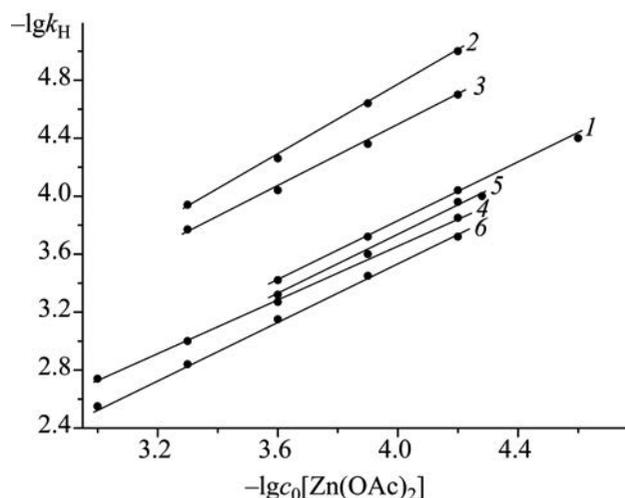
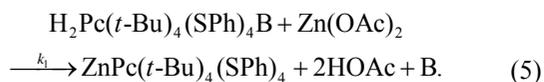


Рис. 6. Зависимости $\lg k_H$ от $\lg c_0[\text{Zn}(\text{OAc})_2]$ для реакции образования $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ в бензоле в присутствии BuNH_2 (1), $t\text{-BuNH}_2$ (2), Et_2NH (3), Et_3N (4), Pip (5), Morph (6) при $c_0[\text{BuNH}_2]$ 0.5 (1), $c_0[t\text{-BuNH}_2]$ 0.45 (2), $c_0[\text{Et}_2\text{NH}]$ 0.48 (3), $c_0[\text{Et}_3\text{N}]$ 10.05 (4), $c_0[\text{Pip}]$ 0.52 (5), $c_0[\text{Morph}]$ 5.78 моль/л (6) при 308 (1, 5), 313 (2), 323 (4) и 333 К (3, 6).

где c_1 – концентрация $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$; В = Morph, Pip, BuNH_2 , $t\text{-BuNH}_2$, Et_2NH , Et_3N ; k_H и k – наблюдаемая и истинная константы скорости образования $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ соответственно.

Предполагаемый механизм реакции может быть представлен в виде реакций (4), (5).



Судя по уравнению (3), лимитирующей стадией процесса является не тримолекулярный процесс, а бимолекулярное кислотно-основное взаимодействие между $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ и молекулой основания. Образующийся при этом промежуточный комплекс с переносом протонов $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4\text{B}$ должен иметь электронный спектр поглощения, как и $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ по числу полос, но расщепление Q-полосы должно

уменьшаться за счет гипсохромного смещения ее длинноволновой компоненты Q_x [6]. Однако подобные спектральные изменения в условиях значительного избытка основания в ходе реакции не наблюдаются (рис. 2, 3). Этот факт дает основание полагать, что образование спектрально нерегистрируемого кислотно-основного комплекса $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4\text{B}$ происходит медленнее, чем образование комплекса цинка с тетра(4-*т*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианином, т. е. $k_1 < k_2$ и $k_1 = k_H$. Предполагается, что в комплексе $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4\text{B}$ один из двух внутрициклических протонов NH-групп, связанный с молекулой В, располагается над плоскостью фталоцианинового макроцикла. В результате этого уменьшаются общие энергетические затраты на разрыв связей N–H, что облегчает вхождение иона Zn^{2+} в координационный центр фталоцианиновой молекулы с тыльной стороны.

Увеличение концентрации азотсодержащего основания в бензоле способствует образованию комплекса $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ (рис. 5). При этом скорость и энергия активации процесса достаточ-

Таблица 1. Кинетические параметры образования $\text{ZnPc}(\text{Bu}^i)_4(\text{SPh})_4$ в системе азотсодержащее основание–бензол^а

Основание	$c_{\text{В}}^0$, моль/л	T , К	k_{H} , с ⁻¹	k , л ² /(моль ² ·с) ^б	E_{a} , кДж/моль
Морфолин	0.47	298	0.35	0.03	60
		313	1.10	0.08	
		323	2.20	0.17	
		333	4.45	0.34	
Пиперидин	0.52	298	1.70	2.60	31
		308	2.45	3.80	
		318	3.70	5.70	
<i>n</i> -Бутиламин	0.50	298	1.20	3.25	37
		308	1.90	5.15	
		318	3.10	8.40	
<i>трет</i> -Бутиламин	0.45	298	0.11	0.15	39
		313	0.23	0.27	
		323	0.35	0.42	
		333	0.57	0.68	
Диэтиламин	0.48	298	0.06	0.10	45
		313	0.15	0.25	
		323	0.24	0.40	
		333	0.43	0.72	
Триэтиламин	0.51	298	0.67	0.06	54
		313	1.90	0.15	
		323	3.52	0.28	
		333	6.55	0.52	

^а $c_0[\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4]$ 1.19×10^{-5} моль/л, $c_0[\text{Zn}(\text{OAc})_2]$ 1.25×10^{-4} моль/л.

^б Значения k_{H} для морфолина, *трет*-бутиламина, диэтиламина и триэтиламина при 298 К рассчитаны по уравнению Аррениуса.

но сильно зависят от природы протоноакцепторной молекулы (табл. 1). Среди циклических оснований максимальное каталитическое влияние на образование $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ оказывает пиперидин ($\text{p}K_{\text{a}}^{298}$ 11.23 [8]), который является достаточно сильным акцептором протона и имеет пространственно доступный атом азота в составе молекулы, находящейся в кресловидной конформации [9]. Это облегчает образование комплекса с переносом протонов $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4 \cdot \text{В}$ и, как следствие, образование $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$. Замена в пиперидиновом цикле атома углерода на кислород не влияет на пространственное строение амина [10], однако приводит к понижению $\text{p}K_{\text{a}}$ на ~ 2.7 единицы. В результате этого при переходе от пиперидина к морфолину ($\text{p}K_{\text{a}}^{298}$ 8.50 [8]) значение k^{298} уменьшается в ~ 86 раз, а E_{a} процесса возрастает в ~ 2 раза (табл. 1). Для ациклических оснований каталитическая активность В зависит от особенностей его

геометрического строения. Так, разветвление углеводородной цепи в амине препятствует оптимальной пространственной ориентации молекул-партнеров на стадии образования $\text{H}_2\text{Pc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4 \cdot \text{В}$. При переходе от *n*-бутиламина ($\text{p}K_{\text{a}}^{298}$ 10.60 [8]) к близкому по основности *трет*-бутиламину ($\text{p}K_{\text{a}}^{298}$ 10.68 [8]) каталитическое действие последнего на образование $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ заметно ослабевает. Значения k^{298} для BuNH_2 и $t\text{-BuNH}_2$ различаются в ~ 22 раза. При этом энергия активации процесса не претерпевает изменений (табл. 1). Аналогичное влияние оказывает увеличение числа алкильных заместителей, связанных с атомом азота в амине. Замена *n*-бутиламина на диэтиламин ($\text{p}K_{\text{a}}^{298}$ 10.84 [8]), судя по величинам k^{298} , приводит к уменьшению скорости образования $\text{ZnPc}(t\text{-Bu})_4(\text{SPh})_4$ в 32 раза на фоне незначительного роста энергии активации процесса. Минимальная каталитическая активность основания на реакцию комплек-

сообразования (1) наблюдается в случае триэтиламина (pK_a^{298} 10.75 [8]). Объемные алкильные заместители существенно экранируют атом азота в Et_3N , что противодействует благоприятному контакту реакционных центров в ходе образования $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot Et_3N$ и вносит основной вклад в кинетику взаимодействия с $Zn(OAc)_2$. В ряду $BuNH_2 \rightarrow Et_2NH \rightarrow Et_3N$ значение k^{298} уменьшается в ~ 54 раза, а E_a процесса возрастает на 17 кДж/моль, несмотря на близкую протоноакцепторную способность этих оснований [8].

Таким образом, полученные экспериментальные данные показывают, что введению иона цинка в координационный центр тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианина предшествует процесс кислотно-основного взаимодействия, в ходе которого образуются спектрально нерегистрируемые комплексы с переносом протонов $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot B$, как и в случае β -замещенных порфиразинов [6]. Эти комплексы реакционноспособны с $Zn(OAc)_2$ в отличие от комплексов $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot 2B$. Впервые установлено, что наряду с увеличением протоноакцепторной способности основания, образованию $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4 \cdot B$ благоприятствует стерическая доступность атома азота в амине, что в итоге облегчает образование цинкового комплекса с тетра(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианином.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тetra(4-*трет*-бутил-5-фенилсульфанил)фталоцианин синтезировали по методике [11]. Бензол, азотсодержащие основания и безводный ацетат цинка (Acros) использовали без дополнительной очистки. Для проведения кинетических измерений в термостатируемую кювету спектрофотометра Shimadzu-UV-1800 помещали свежеприготовленный раствор $H_2Pc(Bu^t)_4(SPh)_4$ с начальной постоянной концентрацией $1.19 \cdot 10^{-5}$ моль/л в бензоле и добавляли ацетат цинка, растворенный в системе бензол–азотсодержащее основание с переменной концентрацией последнего. Скорость реакции комплексообразования определяли по уменьшению оптической плотности наиболее интенсивной Q-полосы при длине волны λ 719 (720) нм (рис. 2, 3). Минимальное значение оптической плотности в конце реакции свидетельствовало

об отсутствии в реагирующей системе молекулярной формы $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и указывало на образование $ZnPc(t-Bu)_4(SPh)_4$. Различия в максимумах полос поглощения $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ и $ZnPc(t-Bu)_4(SPh)_4$ позволило определить текущую концентрацию $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$ по формуле (6)

$$c = c_0 \frac{A_\tau - A_\infty}{A_0 - A_\infty}, \quad (6)$$

где A_0 , A_τ , A_∞ – оптические плотности растворов в начальный момент времени, в момент времени τ и после завершения реакции (τ_∞); c_0 и c – начальная и текущая концентрации $H_2Pc(t-Bu)_4(SPh)_4$.

Все измерения проводили в условиях реакции псевдопервого порядка, поэтому наблюдаемую константу скорости образования $ZnPc(t-Bu)_4(SPh)_4$ в системе азотсодержащее основание–бензол рассчитывали по формуле (7).

$$k_H = \frac{1}{\tau} \log \frac{c}{c_0}. \quad (7)$$

Точность кинетических параметров оценивали с помощью обычных методов статистики при доверительном интервале 95%. Использование метода Стьюдента позволило определить относительные ошибки в значениях k_H и E_a , которые составили не более 4 и 7% соответственно.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Майзлиш Владимир Ефимович ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5423-3297>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Novakova V., Donzello M.P., Ercolani C., Zimcik P., Stuzhin P.A. // *Coord. Chem. Rev.* 2018. Vol. 361. P. 1. doi 10.1016/j.ccr.2018.01.05.
2. Gounden D.I., Van Zul W.E., Nombona N. // *Coord. Chem. Rev.* 2020. Vol. 420. P. 213359. doi 10.1016/j.ccr.213359

3. *Ibrahim-Ouali M., Dumur M.* // *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. 1412. doi 10.3390/molecules24071412
4. *Кольман Я., Рем К.-Г.* Наглядная биохимия. М.: Бином, 2011. 469 с.
5. *Петров О.А.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. Т. 71. С. 613; *Petrov O.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. P. 613. doi 10.1007/S11172-022-34-59-5
6. *Петров О.А.* // *ЖФХ*. 2021. Т. 95. № 4. С. 549; *Petrov O.A.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2021. Vol. 95. N 4. P. 696. doi 10.318.57/s004445372104021x.
7. *Петров О.А., Осипова Г.В., Майзлиш В.Е., Аганичева К.А., М.М. Чуркина М.М.* // *ЖОрХ*. 2021. Т. 57. № 9. С. 1281; *Petrov O.A., Osipova G.V., Mayzlish V.E., Aganicheva K.A., Churkina M.M.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. P. 1428. doi 10.1134/S1070363218040187
8. *The Handbook of Chemistry and Physics* / Ed. W.M. Haynes. Boca-Raton; London; New York: Taylor and Francis, 2013. 2668 p.
9. *Anet F.A.L., Yavari I.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1977. Vol. 99. P. 2794. doi org/10.1021/ja00450a 064
10. *Blackburne I.D., Katrizky A.R., Takeuchi Y.* // *Acc. Chem. Res.* 1975. Vol. 8. P. 300.
11. *Майзлиш В.Е., Тихомирова Т.В., Знойко С.А., Александрійский В.В., Вахурин А.С., Шапошников Г.П.* // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. С. 655; *Mayzlish V.E., Tikhomirova T.E., Znoiko S.A., Aleksandriiskii A.A., Vashurin A.S., Shaposhnikov G.P.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. P. 736. doi 101134/S1070363218040187

Effect of The Nature of Nitrogen-Containing Bases on Their Catalytic Activity in The Reaction of Zinc Complex Formation with Tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine in Benzene

O. A. Petrov^{a,*} and V. E. Mayzlish^a

^a*Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000 Russia*

^{*}*e-mail: poa@isuct.ru*

Received March 16, 2023; revised May 26, 2023; accepted May 26, 2023

The catalytic action of the cyclic and acyclic organic nitrogen bases on the complex formation between zinc and tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine in benzene was studied. The acid-base interaction was shown to precede the complexation and to play a key role in it. The scheme of complex formation of zinc with tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine in the system containing also organic nitrogen base and benzene was given. The relationship between catalytic activity of the base and its ability to accept proton as well as structure was described.

Keywords: tetra(4-*tert*-butyl-5-phenylsulfanyl)phtalocyanine, zinc acetate, base, acid-base interaction, catalysis, complex formation

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4- $\{4$ -[ТРИС(4-ОКТИЛОКСИФЕНИЛ)МЕТИЛ]ФЕНОКСИ}- ФТАЛОНИТРИЛА И ФТАЛОЦИАНИНАТОВ МЕДИ, НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2023 г. В. А. Ивакин^{1,*}, Т. А. Румянцева¹, Н. Е. Галанин¹

¹ Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский 7, Иваново, 153000 Россия
*e-mail: vlad.ivakin.00@mail.ru

Поступило в редакцию 2 марта 2023 г.
После доработки 11 апреля 2023 г.
Принято к печати 12 апреля 2023 г.

Предложен метод синтеза 4- $\{4$ -[трис(4-октилоксифенил)метил]фенокси} фталонитрил, включающий О-алкилирование фенола 1-бромоктаном, алкилирование октилоксибензола тетрахлорметаном, алкилирование фенола трис(4-октилоксифенил)метанолом и нуклеофильное замещение нитрогруппы в 4- нитрофталонитриле остатком трис-(4-октилоксифенил)-4-гидроксифенилметаном. Взаимодействием его с ацетатами меди(II), никеля(II) и кобальта(II) в присутствии мочевины получены соответствующие металлофталоцианины. Исследованы спектральные свойства полученных соединений. Полученные фталоцианины не ассоциированы в хлороформе при концентрациях до $\sim 4 \times 10^{-5}$ моль/л. Они не проявляют мезоморфных свойств, но при охлаждении после нагревания комплексы меди и никеля переходят в застеклованное состояние.

Ключевые слова: О-алкилирование, нуклеофильное замещение, тритилфенол, фталоцианин, ассоциация

DOI: 10.31857/S0044460X23060148, **EDN:** FMTRQO

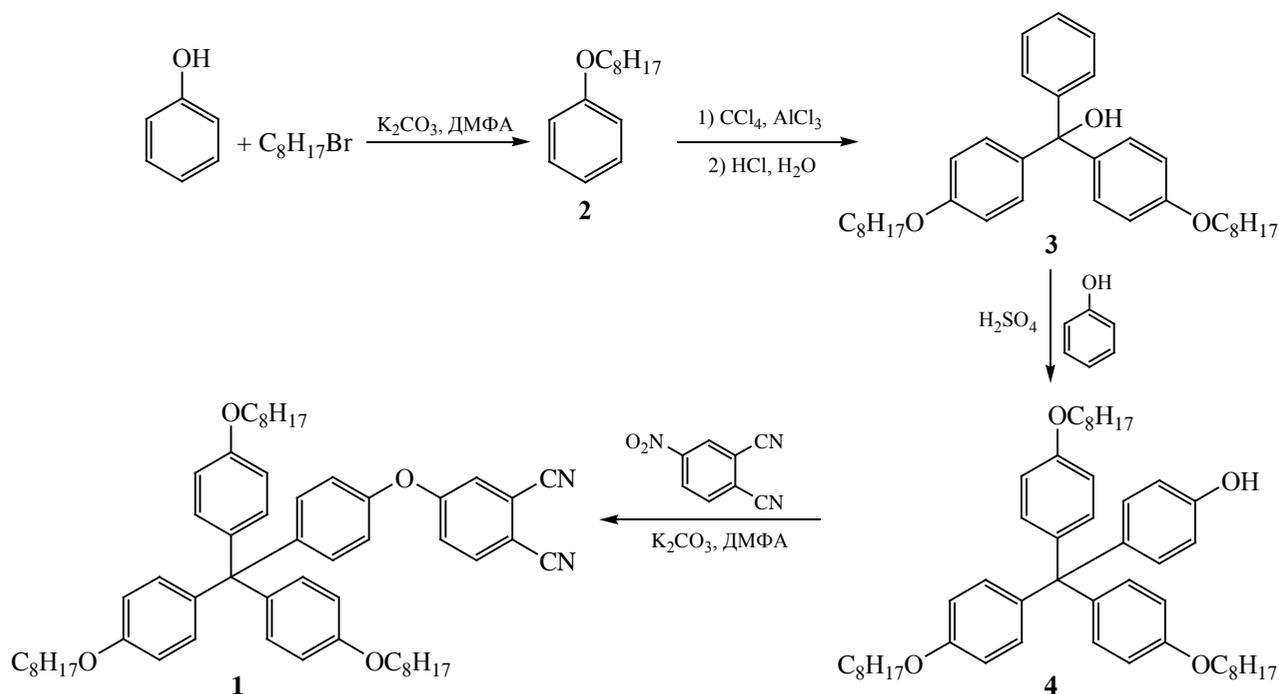
Фталоцианинаты металлов играют важную роль в современной технике. Органорастворимые фталоцианины исследовались как красители и пигменты [1], светоизлучающие диоды [2], материалы для оптических ограничителей [3], жидкокристаллические материалы [4], сенсоры [5, 6], в медицине в качестве препаратов для фотодинамической терапии [7] и ингибиторов холинэстеразы [8] и в других областях.

Значительную группу органорастворимых фталоцианинов составляют соединения, содержащие тритильные заместители. Наличие объемных тритильных групп во фталоцианине и его комплексах определяет их перспективы использования в тонкопленочной электронике [9] и обуславливает проявление ими жидкокристаллических свойств [10–12]. Известно также, что мезоморфные свой-

ства проявляют фталоцианины и порфирины, содержащие в своем составе протяженные алкоксильные заместители [13–15]. Мы предположили, что объединение свойств заместителей, т. е. введение в состав тритильных фрагментов тяжелых алкоксильных групп, также будет способствовать появлению у алкокситритилзамещенных фталоцианинов жидкокристаллических свойств, но информация о таких соединениях нами не обнаружена. В этой связи, целью данной работы является синтез 4- $\{4$ -[трис(4-октилоксифенил)метил]фенокси}-фталонитрила **1**, фталоцианинатов меди, никеля и кобальта на его основе и исследование свойств полученных соединений.

В качестве исходного соединения для синтеза 4- $\{4$ -[трис(4-(октилоксифенил)метил]фенокси}-фталонитрил **1** был использован фенол. Его взаи-

Схема 1.



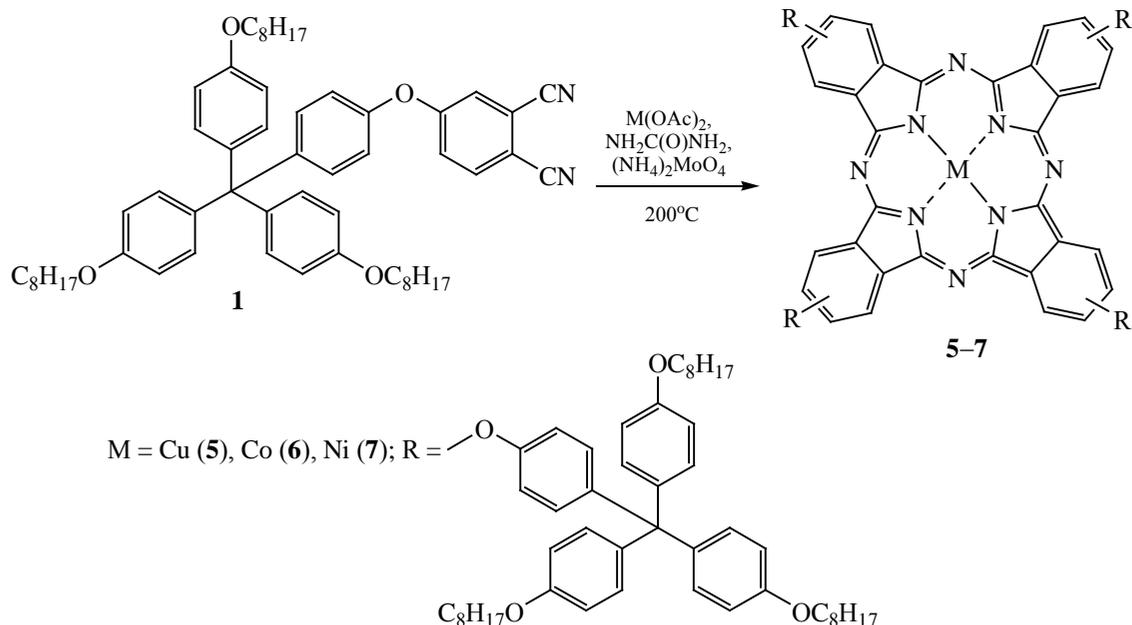
модействие с 1-бромоктаном приводит к образованию октилоксибензола **2**, который подвергался алкилированию тетрахлолметаном в условиях реакции Фриделя–Крафтса. Полученный трис(4-октилоксифенил)метанол **3** служил алкилирующим агентом в реакции с фенолом в условиях кислотного катализа, а образующийся при этом 4-[трис(4-октилоксифенил)метил]фенол **4** вступал в реакцию нулеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофтalonитриле с образованием целевого нитрила **1** в соответствии со схемой 1.

Октилоксибензол **2** получали алкилированием избытка фенола 1-бромоктаном. Продукт **2** очищали перегонкой. Выход его составил $\sim 70\%$, он представляет собой светло-желтую прозрачную жидкость, растворимую в различных органических растворителях. В ИК спектре соединения **2** присутствуют полосы при 2926 и 2856 см^{-1} , характеризующие колебания связей С–Н метильных и метиленовых групп октильного заместителя, а также полосы при 1244 и 1172 см^{-1} , соответствующие колебаниям связей С–О эфирной группы (Ar–O–Alk). В спектре ЯМР 1H эфира **2** в области

слабого поля присутствуют дублет при 7.33 м. д. и триплет при 6.95 м. д. с соотношением интегральных интенсивностей $2:3$, характеризующие резонанс протонов бензольного кольца. В более сильном поле отмечены два триплета при 3.99 и 3.44 м. д., соответствующие резонансу метиленовых групп в α - и β -положениях алкильного заместителя. Мультиплет в области 1.35 м. д. соответствует резонансу пяти остальных метиленовых групп, и, наконец, триплет при 0.95 м. д. характеризует резонанс метильной группы.

Соединение **3** получали алкилированием октилоксибензола **2** тетрахлолметаном. Выход составил около 60% , он является вязким веществом, растворимым в неполярных органических растворителях. В масс-спектре соединения **3**, измеренном в режиме регистрации отрицательных ионов, присутствует сигнал при 627.23 Да, соответствующий иону $[M - OH]^-$. Здесь и далее, для исследования соединений **1**, **3**, **4**, использовали метод масс-спектрометрии MALDI-TOF. Было установлено, что фрагментация соединений **1**, **3**, **4** в режиме регистрации отрицательных ионов значительно

Схема 2.



меньше, чем при регистрации катионов, поэтому этот режим использовать предпочтительнее.

В спектре ЯМР ^1H спирта **3** в слабом поле присутствуют два дублета при области 7.05 и 6.69 м. д., соответствующих резонансу 12 протонов бензольных колец. Сигналы протонов α - и β -метиленовых групп смещены в сильное поле и находятся в виде триплетов соответственно при 3.02 и 2.33 м. д., что связано, вероятно, с их экранированием соседними заместителями. Сигналы остальных метиленовых и метильных групп находятся в тех же областях, что и в спектре эфира **2**. Широкий сигнал в области 4.70 м. д. характеризует резонанс гидроксильной группы.

Синтез 4-[трис(4-октилоксифенил)метил]фенола **4** проводили взаимодействием соединения **3** с эквимольным количеством фенола в среде уксусной кислоты при катализе серной кислотой. Выход соединения **4** составил около 70%, оно также является вязким веществом, растворимым в неполярных органических растворителях. В его масс-спектре присутствует сигнал при 738.53 Да, соответствующий гидратированному молекулярному иону $[M + \text{H}_2\text{O}]^+$, а также сигнал при 626.23 Да, характеризующий фрагмент $[M -$

$\text{PhOH}]^+$. ИК спектр фенола **4** схож по характеру со спектрами соединений **2** и **3**, и содержит те же характеристичные полосы при 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 1374 ($\text{O}-\text{H}$), 1240 и 1155 cm^{-1} ($\text{Ar}-\text{O}-\text{Alk}$). В спектре ЯМР ^1H соединения **4** сигналы протонов бензольных колец находятся в области 7.04–6.73 м. д., резонанс протона гидроксигруппы зарегистрирован при 3.90 м.д., сигналы протонов метиленовых и метильных групп находятся в тех же областях, что и в спектре соединения **3**.

На четвертой, заключительной стадии фенол **4** реагирует с эквимольным количеством 4-нитрофталонитрила с образованием целевого 4-{4-[трис(4-(октилоксифенил)метил)фенокси]-фталонитрила **1**. Выход соединения **1** также близок к 70%, оно является вязким веществом, хорошо растворимым в неполярных растворителях. В масс-спектре фталонитрила **1** сигнал молекулярного иона $[M - \text{H}]^+$ при 845.06 Да имеет малую интенсивность, а основными являются сигналы при 820.06 и 715.21 Да, соответствующие фрагментам $[M - \text{CN}]^+$ и $[M - \text{OC}_8\text{H}_{17}]^+$. ИК спектр соединения **1** отличается от предыдущих, в основном, наличием полосы при 2233 cm^{-1} , соответствующей колебаниям цианогрупп. В спектре ЯМР ^1H сое-

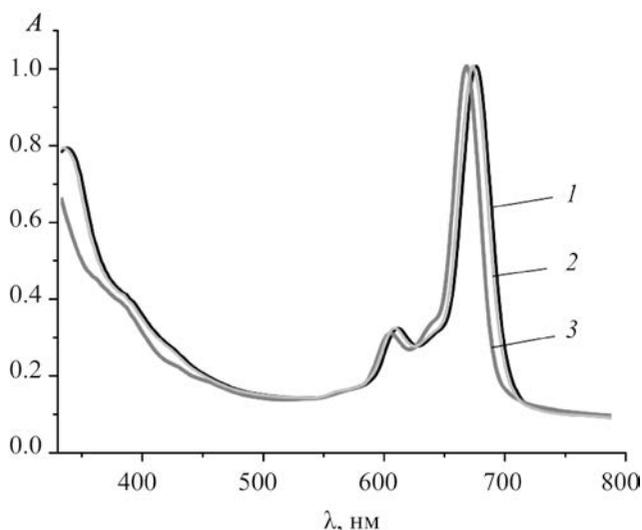


Рис. 1. Электронные спектры поглощения комплексов 5–7 (1–3) в хлороформе.

динения **1** появляется мультиплет в области 7.74–7.71 м. д., соответствующий резонансу трех протонов бензольного кольца фрагмента фталонитрила, а также исчезает сигнал протона гидроксигруппы.

На втором этапе работы был осуществлен синтез комплексов меди(II) **5**, кобальта(II) **6** и никеля(II) **7** с фталоцианином, содержащими октилоситрильные заместители. Комплексы **5–7** получены путем нагревания фталонитрила **1** с ацетатами металлов в присутствии мочевины и молибдата аммония в качестве катализатора при температуре 200°C в соответствии со схемой 2.

Образующиеся фталоцианинаты металлов были выделены и очищены методом колоночной хроматографии. Выходы комплексов находились в пределах 40–50%. Умеренные выходы продуктов обусловлены, на наш взгляд, стерическими затруднениями их образования. Повышение температуры синтеза или увеличение времени реакции не приводит к увеличению выходов продуктов, вероятно, из-за термической деструкции комплексов. Соединения **5–7** представляют собой вещества сине-зеленого цвета, хорошо растворимые в неполярных органических растворителях. Их строение подтверждали элементным анализом, данными масс-спектрометрии и колебательной спектроскопии.

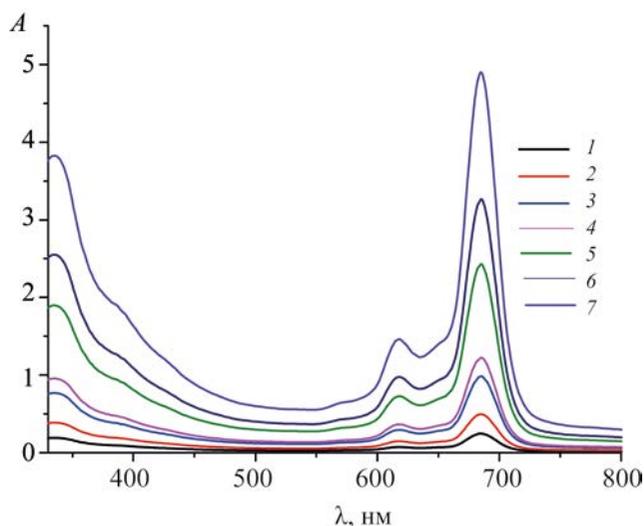


Рис. 2. Электронные спектры поглощения комплекса **5** в хлороформе при различных концентрациях (моль/л): 2.01e-6 (1), 4.02e-6 (2), 8.04e-6 (3), 1.01e-5 (4), 2.02e-5 (5), 3.02e-5 (6), 4.04e-5 (7).

Масс-спектры соединений **5–7** измеряли в режиме регистрации положительных ионов с использованием в качестве матриц 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, α-циано-4-гидроксикоричной кислоты, а также без использования матрицы. Однако в каждом случае нам не удалось зарегистрировать в масс-спектрах металлокомплексов сигналов молекулярных ионов, что связано, на наш взгляд, со сложностью перевода полученных фталоцианинов в газовую фазу.

Фталоцианины **5–7** обладают близким строением и молекулярными массами, поэтому пути их фрагментации схожи. Сигналы в масс-спектрах всех соединений соответствуют продуктам отщепления нескольких заместителей и октилосигрупп. Например, сигналы в области 1953 Да могут соответствовать фрагментам $[M - 2\text{PhC}(\text{PhOC}_8\text{H}_{17})_3 - \text{OC}_8\text{H}_{17} + 3\text{H} + \text{Na}]^+$, при 1839–1844 Да – $[M - 2\text{PhC}(\text{PhOC}_8\text{H}_{17})_3 - \text{PhOC}_8\text{H}_{17}]^+$, при 1725–1733 Да – $[M - 2\text{PhC}(\text{PhOC}_8\text{H}_{17})_3 - \text{PhOC}_8\text{H}_{17} - \text{OC}_8\text{H}_{17} + \text{Na}]^+$. Подобная фрагментация наблюдалась и ранее при масс-спектрометрическом исследовании металлокомплексов фталоцианинов, содержащих протяженные алкоксильные заместители [16].

Электронные спектры поглощения комплексов **5–7** являются характерными для фталоцианинов и

содержат полосы при 685, 682 и 676 нм. Эти полосы соответствуют электронным π - π^* -переходам с ВЗМО на НВМО ($a_{1u} \rightarrow e_g$) [17] и имеют общепринятое название полос Q. Они сопровождаются колебательными спутниками при 618, 615 и 612 нм соответственно (рис. 1).

Гипсохромное смещение полос при переходе от комплекса меди к кобальту и никелю обусловлено увеличением степени ковалентности связей металл-макроцикл, т. е. ослаблением $d_{\pi}-p_{\pi}$ - и увеличением σ -взаимодействия. Наличие объемных тритильных групп, содержащих оксиотильные заместители в составе молекул фталоцианинов, должно препятствовать их ассоциации в растворах. На рис. 2 представлены спектры поглощения комплекса **5** при различных концентрациях, измеренные в хлороформе.

Зависимость оптической плотности раствора соединения **5** от концентрации имеет линейный характер вплоть до концентрации 4.04×10^{-5} моль/л. Те же зависимости для комплексов **6** и **7** также имеют линейный характер до концентраций $(3.9-4.1) \times 10^{-5}$ моль/л. Это свидетельствует о том, что все исследованные соединения не ассоциированы в хлороформе в указанных пределах концентраций.

Исследования комплексов **5-7** методом поляризационной микроскопии на предмет проявления ими мезоморфных свойств показали отрицательный результат. Соединения не обладают ни термотропным, ни лиотропным (хлороформ, толуол) мезоморфизмом. Однако было установлено, что комплексы меди **5** и никеля **7** при охлаждении после нагревания переходят в застеклованное состояние. Комплекс **6** подобных свойств не проявил, что связано, вероятно, с более высокой координирующей способностью кобальта и его склонностью к присоединению экстралигандов [18], что затрудняет межмолекулярные взаимодействия. При охлаждении комплекс **6** переходит в кристаллическое состояние. Такие свойства комплексов могут представлять интерес для использования их в тонкопленочных технологиях и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, в результате работы получен новый замещенный фталонитрил, содержащий октилокситритильные группы, и фталоцианина-

ты меди, кобальта и никеля на его основе. Фталоцианины не склонны к ассоциации в растворах хлороформа до концентраций $\sim 4 \times 10^{-5}$ моль/л и не обладают термотропным и лиотропным мезоморфизмом, но комплексы меди и кобальта способны к переходу в застеклованное состояние.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполнен на приборе FlashEA 1112 CHNS-O Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США). Масс-спектры (MALDI-TOF, LDI-TOF) зарегистрированы на приборе Shimadzu Biotech AXIMA Confidence (Shimadzu Corporation, Япония). ИК спектры сняты на спектрофотометре Avatar 360 FT-IR (Thermo Fisher Scientific, США) в области $400-4000 \text{ см}^{-1}$ в тонких пленках на стекле KRS-5. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) записаны на приборе Bruker Avance-500 (Bruker Daltonics GmbH, Германия) в CDCl_3 . Электронные спектры поглощения измерены на спектрофотометре Helios Zeta (Thermo Fisher Scientific, США) в кварцевых прямоугольных кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 и 2 мм при 25°C . Для спектральных измерений использовали хлороформ квалификации ХЧ (Экос-1, Россия).

Октилоксибензол (2). В 100 мл безводного ДМФА вносили 20.0 г (0.22 моль) фенола, 20.5 г (0.11 моль) безводного 1-бромоктана и 15.0 г (0.12 моль) карбоната калия. Смесь перемешивали при кипении 3 ч, затем охлаждали и выливали в 500 мл воды. Органический слой отделяли, многократно промывали 2%-ным раствором NaOH для удаления избыточного фенола (проба с FeCl_3), сушили безводным CaCl_2 и перегоняли. Выход 16.0 г (73%), светло-желтая жидкость, растворимая в хлороформе, бензоле, ДМСО, n_D^{20} 1.4725. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 1244, 1172 (Ar-O-Alk). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 7.33 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 6.95 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 3.99 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 3.44 т (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 1.36-1.32 м (10H), 0.95 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц).

Трис(4-октилоксифенил)метанол (3). К смеси 16.0 г (0.08 моль) безводного октилоксибензола **2** и 4.1 г (0.03 моль) безводного тетрахлорметана при комнатной температуре порциями по 1.0 г в течение 1 ч добавляли 5.0 г (0.04 моль) безводного хлористого алюминия. Смесь нагревали до кипе-

ния и выдерживали 6 ч, после чего добавляли 100 мл 10%-ной соляной кислоты и перемешивали при кипении 1 ч. Органический слой промывали 200 мл воды, растворитель отгоняли. Выход 10.0 г (60%), коричневое вязкое вещество, растворимое в хлороформе, бензоле, ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 1225, 1161 (Ar-O-Alk). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 7.05 д (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 6.69 д (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 4.70 уш. с (1H), 3.02 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 2.33 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 1.35–1.30 м (30H), 0.92 т (9H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 627.23 (100) [$M - \text{OH}$] $^-$. M 644.48.

Трис(4-октилоксифенил)-4-гидроксифенилметан (4). Смесь 5.0 г (0.01 моль) соединения **3** и 1.0 г (0.01 моль) фенола растворяли в 50 мл уксусной кислоты, добавляли 1 мл концентрированной серной кислоты и кипятили 10 ч. Реакционную массу разбавляли 100 мл воды, осадок отфильтровывали и промывали последовательно 100 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия и 200 мл воды. Выход 3.7 г (66%), коричневое вязкое вещество, растворимое в хлороформе, бензоле, ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 1374 (OH), 1240, 1155 (Ar-O-Alk). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 7.04–6.73 м (16H), 3.90 уш. с (1H), 2.99 т (6H, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 2.35–2.32 м (6H), 1.31–1.29 м (30H), 0.86 т (9H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц). Масс-спектр (режим регистрации отрицательных ионов), m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 738.53 (100) [$M + \text{H}_2\text{O}$] $^-$, 626.23 (78) [$M - \text{PhOH}$] $^-$. M 720.51.

4-{4-[Трис(4-октилоксифенил)метил]фенокси}фталонитрил (1). Смесь 1.73 г (0.01 моль) 4-нитрофталонитрила, 7.20 г (0.01 моль) соединения **4**, 6.0 г (0.04 моль) K_2CO_3 и 50 мл ДМФА перемешивали 10 ч при 110°C, затем охлаждали и выливали в 300 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 200 мл воды, 100 мл 5%-ной соляной кислоты и 200 мл воды. Выход 6.0 г (71%), коричневое вязкое вещество, растворимое в хлороформе, бензоле, ДМСО. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 2233 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1244, 1158 (Ar-O-Alk). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3): 7.74–7.71 м (3H), 7.25–6.72 м (16H), 2.95–2.86 м (6H), 2.15–2.10 м (6H), 1.29–1.25 м (30H), 0.90 м (9H). Масс-спектр (режим регистрации отрицательных ионов), m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 845.06 (24) [$M - \text{H}$] $^-$, 820.06 (82) [$M - \text{CN}$] $^-$, 715.21 (100) [$M - \text{OC}_8\text{H}_{17}$] $^-$. M 846.53.

Синтез фталоцианинатов меди (5), кобальта (6), никеля (7). Смесь 0.6 г (0.7 ммоль) нитрила **1**, 0.1 г безводного ацетата меди(II), ацетата кобальта(II) или ацетата никеля(II) и 0.2 г (3.33 ммоль) мочевины нагревали до 200°C, затем добавляли каталитическое количество молибдата аммония и выдерживали 1 ч. Реакционную массу охлаждали, измельчали, растворяли в хлороформе, отфильтровывали и хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем 60 (Merck), (элюент – хлороформ), собирая основную сине-зеленую зону. Растворитель удаляли, вещества сушили на воздухе в течение 6 ч при 80°C.

Комплекс 5. Выход 0.25 г (40%), темно-зеленое вещество, растворимое в CHCl_3 , бензоле, ТГФ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2926 (CH_3), 2856 (CH_2), 1609, 1462, 1239, 1118 (Ar-O-Alk). ЭСП (CHCl_3), λ_{max} , нм ($I_{\text{г}}$): 685 (5.02), 618 (4.54). Найдено, %: С 78.44; Н 8.24; N 3.10. $\text{C}_{228}\text{H}_{280}\text{CuN}_8\text{O}_{16}$. Вычислено, %: С 79.32; Н 8.18; N 3.25. M 3449.06.

Комплекс 6. Выход 0.30 г (52%), темно-зеленое вещество, растворимое в CHCl_3 , бензоле, ТГФ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2924 (CH_3), 2854 (CH_2), 1604, 1463, 1261, 1128 (Ar-O-Alk). ЭСП (CHCl_3), λ_{max} , нм ($I_{\text{г}}$): 682 (5.03), 615 (4.60). Найдено, %: С 80.25; Н 8.06; N 3.07. $\text{C}_{228}\text{H}_{280}\text{CoN}_8\text{O}_{16}$. Вычислено, %: С 79.43; Н 8.19; N 3.25. M 3445.07.

Комплекс 7. Выход 0.22 г (38%), темно-зеленое вещество, растворимое в CHCl_3 , бензоле, ТГФ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2924 (CH_3), 2854 (CH_2), 1463, 1261, 1122 (Ar-O-Alk). ЭСП (CHCl_3), λ_{max} , нм ($I_{\text{г}}$): 676 (5.01), 612 (4.57). Найдено, %: С 80.11; Н 8.42; N 3.12. $\text{C}_{228}\text{H}_{280}\text{NiN}_8\text{O}_{16}$. Вычислено, %: С 79.43; Н 8.19; N 3.25. M 3444.07.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Галанин Николай Евгеньевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6117-167X>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Н.В. Усольцевой и А.И. Смирновой (Ивановский государственный университет, Научно-исследовательский институт наноматериалов) за исследования мезоморфных свойств синтезированных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № FZZW-2020-0010) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Ивановского государственного химико-технологического университета при поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение № 075-15-2021-671).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060148 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Znoiko S.A., Elizarova A.P., Kustova T.V., Nakonechnaya A.N. // Chem. Chem. Tech. 2021. Vol. 64. N 4. P. 42. doi 10.6060/ivkkt.20216404.6380
2. de la Torre G., Claessens C.G., Torres T. // Chem. Commun. 2007. N 20. P. 2000. doi 10.1039/B614234F
3. Perry J.W., Mansour K., Lee I.Y.S., Wu X.L., Bedworth P.V., Chen C.T., Ng D., Marder S.R., Miles P., Wada T., Tian M., Sasabe H. // Science. 1996. Vol. 273. N 5281. P. 1533. doi 10.1126/science.273.5281.153
4. Durmus M., Yesilot S., Ahsen V. // New J. Chem. 2006. Vol. 30. N 5. P. 675. doi 10.1039/B600196C
5. Baygu Y., Capan R., Erdogan M., Ozkaya C., Acikbas Y., Kabay N., Gök Y. // Synth. Met. 2021. Vol. 280. P. 116870. doi 10.1016/j.synthmet.2021.116870
6. Sahin Z., Meunier-Prest R., Dumoulin F., Kumar A., Isci Ü., Bouvet M. // Sens. Actuators (B). 2021. Vol. 332. P. 129505. doi 10.1016/j.snb.2021.129505
7. Lo P.-C., Rodriguez-Morgade M.S., Pandey R.K., Ng D.K.P., Torres T., Dumoulin F. // Chem. Soc. Rev. 2020. Vol. 49. N 4. P. 1041. doi 10.1039/C9CS00129H
8. Cakir V., Arslan T. // Inorg. Chim. Acta. 2022. Vol. 530. P. 120678. doi 10.1016/j.ica.2021.120678
9. Solgun D.G., Horoz S., Agirtas M.S. // Inorg. Nano-Met. Chem. 2018. Vol. 48. N 10. P. 508. doi 10.1080/24701556.2019.1572624
10. Usol'tseva N., Bykova V., Ananjeva G., Zharnikova N., Kudrik E. // Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2004. Vol. 411. N 1. P. 329. doi 10.1080/15421400490435350
11. Zharnikova N., Usol'tseva N., Kudrik E., Thelakkat M. // J. Mater. Chem. 2009. Vol. 19. N 20. P. 3161. doi 10.1039/b821306b
12. Nakamura H., Sugiyama K., Ohta K., Yasutake M. // J. Mater. Chem. (C). 2017. Vol. 5. N 29. P. 7297. doi 10.1039/c7tc01197k
13. Usol'tseva N.V., Kazak A.V., Luk'yanov I.Yu., Sotsky V.V., Smirnova A.I., Yudin S.G., Shaposhnikov G.P. // Phase Trans. 2014. Vol. 87. N 8. P. 801. doi 10.1080/01411594.2014.893343
14. Usol'tseva N.V., Smirnova A.I., Kazak A.V., Giricheva N.I., Galanin N.E., Shaposhnikov G.P., Bodnar-chuk V.V., Yablonskii S.V. // Opto-Electronics Rev. 2017. Vol. 25. N 2. P. 127. doi 10.1016/j.opelre.2017.03.003
15. Брагина Н.А., Федулова И.Н., Новиков Н.В., Крутикова Е.С., Миронов А.Ф., Быкова В.В., Ананьева Г.А., Усольцева Н.В. // Макрогетероциклы. 2009. Т. 2. № 3–4. С. 228.
16. Галанин Н.Е., Шапошников Г.П. // ЖОрХ. 2015. Т. 51. Вып. 5. С. 743; Galanin N.E., Shaposhnikov G.P. // Russ. J. Org. Chem. 2015. Vol. 51. N 5. P. 727. doi 10.1134/S1070428015050243
17. Mohan K.T.M., Achar B.N. // J. Phys. Chem. Solids. 2006. Vol. 67. N 11. P. 2282. doi 10.1016/j.jpcs.2006.05.005
18. Тихомирова Т.В., Пеледина А.А., Майзлиш В.Е., Вашурич А.С., Шапошников Г.П. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 4. С. 662; Tikhomirova T.V., Peledina A.A., Maizlish V.E., Vashurin A.S., Shaposhnikov G.P. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 742. doi 10.1134/S1070363218040199

Synthesis and Some Properties of 4-{4-[Tris(4-octyloxyphenyl)methyl]phenoxy}phthalonitrile and Copper, Nickel, and Cobalt Phthalocyaninates on Its Basis

V. A. Ivakin^{a,*}, T. A. Rumyantseva^a, and N. E. Galanin^a

Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, 153000Russia

**e-mail: vlad.ivakin.00@mail.ru*

Received March 2, 2023; revised April 11, 2023; accepted April 12, 2023

In four stages, by *o*-alkylation of phenol with 1-bromooctane, alkylation of octyloxybenzene with carbon tetrachloride, alkylation of phenol with tris(4-octyloxyphenyl)methanol, and nucleophilic substitution of the nitro group in 4-nitrophthalonitrile with tris(4-octyloxyphenyl)-4-hydroxyphenylmethane, 4-{4-[tris(4-octyloxyphenyl)methyl]phenoxy}phthalonitrile was synthesized. Its reactions with copper(II), nickel(II), and cobalt(II) acetates in the presence of urea gave the corresponding metal phthalocyanines. The spectral properties of the obtained compounds were studied. All the phthalocyanines are not associated in chloroform at concentrations up to $\sim 4 \times 10^{-5}$ mol/L. They do not exhibit mesomorphic properties, but upon cooling after heating, the copper and nickel complexes pass into a glass state.

Keywords: *O*-alkylation, nucleophilic substitution, tritylphenol, phthalocyanine, association

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ С ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫМИ ОКТАФЕНИЛТЕТРААЗАПОРФИРИНАМИ

© 2023 г. Н. В. Чижова^{1,*}, А. Е. Лихонина¹, Н. Ж. Мамардашвили¹

¹ Институт химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук,
ул. Академическая 1, Иваново, 153040 Россия

*e-mail: nvc@isc-ras.ru

Поступило в редакцию 7 апреля 2023 г.

После доработки 10 мая 2023 г.

Принято к печати 21 мая 2023 г.

При взаимодействии ди-(4-галогенфенил)малеиндинитрилов с ацетатами магния и цинка(II) в кипящем этиленгликоле синтезированы Mg(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин, Mg(II)-окта-(4-фторфенил)-тетраазапорфирин, Zn(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин и Zn(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирин. Zn(II)-Октафенилтетраазапорфирин получен при цикломеризации дифенилмалеиндинитрила с ацетатом цинка в этиленгликоле. С использованием реакции металлообмена галогензамещенных комплексов магния с хлоридами меди(II) и марганца(II) в диметилформамиде синтезированы соответствующие Cu(II) и Mn(III)-октафенилтетраазапорфирины. Полученные соединения идентифицированы методами электронной абсорбционной, ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Исследована фотохимическая устойчивость синтезированных комплексов.

Ключевые слова: комплексы с окта-(4-галогенфенил)тетраазапорфиринами, реакции цикломеризации, реакции металлообмена, фотохимическая устойчивость

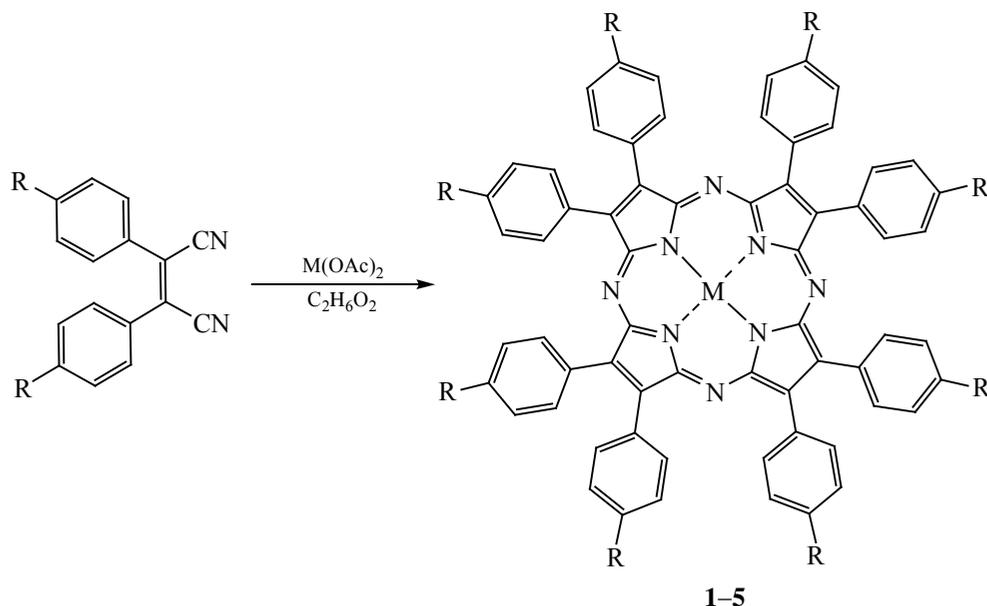
DOI: 10.31857/S0044460X2306015X, **EDN:** FNIDOY

Известно, что порфирины и их аза-аналоги проявляют свои полезные свойства в составе комплексов с металлами. Многообразие структур металлопорфиринов открывает широкие возможности для их применения в различных областях науки и техники [1–5]. В частности, интерес к синтезу и исследованию комплексов порфиринов с медью вызван возможностью их применения в биомедицине и катализе. Широко известны пигменты и красители на основе фталоцианинов и порфиринов меди [6]. Порфириновые комплексы марганца характеризуются низким окислительно-восстановительным потенциалом $E(\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+})$ центрального иона и являются эффективными биокатализаторами [7, 8]. У Mn-порфиринов обнаружена способность связывать свободные радикалы. Возрастает интерес исследователей к созданию биологически

активных препаратов на основе комплексов марганца [9].

Для синтеза металлокомплексов на основе тетраазапорфиринов обычно используют метод темплатной циклотетрамеризации [10]. Позднее этим методом были синтезированы ионные и ковалентные комплексы тетраазапорфиринов различного строения [11–15]. В работе [16] орто-дифторзамещенные Mg(II) и Zn(II)-порфиразины получены при циклизации ди-(2,6-дифторфенил)малеиндинитрила с соответствующими солями в кипящем этиленгликоле. Для синтеза металлопорфиринов, в том числе и труднодоступных, широко применяют метод переметаллирования (металлообмена) лабильных комплексов порфиринов [17]. Ранее с использованием реакции металлообмена был получен ряд комплексов Cu(II) и Mn(III) с порфи-

Схема 1.



M = Mg(II), R = Cl (**1**); M = Mg(II), R = F (**2**); M = Zn(II), R = Cl (**3**); M = Zn(II), R = F (**4**); M = Zn(II), R = H (**5**).

ринами и их аза-аналогами [Шейнин В.Б. и др., ЖОХ. 2010. Т. 80. Вып. 2. С. 326; Sheinin V.B. et al., Russ. J. Gen. Chem. 2010. Vol. 80. N 2. P. 351. doi 10.1134/S107036321002026X; Звездина С.В. и др., ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 10. С. 1712; Zvezdina S.V. et al., Russ. J. Chem. Chem. 2014. Vol. 84. N 10. P. 1989. doi 10.1134/S1070363214100211].

В продолжение исследований [14–16] в настоящей работе при циклизации ди-(4-галогенфенил)-малеиндинитрилов с ацетатами магния и цинка(II) в кипящем этиленгликоле синтезированы Mg(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин **1**, Mg(II)-окта-(4-фторфенил)-тетраазапорфирин **2**, Zn(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин **3** и Zn(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирин **4**. Zn(II)-Октафенилтетраазапорфирин **5** получен при взаимодействии дифенилмалеиндинитрила с ацетатом цинка в этиленгликоле (схема 1).

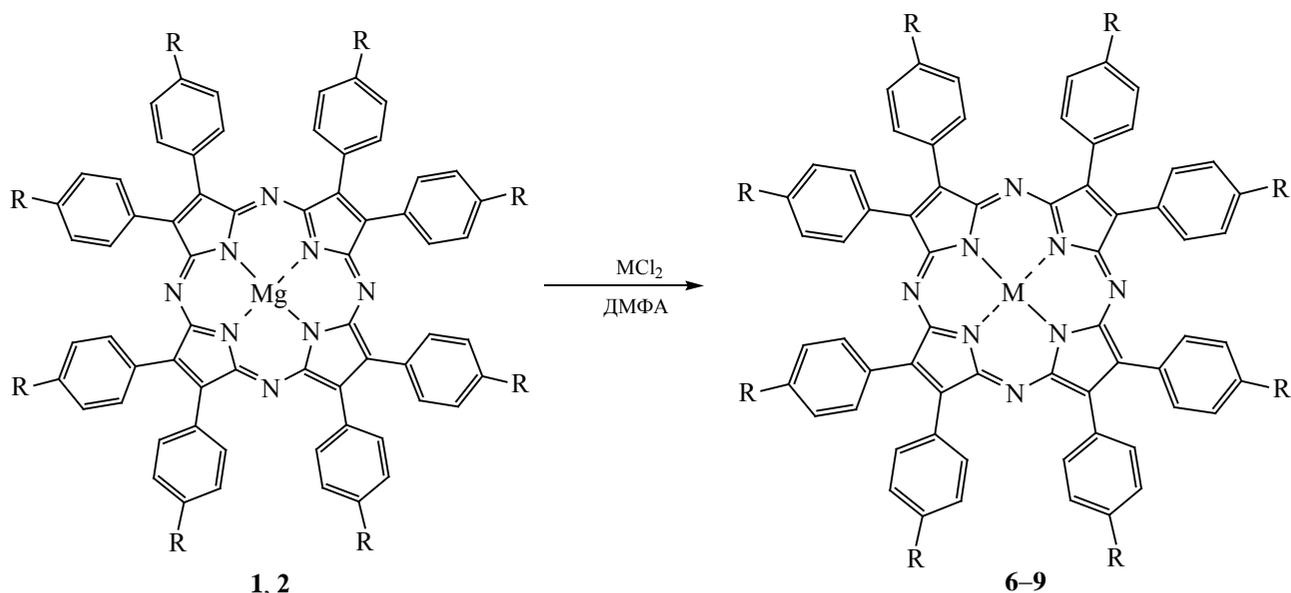
Показано, что при взаимодействии хлорзамещенного дифенилмалеиндинитрила с ацетатом магния (мольное соотношение 1:1.4) в кипящем этиленгликоле в течение 30 мин образуется Mg(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин **1**. В сравнимых условиях при кипячении ди-(4-фтор-

фенил)малеиндинитрила с Mg(OAc)₂ в этиленгликоле в течение 25 мин образуется Mg(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирин **2**. В масс-спектрах комплексов магния с галогензамещенными порфиринами зафиксированы сигналы с *m/z* 1223.26 и 1090.19, соответствующие молекулярным ионам полученных соединений (см. Дополнительные материалы). В спектре ЯМР ¹H комплекса **1** в ДМ-СО-*d*₆ присутствуют сигналы *орто*- и *мета*-протонов фенильных колец при 7.95 и 7.39 м. д. Сигналы фенильных колец соединения **2** регистрируются при 7.96 и 7.49 м. д.

В ИК спектрах галогензамещенных комплексов магния валентные и деформационные колебания хлорзамещенного комплекса магния **1** смещены в область низких частот на ~3–4 см⁻¹ по сравнению с фторзамещенным комплексом **2**. Напротив, скелетные колебания соединения **1** более интенсивны и смещены в область высоких частот на ~30 см⁻¹ по сравнению с комплексом **2** (см. Дополнительные материалы).

При взаимодействии хлорзамещенного дифенилмалеиндинитрила с ацетатом цинка (мольное соотношение 1:1) в кипящем этиленгликоле в тече-

Схема 2.



M = Cu(II), R = Cl (**6**); M = Cu(II), R = F (**7**); M = Mn(III), R = Cl (**8**); M = Mn(III), R = F (**9**).

ние 10 мин образуется Zn(II)-окта-(4-хлорфенил)-тетраазпорфирин **3**. В масс-спектре Zn(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазпорфирина присутствует сигнал с m/z 1263.5, соответствующий молекулярному иону комплекса **3** (см. Дополнительные материалы). В спектре ЯМР 1H комплекса **3** в ДМСО- d_6 зафиксированы уширенные сигналы *орто*- и *мета*-протонов при 8.10 и 7.35 м. д.

В сравнимых условиях кипячение ди-(4-фторфенил)малеиндинитрила с ацетатом цинка в этиленгликоле в течение 5 мин приводит к образованию Zn(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирина **4**. В масс-спектре Zn(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирина присутствует сигнал с m/z 1130.18, соответствующий молекулярному иону комплекса **4** (см. Дополнительные материалы). В спектре ЯМР 1H комплекса **4** в ДМСО- d_6 присутствуют уширенные сигналы *орто*- и *мета*-протонов фенильных колец при 8.19 и 7.50 м. д.

Аналогично, при взаимодействии дифенилмалеиндинитрила с ацетатом цинка в кипящем этиленгликоле получен Zn(II)-октафенилтetraазпорфирин **5**. В масс-спектре Zn(II)-октафенилтetraазпорфирина зафиксирован сигнал m/z 988.1, соответствующий молекулярному иону комплекса **5** (см. Дополнительные материалы). В спектре ЯМР 1H соединения **5** присутствуют уширенный синглет *орто*-протонов (8.24 м. д.) и мультиплет *мета*- и *пара*-протонов (7.64–7.54 м. д., см. Дополнительные материалы).

Для синтеза комплексов Cu(II) и Mn(III) с галогензамещенными октафенилтetraазпорфиринами мы использовали метод переметаллирования лабильных комплексов порфиринов [12]. С использованием реакции металлообмена галогензамещенных комплексов магния с хлоридами меди(II) и марганца(II) в диметилформамиде синтезированы соответствующие Cu(II) и Mn(III)-октафенилтetraазпорфирины **6–8** (схема 2).

Для синтеза комплексов Cu(II) и Mn(III) с галогензамещенными октафенилтetraазпорфиринами мы использовали метод переметаллирования лабильных комплексов порфиринов [12]. С использованием реакции металлообмена галогензамещенных комплексов магния с хлоридами меди(II) и марганца(II) в диметилформамиде синтезированы соответствующие Cu(II) и Mn(III)-октафенилтetraазпорфирины **6–8** (схема 2).

Cu(II)-окта-(4-хлорфенил)тетраазпорфирин **6** и Cu(II)-окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирин **7** легко образуются при нагревании до 80°C комплексов магния **1, 2** с $CuCl_2$ (мольное соотношение 1:10) в ДМФА и последующем выдерживании реакционной смеси при этой температуре в течение 60 и 30 мин соответственно. В масс-спектрах ком-

Таблица 1. Характеристики электронных спектров поглощения комплексов Mg(II), Zn(II) и Cu(II) с октафенилтетраазапорфинами в хлороформе

Соединение	λ , нм (lg ϵ)		
	полоса I	полоса II	полоса Core
1	641 (5.01)	588 (4.33)	380 (4.93)
2	637 (5.01)	585 (4.36)	376 (4.96)
3	640 (5.05)	586 (4.34)	377 (4.92)
4	635 (5.04)	583 (4.37)	375 (4.93)
5	637 (5.11)	580 (4.36)	375 (5.05)
6	630 (4.81)	578 (4.25)	364 (4.75)
7	628 (4.81)	575 (4.26)	361 (4.73)

плексов меди с окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирином и окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирином присутствуют сигналы с m/z 1260.8 и 1129.3, соответствующие молекулярным ионам полученных соединений (см. Дополнительные материалы).

В табл. 1 приведены ЭСП синтезированных комплексов **6**, **7** в хлороформе. Азамещение приводит к гипсохромному сдвигу полосы Core в область 375–350 нм. (пиррольные кольца, с которыми связано происхождение полосы Core, испытывают сильное электронное возмущение со стороны мостиковых атомов азота). Гипсохромное смещение полос поглощения Cu(II)-октафенилтетраазапорфиринов по сравнению с соответствующими комплексами цинка и магния объясняется

наличием сильного π -дативного взаимодействия между ионом металла и порфириновым макроциклом $d\pi-e_g(\pi^*)$ типа (табл. 1).

Известно, что комплексообразование порфиринов и металлообмен лабильных порфиринов с MnX_2 ($X = Cl^-, CH_3COO^-$) [18, 19] сопровождается мгновенным окислением Mn(II) в составе комплекса до Mn(III). При этом образуются соединения состава $(X)Mn(III)P$ (P – дианион порфирина, X – ацидолиганд). Остановить процесс на стадии образования Mn(II)-порфирина, как правило, не удастся. Исключение составляют соединения с большим количеством электроноакцепторных атомов хлора в макроцикле и фенильных кольцах [19].

Исследования показали, что Mn(III)-окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин **8** образуется при кипячении диметилформамидного раствора комплекса магния **1** с $MnCl_2$ (мольное соотношение 1:20) в течение 1 мин. В сравнимых условиях с **8**, Mn(III)-окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирин **9** получен при нагревании раствора комплекса магния **1** с $MnCl_2$ в ДМФА до температуры кипения.

В масс-спектрах комплексов **8** и **9** зарегистрированы сигналы с m/z 1250.2, 1119.1, соответствующие молекулярным ионам, полученным в результате диссоциации по связи Mn–Cl (см. Дополнительные материалы). В электронном спектре поглощения соединения **8** в хлороформе присутствуют полосы с максимумами 671, 616, 487, 413 и 351 нм (рис. 1). Полосы поглощения фторзамещенного комплекса марганца **9** в хлороформе аналогичны и смещены в коротковолновую область на ~3–4 нм.

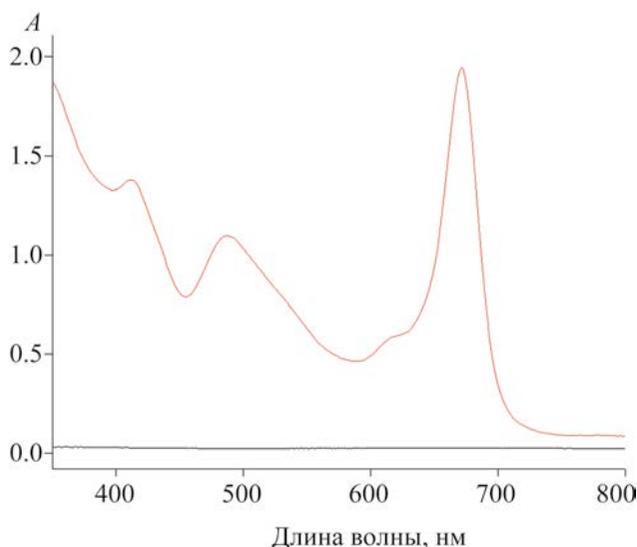
**Рис. 1.** ЭСП Mn(III)-порфирина **8** в хлороформе.

Таблица 2. Экспериментальные данные по фотохимической стабильности^а соединений **1–9** в CHCl_3 и смеси $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}_2$ (0.384 моль/л)

Соединение	$\eta_{50}, \%$		$k_{\text{дестр}}, \text{мин}^{-1}$	$\tau_{1/2}, \text{мин}$
	CHCl_3	$\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}_2$		
Mg(II)(<i>p</i> -Cl-Ph) ₈ TAP (1)	0	0	–	–
Mg(II)(<i>p</i> -F-Ph) ₈ TAP (2)	0	0	–	–
Zn(II)(<i>p</i> -Cl-Ph) ₈ TAP (3)	0	0	–	–
Zn(II)(<i>p</i> -F-Ph) ₈ TAP (4)	0	0	–	–
Zn(II)Ph ₈ TAP (5)	0	0	–	–
Cu(II)(<i>p</i> -Cl-Ph) ₈ TAP (6)	0	0	–	–
Cu(II)(<i>p</i> -F-Ph) ₈ TAP (7)	0	0	–	–
Mn(III)(<i>p</i> -Cl-Ph) ₈ TAP (8)	0	39	0.0063	110
		33 ^б	0.0055 ^б	126 ^б
Mn(III)(<i>p</i> -F-Ph) ₈ TAP (9)	0	47	0.0081	86
		26 ^б	0.0049 ^б	141 ^б

^а $\tau_{\text{обл}}$ 50 мин, $\lambda_{\text{обл}}$ 640 нм, E_v 1790±30 Лк.

^б Деструкция при добавлении H_2O_2 без облучения.

Отличительной особенностью (X)Mn(III)-порфиринов является наличие сильного взаимодействия атома металла с порфириновым лигандом за счет N→Mn *p*(π)–*d*(π)-взаимодействия, совпадающего по направлению с σ -связью. Введение ацидолигандов во внутреннюю координационную сфе-

ру тетрафенилпорфиринов Mn(III) существенно изменяет геометрию молекул, что приводит к возникновению дополнительной полосы ($\lambda_{\text{max}} \sim 485$ нм) и увеличению числа полос по сравнению с комплексами магния, цинка и меди (табл. 1).

Все изученные соединения **1–9** в среде хлороформа оказались устойчивыми к действию излучения с длиной волны 640 нм (табл. 2). Добавление перекиси водорода к комплексам Mg(II) (соединения **1** и **2**), Zn(II) (**3–5**) и Cu(II) (**6** и **7**) также не приводит к окислительной деструкции как без облучения, так и с его воздействием. В ЭСП комплексов Mn(III) (соединения **8** и **9**) наблюдается снижение оптических плотностей полос поглощения в среде $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}_2$, при этом, хлорзамещенный комплекс Mn(III) проявляет большую устойчивость к окислению по сравнению с фторзамещенным комплексом **9** (табл. 2). Также, следует отметить, что тип спектра Mn(III)-тетраазпорфиринов не меняется, что, по-видимому, свидетельствует об окислительной деструкции макроцикла, а не об окислении катиона металла. Снижение стабильности Mn(III)-порфиразинов вызвано наличием у них менее плоской структуры, по сравнению с изученными нами комплексами Mg(II), Zn(II) и Cu(II).

Воздействие светом с λ 640 нм на растворы соединений **8** и **9** в среде $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}_2$ ускоряет процесс окислительной деструкции; для Mn(III)(*p*-Cl-Ph)₈TAP **8** степень деструкции (η) увеличивается с 33 до 39%, а для Mn(III)(*p*-F-Ph)₈TAP **9** – с 26–47% (рис. 2, табл. 2). Рассчитанные константы ($k_{\text{дестр}}$) и периоды полураспада ($\tau_{1/2}$) процессов окислительной деструкции для комплексов **8** и **9** также представлены в табл. 2.

Таким образом, взаимодействием ди-(4-галогенфенил)малеиндинитрилов с ацетатами магния и цинка(II) в кипящем этиленгликоле синтезированы комплексы Mg(II), Zn(II) с окта-(4-хлорфенил)-тетраазпорфирином и окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирином. Аналогично получен Zn(II)-октафенилтетраазпорфирин при цикломеризации дифенилмалеиндинитрила с ацетатом цинка в этиленгликоле. Хлор- и фторзамещенные Cu(II)- и Mn(III)-октафенилтетраазпорфирины синтезированы из соответствующих комплексов магния с хлоридами меди(II) и марганца(II) в диметилформамиде. Изучена фотохимическая устойчивость

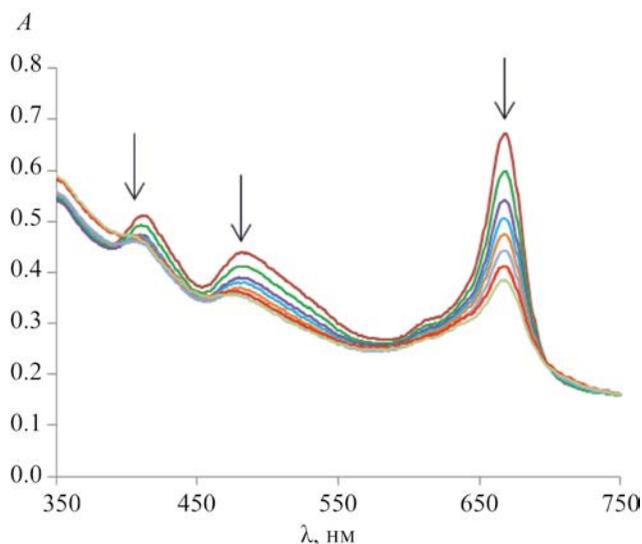


Рис. 2. Изменение ЭСП Mn(III)(*p*-F-Ph)₈TAP **9** в среде $\text{CHCl}_3\text{--H}_2\text{O}_2$ при облучении светом с λ 640 нм.

синтезированных металлокомплексов. Установлено, что Mn(III)-октафенилтетраазапорфирины в среде $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}_2$ подвергаются окислительной деструкции как под воздействием излучения (λ 640 нм), так и без него. Следует отметить, что под действием излучения процесс окисления усиливается. В среде хлороформа все изученные соединения проявили высокую устойчивость к фотоокислению.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хлорацетонитрил, фторацетонитрил (Acros), оксид алюминия силикагель (Merck), растворители (ХЧ), ацетаты магния и цинка, хлориды меди и марганца (Acros) использовали без дополнительной обработки. Ди-(4-хлорфенил)малеиндинитрил и ди-(4-фторфенил)малеиндинитрил синтезировали по методикам, приведенным в работах [14, 15].

Электронные спектры поглощения записывали на спектрофотометре Cary-100 (Varian) при комнатной температуре. ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрометре VERTEX 80 v. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Maldi Tof Shimadzu Biotech Axima Confidence (матрица – дигидроксibenзойная кислота). Спектры ЯМР ^1H (500.17 Гц) записывали на приборе Bruker AV III-500 внутренний стандарт – TMS).

Изучение процесса фотоокисления осуществляли путем облучения разбавленных растворов комплексов **1–9** ($c \approx 10^{-5}$ моль/л) в течение 50 мин с использованием светодиодной лампы (λ 640 нм, E_v 1790±30 Лк). Процесс фотоокисления был изучен в среде CHCl_3 и $\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}_2$ (0.384 моль/л). Изменения в электронных абсорбционных спектрах фиксировали через определенные промежутки времени. Степень фотодеструкции (η , %) рассчитывали по убыли оптической плотности первой полосы поглощения в ЭСП. Константу процесса деструкции ($k_{\text{дестр}}$) рассчитывали графическим методом по зависимости натурального логарифма концентрации комплекса от времени [$f(c) = \ln c$]. Период полураспада рассчитывали по формуле: $\tau_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{дестр}}$.

Ди-(4-хлорфенил)малеиндинитрил. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.58 д (4H, H^m , J 7.6 Гц), 7.76 д (4H, H^o , J 7.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 299.7 (88) [M] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2$: 299.4).

Ди-(4-фторфенил)малеиндинитрил. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.26 д (4H, H^m , J 7.6 Гц), 7.85 д (4H, H^o , J 7.7 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267.2 (98) [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2$: 266.3).

Mg(II)-Окта-(4-хлорфенил)тетраазапорфирин (1). Смесь 0.06 г (0.20 ммоль) ди-(4-хлорфенил)малеиндинитрила и 0.04 г (0.281 ммоль) ацетата магния растворяли в 3 мл этиленгликоля. Смесь кипятили в течение 30 мин, затем охлаждали, добавляли диметилформамид и воду. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, пересаждали из смеси хлороформ–гексан (1:5) и хроматографировали на оксиде алюминия сначала дихлорметаном, затем смесью хлороформ–метанол (10:1). Выход 0.021 г (0.0172 ммоль, 34%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2922, 2852, 1634, 1593 (C–H); 1013, 985 [δ (C–H)]; 769 [γ (C–H)]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 7.39 уш. с (16H, H^m), 7.95 уш. с (16H, H^o). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1223.26 (92) [$M + 2\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{64}\text{H}_{32}\text{Cl}_8\text{MgN}_8$: 1221.04).

Mg(II)-Окта-(4-фторфенил)тетраазапорфирин (2) получали аналогично из 0.06 г (0.225 ммоль) ди-(4-фторфенил)малеиндинитрила и 0.044 г (0.315 ммоль) ацетата магния; время реакции – 25 мин. Выход 0.022 г (0.0202 ммоль, 36%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925, 2855, 1604, 1566 (C–H); 1017, 985 [δ (C–H)]; 769 [γ (C–H)]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 7.49 уш. с (16H, H^m), 7.96 уш. с (16H, H^o). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1090.19 (98) [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{64}\text{H}_{32}\text{F}_8\text{MgN}_8$: 1089.40).

Zn(II)-Окта(4-хлорфенил)тетраазапорфирин (3) получали аналогично из 0.06 г (0.20 ммоль) ди-(4-хлорфенил)малеиндинитрила и 0.037 г (0.20 ммоль) ацетата цинка; время реакции – 10 мин. Выход 0.025 г (0.0198 ммоль, 40%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926, 2853, 1634, 1594 (C–H); 1012, 981 [δ (C–H)]; 772 [γ (C–H)]. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 7.35 уш. с (16H, H^m), 8.10 уш. с (16H, H^o). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1263.49 (97) [$M + 2\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{64}\text{H}_{32}\text{Cl}_8\text{N}_8\text{Zn}$: 1262.11).

Zn(II)-Окта(4-фторфенил)тетраазапорфирин (4) получали аналогично из 0.06 г (0.225 ммоль) ди-(4-фторфенил)малеиндинитрила и 0.041 г (0.225 ммоль) $\text{Zn}(\text{OAc})_2$; время реакции – 5 мин. Выход 0.026 г (0.0230 ммоль, 40%). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 2923, 2853, 1604, 1567 (C–H); 1018, 9816 [δ (C–H)]; 771 [γ (C–H)]. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.50 уш. с (16H, H^m), 8.19 уш. с (16H, H^o). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1130.18 (98) [M]⁺ (вычислено для C₆₄H₃₂F₈N₈Zn: 1130.47).

Zn(II)-Октафенилтетраазпорфирин (5) получали аналогично из 0.06 г (0.26 ммоль) дифенилмалеиннитрила и 0.047 г (0.26 ммоль) ацетата цинка; время реакции – 5 мин. Выход 0.026 г (0.0264 ммоль, 41%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926, 2853, 1634, 1593 (C–H); 1001, 980 [δ (C–H)]; 747 [γ (C–H)]. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.64–7.54 м (24H, H^{m,n}), 8.24 уш. с (16H, H^o). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 988.11 (97) [$M + 2\text{H}$]⁺ (вычислено для C₆₄H₄₀N₈Zn: 986.55).

Cu(II)-Окта-(4-хлорфенил)тетраазпорфирин (6). Смесь 0.02 г (0.0164 ммоль) комплекса **1** и 0.022 г (0.164 ммоль) CuCl₂ в 25 мл ДМФА нагревали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, пересаждали из смеси хлороформ–гексан (1:5). Выход 0.018 г (0.0143 ммоль, 87%). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1260.76 (97) [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₆₄H₃₂Cl₈CuN₈: 1260.29).

Cu(II)-Окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирин (7) получали аналогично из 0.02 г (0.0184 ммоль) комплекса **2** и 0.0247 г (0.184 ммоль) CuCl₂; время реакции – 30 мин. Выход 0.019 г (0.0168 ммоль, 89%). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1129.33 (78) [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₆₄H₃₂F₈CuN₈: 1128.65).

Mn(III)-Окта-(4-хлорфенил)тетраазпорфирин (8) Смесь 0.02 г (0.0164 ммоль) комплекса **1** и 0.041 г (0.328 ммоль) MnCl₂ в 25 мл ДМФА кипятили в течение 1 мин, затем охлаждали и хроматографировали на силикагеле сначала дихлорметаном, затем хлороформом. Выход 0.016 г (0.0124 ммоль, 77%). ЭСП (CHCl₃), λ , нм (lg ϵ): 671 (4.66), 616 пл, 487 (4.46), 413 (4.59), 351 (4.57). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1250.21 (67) [$M - \text{Cl}$]⁺ (вычислено для C₆₄H₃₂Cl₈MnN₈: 1251.68).

Mn(III)-Окта-(4-фторфенил)тетраазпорфирин (9). Смесь 0.02 г (0.0184 ммоль) комплекса **2** и 0.046 г (0.368 ммоль) хлорида марганца в 25 мл ДМФА нагревали до температуры кипения, затем охлаждали и хроматогра-

фировали на силикагеле сначала дихлорметаном,

затем хлороформом. Выход 0.017 г (0.0147 ммоль, 83%). ЭСП (CHCl₃), λ , нм (lg ϵ): 668 (4.67), 614 пл, 483 (4.41), 412 (4.51), 351 (4.54). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1119.34 (89) [$M - \text{Cl}$]⁺ (вычислено для C₆₄H₃₂F₈MnN₈: 1120.04).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чижова Наталья Васильевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5387-5933>

Лихонина Анастасия Евгеньевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2389-6826>

Мамардашвили Нугзар Жораевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9778-5227>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 122040500043-7) с привлечением оборудования Верхневолжского регионального центра физико-химических исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X2306015X для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bajju G.D., Singh N., Deepmala // Chem. Sci. Trans. 2014. Vol. 3. N 1. P. 314. doi 10.7598/cst2014.583
2. Katoh K., Yoshida Y., Yamashita M., Miyasaka H., Breedlove B.K., Kajiwara T., Takaishi S., Ishikawa N., Isshiki H., Zhang Y.F., Komeda T., Yamagishi M., Takeya J. // J. Am. Chem. Soc. 2009. Vol. 131. N 29. P. 9967. doi 10.1021/ja902349t
3. Chen L., Zhang Z., Wang Y., Guan, Y., Deng K., Lv K., Sun J., Li Z., Li M. // J. Mol. Catal. 2013. Vol. 372. P. 114. doi 10.1016/j.molcata.2013.02.013
4. Goslinski T., Tykarska E., Kryjewski M., Osmalek T., Sobiak S., Gdanies M., Dutkiewicz Z., Mielcarek J. // Anal Sci. 2011. Vol. 27. N 5. P. 511. doi 10.2116/analsci.27.511.

5. Лермонтова С.А., Григорьев И.С., Шильягина Н.Ю., Пескова Н.Н., Балалаева И.В., Ширманова М.В., Клапшина Л.Г. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 6. С. 1000; Lermontova S.A., Grigoryev I.S., Shilyagina N.Y., Peskova N.N., Balalaeva I.V., Shirmanova M.V., Klapshina L.G. // Russ J Gen. Chem. 2016. Vol 86. N 6. P. 1330. doi 10.1134/S1070363216060189
6. Порфирины: спектроскопия, электрохимия, применение / Под ред. Н.С. Ениколопяна. М.: Наука, 1987, 384 с.
7. Chino M., Leone L., Zambrano G., Pirro F., D'Alonzo D., Firpo V., Aref D., Lista L., Maglio O., Nastro F., Lombardi A. // Biopolymers. 2018. Vol. 109. P. 23107. doi 10.1002/bip.23107
8. Lieb D., Zahl A., Shubina T.E., Ivanović-Burmazović I. // J. Am. Chem. Soc. 2010. Vol. 132. N 21. P. 7282. doi 10.1021/ja1014585
9. Budimir A., Kalmár J., Fábrián I., Lente G., Bányai I., Batinić-Haberle I., Biruš M. // Dalton Trans. 2010. Vol. 39. P. 4405. doi 10.1039/b926522h
10. Cook A.H., Linstead R.P. // J. Chem. Soc. 1937. P. 929.
11. Stuzhin P.A., Ivanova S.S., Koifman O.I., Petrov O.A., Nazarova A. // Inorg. Chem. Commun. 2014. Vol. 49. P. 72. doi 10.1016/j.inoche.2014.09.002
12. Stuzhin P.A., Goryachev M.Y., Ivanova S.S., Nazarova A., Pimkov I., Koifman O.I. // J. Porph. Phthalocyan. 2013. Vol. 17. P. 905. doi 10.1142/S1088424613500892
13. Lebedeva I.A. (Yablokova), Ivanova S.S., Novakova V., Zhabanov Yu.A., Stuzin P.A. // J. Fluorine Chem. 2018. Vol. 214. P. 86. doi 10.1016/j.jfluchem.2018.08.006
14. Чиждова Н.В., Иванова Ю.Б., Русанов А.И., Хрушкова Ю.В., Мамардашвили Н.З. // ЖОрХ. 2019. Т. 55. № 5. С. 754; Chizhova N.V., Ivanova Yu.B., Rusanov A.I., Khrushkova Yu.V., Mamardashvili N.Z. // Russ J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. N 5. P. 655. doi 10.1134/S1070428019050129
15. Dmitrieva O.A., Chizhova N.V., Rusanov A.I., Koifman M.O., Mamardashvili N.Z. // J. Fluoresc. 2020. Vol. 30. P. 657. doi 10.1007/s10895-020-02530-1
16. Rusanov A.I., Chizhova N.V., Mamardashvili N.Z. // Molecules. 2022. Vol. 27. N 23. P. 8619. doi 10.3390/molecules27238619

Synthesis and Properties of Metal Complexes with Halogen-Substituted Octaphenyltetraazaporphyrins

N. V. Chizhova^{a,*}, A. E. Likhonina^a, and N. Z. Mamardashvili^a

^a G.A. Krestov Institute of Solutions Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, 153040 Russia

*e-mail: nvc@isc-ras.ru

Received April 7, 2023; revised May 10, 2023; accepted May 21, 2023

Mg(II)-octa-(4-chlorophenyl)tetraazaporphyrin, Mg(II)-octa-(4-fluorophenyl)tetraazaporphyrin, Zn(II)-octa-(4-chlorophenyl)tetraazaporphyrin and Zn(II)-octa-(4-fluorophenyl)tetraazaporphyrin were synthesized by cyclization of di-(4-halophenyl)maleinonitriles with magnesium and zinc(II) acetates in refluxing ethylene glycol. Zn(II)-Octaphenyltetraazaporphyrin was obtained by cyclization of diphenylmaleininitrile with zinc acetate in ethylene glycol. Using the metal exchange reaction of halogen-substituted magnesium complexes with copper(II) and manganese(II) chlorides in dimethylformamide, the corresponding Cu(II) and Mn(III)-octaphenyltetraazaporphyrins were synthesized. Structure of the obtained compounds were identified by UV-Vis, IR, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry methods. The photochemical stability of the synthesized complexes was studied.

Keywords: complexes with octa-(4-halophenyl)tetraazaporphyrins, cyclomerization reactions, metal exchange reactions, photochemical stability

КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С 2-ГИДРОКСИ-5-ЭТИЛФЕНИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТОЙ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И НАКОПЛЕНИЕ В КЛЕТКАХ HeLa

© 2023 г. Ю. И. Рогачева¹, М. А. Лапшина¹, В. Е. Баулин^{1,*}

¹ *Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия*
*e-mail: mager1988@gmail.com

Поступило в редакцию 25 апреля 2023 г.

После доработки 22 мая 2023 г.

Принято к печати 23 мая 2023 г.

С целью исследования физико-химических и биологических свойств координационных соединений ионов биоактивных металлов с производными 2-гидроксифенилфосфоновой кислоты впервые изучено взаимодействие 2-гидрокси-5-этилфенилфосфоновой кислоты (H_3L^1) с перхлоратом, сульфатом, нитратом и ацетатом меди(II) в воде. Установлено, что вне зависимости от соотношения реагентов в случае перхлората, сульфата и нитрата меди(II) с высоким выходом образуется комплекс состава $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, в то время как в при использовании ацетата меди(II) образуется комплекс $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$, состав которого установлен на основании совокупности данных элементного анализа, ИК и электронной спектроскопии. Впервые выполнены квантово-химические расчеты для комплексов $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ методом теории функционала плотности (DFT). Исследованы цитотоксические свойства кислоты H_3L^1 и комплексов меди(II) состава $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ и $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ по отношению к опухолевым клеткам HeLa – аденокарциномы шейки матки человека. Методом лазерной конфокальной микроскопии доказано накопление полученных комплексов меди(II) в клетках HeLa.

Ключевые слова: 2-гидроксифенил-5-этилфосфоновая кислота, комплексы меди(II), клетки HeLa, токсичность, лазерная конфокальная микроскопия

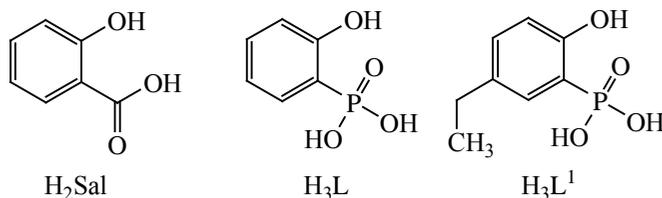
DOI: 10.31857/S0044460X23060161, **EDN:** FNJMGL

Синтез, изучение физико-химических и биологических свойств координационных соединений биоактивных металлов с органическими лигандами является эффективным подходом к созданию новых лекарственных средств. Варьируя природу, степень окисления иона металла и структуру органического лиганда можно влиять на проявление биологических свойств координационных соединений и получать более эффективные лекарственные средства терапевтического и диагности-

ческого назначения с минимальным проявлением побочных эффектов [1–6].

Среди биоактивных металлов особый интерес представляет медь, которая образует наиболее устойчивые комплексы с органическими лигандами среди *3d*-металлов [7] и является одним из основных микроэлементов, необходимых для протекания жизненно важных биохимических процессов [8, 9]. В настоящее время накоплен многочисленный теоретический и экспериментальный

Схема 1.



материал о роли комплексов меди в качестве биологически активных соединений [9–12]. В частности, доказано участие ионов меди в метаболизме железа в клетках [13], а также в биологических процессах, связанных с физиологией и патологией человека [14]. Огромный интерес к изучению биохимической и физиологической роли комплексов меди обусловлен их потенциальным использованием в качестве противомикробных, противовирусных, противовоспалительных, противоопухолевых средств, а также как ингибиторов многих ферментов. При этом комплексы меди с катионами металлов часто показывают более высокую биологическую активность и меньшую токсичность по сравнению со свободными лигандами, которые в настоящее время используются в клинической практике в качестве лекарственных средств [15–16]. В частности, описаны комплексы меди(II) с рядом нестероидных противовоспалительных препаратов, которые проявляют более высокую противовоспалительную активность, меньшую токсичность и язвочерогенность по сравнению со свободными препаратами [17]. Комплексы меди рассматривались в качестве альтернативы противоопухолевым препаратам на основе координационных соединений платины. В отличие от препаратов платинового ряда использование меди в составе комплексов является более физиологичным: снижает их токсичность и расширяет спектр противоопухолевой активности [18]. Более того, ряд координационных соединений изотопов ^{64}Cu и ^{67}Cu меди с органическими лигандами представляют интерес в качестве потенциальных терапевтических и диагностических радиофармацевтических препаратов [19–21].

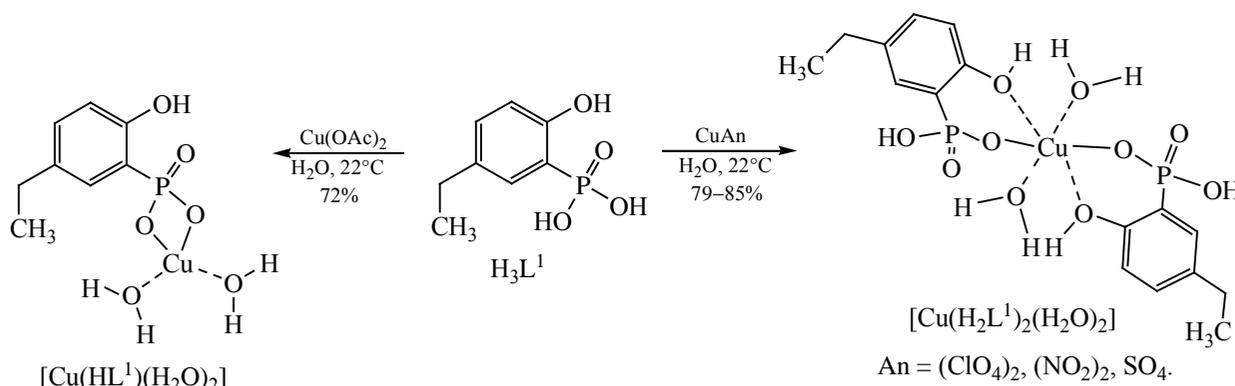
Доказано, что структура органического лиганда в комплексах меди влияет на их биологическую активность [8–21]. 2-Гидроксифенилбензойная

(салициловая кислота) является хорошо известным органическим лигандом хелатного типа. Производные салициловой кислоты проявляют анальгетическую и противовоспалительную активность и широко используются в различных областях биологии и медицины [22, 23]. Поскольку многие фармакологические свойства производных салициловой кислоты определяются способностью связывать ионы меди, синтез и исследования биологических свойств комплексов меди с аналогами салициловой кислоты, направленные на поиск новых соединений с улучшенными фармакологическими свойствами и минимальным проявлением побочных эффектов, представляют несомненный интерес.

Производные 2-гидроксифенилфосфоновых кислот являются структурным аналогом салициловой кислоты (H_2Sal), в которой карбоксильная группа заменена фосфоновым фрагментом. Физико-химические и биологические свойства этих соединений практически не изучены.

В отличие от салициловой кислоты известные 2-гидроксифенилфосфоновые кислоты хорошо растворимы в воде, что является важным критерием для отбора соединений, перспективных для применения в качестве лекарственных средств [24, 25]. Ранее, в опытах, *in vivo* нами было установлено, что незамещенная 2-гидроксифенилфосфоновая кислота (H_3L , схема 1) обладает заметной анальгетической, противовоспалительной активностью и низкой токсичностью [26]. В дальнейшем были определены константы протонирования кислоты H_3L и более липофильной 2-гидроксифенил-5-этилфосфоновой кислоты (H_3L^1) и константы устойчивости их комплексов с перхлоратом меди(II) в воде методом потенциометрического титрования [27, 28]. Взаимодействием

Схема 2.



водных растворов кислот H_3L и H_3L^1 с перхлоратом меди получены комплексы $[Cu(H_2L)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, кристаллическая структура которых была установлена рентгеноструктурным анализом (РСА) [27, 28].

С целью дальнейшего изучения координационных соединений меди(II) с кислотой H_3L^1 в настоящей работе изучено влияние природы аниона в используемых солях меди на состав и структуру образующихся комплексов (схема 2). Установлено, что при смешивании растворов кислоты H_3L^1 и нейтральных растворов перхлората, нитрата и сульфата меди(II) в мольном соотношении 2:1 об-

разуется комплекс бледно-голубого цвета состава $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ с выходом 78–85%. Использование избытка одного из реагентов практически не менял выход и состав образующегося комплекса.

При смешивании водных растворов кислоты H_3L^1 и ацетата меди(II), водный раствор которого имеет $pH \geq 7$, выпадает осадок желтого цвета. Выход полученного соединения составил 70–75%, при этом избыток ацетата меди практически не влиял на выход. Сравнительный анализ ИК спектров исходной фосфоновой кислоты и полученного комплекса показал, как и в случае комплекса $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, отсутствие координации ато-

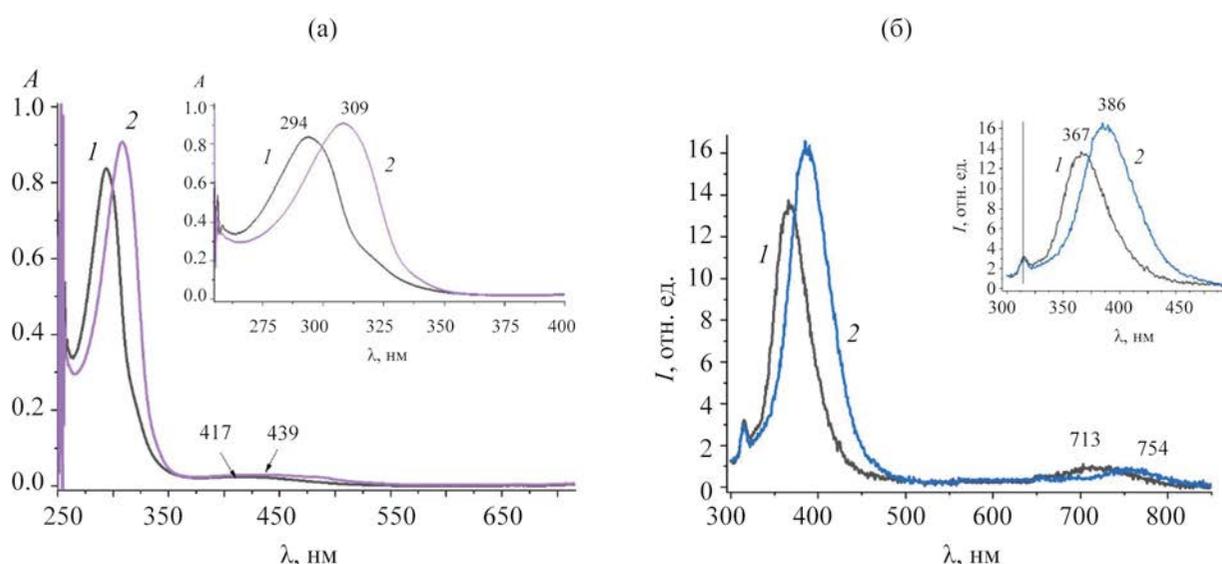


Рис. 1. Электронные спектры поглощения (а) и спектры флуоресценции (б) комплексов меди(II) с кислотой H_3L^1 в ДМСО. 1 – $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, 2 – $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$. c 0.1×10^{-4} (а), 0.1×10^{-6} М. (б).

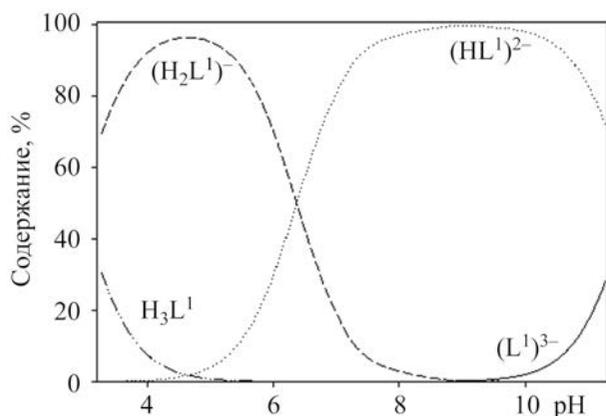


Рис. 2. Распределение химических форм кислоты H_3L^1 в зависимости от pH в воде при 298 К, ионной силе 0.1 М. и аналитической концентрации 1.0 мМ. [27].

ма кислорода фосфорильной группы с катионом меди. По данным ИК спектроскопии, в полученном комплексе также отсутствует ацетат-анион и связь Cu–Cu. Более того, данные элементного анализа (табл. 1), электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции этих соединений существенно отличаются (рис. 1). Полученные комплексы $[Cu(HL^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ стабильны при комнатной температуре, плохо растворимы в воде и в большинстве неполярных органических растворителях, хорошо растворимы в ДМФА и ДМСО.

На основании анализа аналитических и спектральных характеристик комплексу, получен-

ному из ацетата меди(II), был приписан состав $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$.

Образование комплексов меди(II) с кислотами H_3L^1 различного состава можно объяснить с помощью диаграммы распределения ионных форм кислоты H_3L^1 в зависимости от pH [27]. Согласно ей, при $pH < 6$ кислота H_3L^1 существует преимущественно в форме аниона $(H_2L^1)^-$, в то время как при $pH \geq 7.5$ преобладает анион $(HL^1)^{2-}$ (рис. 2). Взаимодействие этих анионов с катионом меди(II) и приводит к образованию комплексов разного состава – $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ соответственно.

Комплекс состава $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ был получен с выходом 53.5% взаимодействием кислоты H_3L^1 с сульфатом меди при pH 7.1, что подтверждает вывод о влиянии pH среды на состав и структуру образующихся комплексов меди(II) с кислотой H_3L^1 .

Вырастить кристалл комплекса $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$, пригодный для рентгеноструктурного анализа не удалось, поэтому нами было проведено моделирование его структуры (рис. 3) квантово-химическим методом с использованием программы Gaussian 06, функционал B3LYP с базисом [6-311+G(d,p)]. Для подтверждения корректности расчетов и выбранного базового набора были проведены квантово-химические расчеты строения комплекса $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, структура которого однозначно установлена методом РСА [27]. Комплекс $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ представляет собой нейтральное соединение centrosymmetricно-

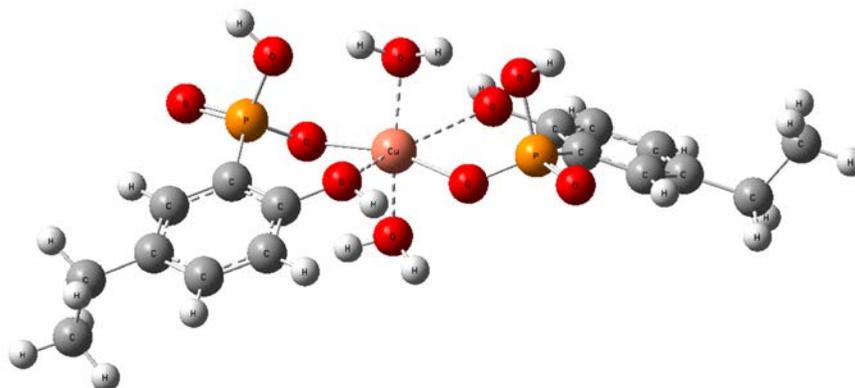


Рис. 3. Строение комплекса $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ по результатам квантово-химических расчетов.

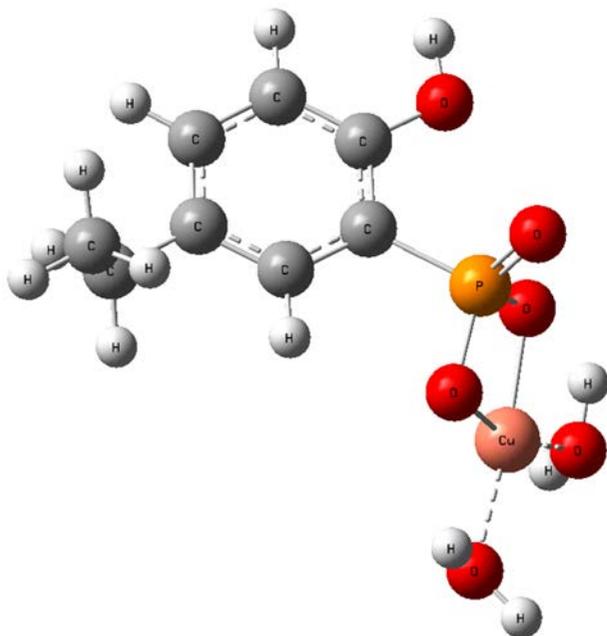


Рис. 4. Строение комплекса $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{H}_2\text{O})_2]$ по результатам квантово-химических расчетов.

го строения, в котором две молекулы кислоты H_3L^1 входит в состав комплекса в виде бидентатных моноанионов, способных к хелатной координации с катионом Cu^{2+} за счет непротонированного фенольного атома кислорода и одного депротонированного атома кислорода фосфонового фрагмента. Исходя из значений длин связей и углов, основу координационного узла комплекса составляет практически правильный квадрат. В комплекс входят две молекулы воды, которые выступают в качестве аксиальных лигандов, достраивающую координационную сферу катиона меди(II) до координационного числа 6 (рис. 3).

Результаты DFT-расчетов геометрии комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ хорошо согласуются с данными РСА [27], несмотря на то, что данные РСА относятся к твердой фазе, а расчеты модели комплекса проводились для изолированной молекулы в газовой фазе. В частности, расстояния между координирующими катион Cu^{2+} атомами кислорода кислоты H_3L^1 практически одинаковы: $\text{Cu}-\text{O}(\text{Ph})$ 2.47 Å (РСА: 2.39 Å); $\text{Cu}-\text{O}(\text{P})$ 1.92 Å (РСА: 1.96 Å), для участвующего в координации атома кислорода

молекулы воды $\text{Cu}-\text{O}(\text{H}_2\text{O})$ 1.99 Å (РСА: 1.97 Å), что доказывает возможность применения алгоритма и выбранного базового набора для расчета строения других координационных соединений меди(II) с 2-гидрокси-5-этилфосфоновой кислотой.

По данным квантово-химических расчетов, комплекс $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{H}_2\text{O})_2]$ представляет собой нейтральное соединение, в который кислота H_3L^1 входит в виде дианиона, координированного с катионом Cu^{2+} посредством депротонированных гидроксигрупп фосфонового фрагмента. В комплекс входят две молекулы воды, которые выступают в качестве лигандов, достраивающих координационную сферу катиона меди до координационного числа 4. Диапазон длин связей в комплексе составляют 1.91–1.92 Å $\text{Cu}-\text{O}(\text{P})$, 2.06–2.07 Å $\text{Cu}-\text{O}(\text{H}_2\text{O})$ (рис. 4).

Данные о биологических свойствах кислоты H_3L^1 и ее комплексов с катионом меди очень ограничены, тем не менее, они позволяют сделать осторожный вывод перспективности применения этих соединений в качестве потенциальных нестероидных противовоспалительных препаратов. В частности, исследования *in vivo* 2-гидрокси-5-этилфосфоновой кислоты и ее комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ показали, что анальгетическая активность комплекса значительно выше активности свободной кислоты H_3L^1 и анальгина, который использовался в качестве препарата сравнения [27]. Кроме того, вскрытие лабораторных животных, показало, что в отличие от салициловой кислоты, кислота H_3L^1 и ее комплекс $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ не оказывают ulcerогенного воздействия на желудочно-кишечный тракт в дозах, соответствующих ED_{50} .

Известно, что изучение токсичности биологически активных соединений является одним из необходимых этапов создания лекарственных препаратов. Применение клеточных культур и соответствующих методик определения биологических свойств новых веществ позволяет уменьшить количество достаточно затратных экспериментов *in vivo*, делает полученные данные прогностически более надежными при их экстраполяции на организм человека. В настоящей работе изучение кислоты H_3L^1 и комплексов $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и

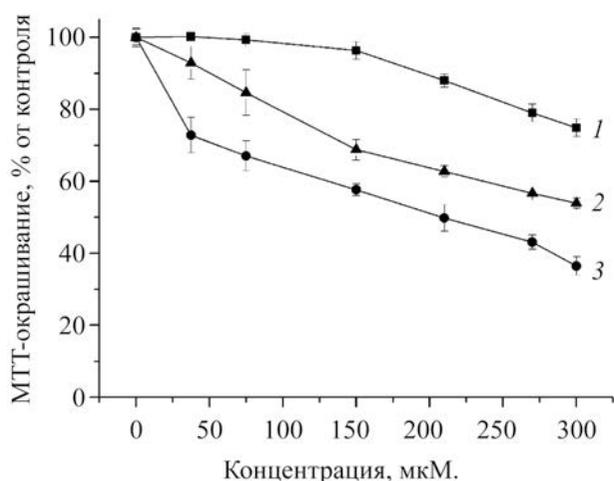


Рис. 5. Зависимость концентрация–эффект для клеток HeLa по результатам МТТ-теста при их обработке кислотой H_3L^1 (1) и комплексами $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ (2) и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ (3), время инкубации – 48 ч.

$[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ проводили *in vitro* на клетках HeLa аденокарциномы шейки матки человека с использованием МТТ-теста, который считается классическим тестом для скрининга токсических свойств новых соединений. Применение данной методики имеет ряд достоинств: экономичность в использовании, высокая скорость проведения экспериментов, возможность исследования большого количества образцов, высокая воспроизводимость полученных результатов.

Данные по цитотоксичности кислоты H_3L^1 и ее комплексов $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ по результатам МТТ-теста показаны на рис. 5, согласно им, 2-гидрокси-5-этилфенилфосфоновая кислота является малотоксичными соединением: в концентрациях < 300 мкмоль/л практически не оказывает существенного влияния на выживаемость клеток HeLa. Следует отметить, что комплексы меди $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ также являются малотоксичными соединениями по отношению к клеткам HeLa, при этом их токсичность несколько выше, чем токсичность кислоты H_3L^1 . Наибольшей токсичностью в отношении клеток HeLa обладает комплекс $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$. Результаты исследований цитотоксичности кислоты H_3L^1 и комплекса $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ в целом согласуются с результатами исследований на лабораторных животных [27].

Способность проникать во внутриклеточное пространство является одним из фундаментальных свойств биологически активных веществ, которая во многом определяет спектр их биологической активности, следовательно, подтверждение наличия либо отсутствия внутриклеточного накопления является важным этапом разработки новых лекарственных средств.

Результаты исследования внутриклеточного проникновения комплексов $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ на клеточной линии HeLa методом флуоресцентной микроскопии приведены на рис. 6. Проведение этого исследования стало возможным благодаря спектральным характеристикам комплексов меди(II) (рис. 1). Инкубацию клеток с комплексами проводили в течение 24 ч, добавляя растворенные в ДМСО $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ в питательную среду в конечной концентрации 100 мкмоль/л.

По данным флуоресцентной микроскопии (лазерная линия с длиной волны 405 нм), можно сделать вывод о том, что комплексы $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ и $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ проникают через клеточную мембрану клеток HeLa (рис. 6, 2, 3). В то время как в контрольных образцах (рис. 6, 1) при возбуждении лазерной линией при 310–460 нм флуоресценция отсутствует. Факт проникновения и накопления комплекса в клетках HeLa позволяет сделать вывод о возможности применения комплексов 2-гидрокси-5-этилфосфоновой кислоты с изотопами ^{64}Cu и ^{67}Cu меди в качестве потенциальных радиофармацевтических средств терапевтического или диагностического назначения.

Таким образом, исследование взаимодействия 2-гидрокси-5-этилфенилфосфоновой кислоты с различными солями меди(II) в воде показало, что при смешении растворов кислоты и нейтральных растворов перхлората, нитрата и сульфата меди(II), в мольном соотношении 2:1, образуется и выпадает в осадок комплекс голубого цвета состава $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$, в то время как при смешении водных растворов кислоты H_3L^1 и ацетата меди(II), водный раствор, которого имеет $pH \geq 7.5$, в мольном соотношении 2:1 выпадает комплекс желтого цвета состава $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$. По данным квантово-химических расчетов в комплекс $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ представляет собой нейтральное соединение, в который кислота H_3L^1 входит в виде

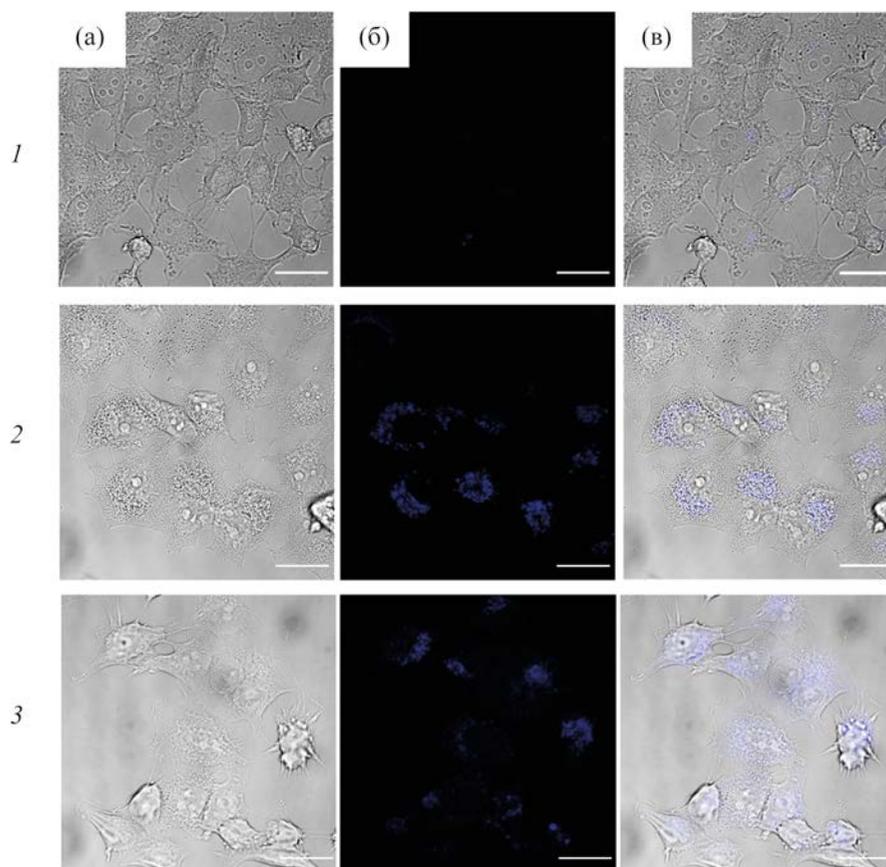


Рис. 6. Конфокальные изображения клеток HeLa без обработки (1) и при совместной инкубации в течение 24 ч с комплексами $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (2) и $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{H}_2\text{O})_2]$ (3). (а) – фазовый контраст; (б) – локализация комплекса в клетках; (в) – совмещение изображений. Шкала – 20 мкм.

дианиона, координированного с катионом Cu^{2+} посредством депротонированных гидроксигрупп фосфонового фрагмента. В комплекс входят две молекулы воды, которые выступают в качестве лигандов, достраивающих координационную сферу катиона меди(II) до координационного числа 4.

Установлено, что 2-гидрокси-5-этилфенилфосфоновая кислота является малотоксичным соединением: в концентрациях < 300 мкмоль/л практически не оказывает существенного влияния на выживаемость клеток HeLa. Следует отметить, что комплексы меди $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{H}_2\text{O})_2]$ также являются малотоксичными соединениями по отношению к клеткам HeLa, при этом их токсичность несколько выше, чем токсичность кислоты H_3L^1 . Наибольшей токсичностью в отношении клеток HeLa обладает комплекс $[\text{Cu}(\text{HL}^1)(\text{H}_2\text{O})_2]$. Результаты исследова-

ния цитотоксичности кислоты H_3L^1 и комплекса $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L}^1)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, в целом подтверждают результаты исследований на лабораторных животных [27].

Согласно данным флуоресцентной микроскопии можно сделать вывод о том, что полученные комплексы меди проникает через клеточную мембрану клеток HeLa, что является весомым аргументом в пользу дальнейшего изучения биологических свойств этих соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^31P записаны на спектрометре BrukerCXP-200; стандарты – ТМС (внутренний) и 85%-ная H_3PO_4 (внешний). Температуры плавления измерены на приборе Voetius PNMK 05. Анализ содержания углерода и водорода проводили

на C,H,N-анализаторе (Carlo Erba Strumentazione, Италия). Содержание фосфора и меди определяли методом атомной эмиссии с индуктивно связанной плазмой на приборе iCAP-6500 Duo (Thermo Scientific, США). ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Инфралюм ФТ в диапазоне 4000–600 см⁻¹ с разрешением 1 см⁻¹. Электронные спектры поглощения записывали на спектрометре Cary-60 (двухлучевой), спектральный диапазон – 190–1100 нм. Измерения pH проводили с использованием pH-метра Mettler Toledo при 22°C. Спектры флуоресценции снимали на сканирующем спектрофлуориметре Agilent Cary Eclipse, спектральный диапазон – 190–1100 нм, концентрация раствора – 1 мкМ. (10⁻⁶ М). Рабочие растворы готовили по точным навескам. DFT-Расчеты синтезированных комплексов меди(II) выполняли с использованием программы Gaussian 06, функционал B3LYP с базисом 6-311+G(d,p).

2-Гидроксифенил-5-этилфосфоновая кислота синтезирована по методу, описанному в работе [27], и была дополнительно очищена от возможных примесей солей на колонке с катионитом Ку-2. Температура плавления, данные элементного анализа и спектров ЯМР ¹H и ³¹P синтезированного образца соответствуют литературным данным. Для получения комплексов меди использовали гексагидрат перхлората меди(II), нитрат меди(II), пентагидрат сульфата меди(II) и ацетат меди(II) марки ХЧ без дополнительной очистки. Комплекс [Cu(H₂L¹)₂(H₂O)₂] синтезирован по методике, приведенной в работе [27], данные элементного анализа и ИК спектров соответствуют литературным.

Комплекс [Cu(HL¹)(H₂O)₂] получен в виде кристаллического осадка желтого цвета, который осаждается при смешивании 5 мл водных растворов, содержащих 0.32 г, (1.58 ммоль) H₃L¹ и 0.3 г (1.65 ммоль) ацетата меди. После фильтрования комплекс промывали водой (3×5 мл) и сушили 12 ч при комнатной температуре на воздухе, затем еще 12 ч под вакуумом в эксикаторе. Выход 0.34 г (72%). ИК спектр, ν, см⁻¹: 948 (P–O), 1228 (P=O), 1288 (Ph–O), 1690 [δ(H₂O)], 3198 [(OH)_{Ph}], 3330 (H₂O). Найдено, %: C 32.12, 32.09; H 4.28, 4.20; P 10.50, 10.20; Cu 20.40, 20.96. C₈H₁₃CuO₆P. Вычислено, %: C 32.06; H 4.37; P 10.33; Cu 21.20.

Комплекс [Cu(HL¹)(H₂O)₂]. К раствору 0.20 г (1.0 ммоль) кислоты H₃L¹ в 5 мл дистиллирован-

ной воды (pH 1.2) по каплям и перемешивании добавляли свежеприготовленный 0.1 н. раствор едкого натра до pH 7.1. К полученной смеси добавляли раствор 0.35 г (1.0 ммоль) пентагидрата сульфата меди(II) в 5 мл воды. Практически мгновенно выпадал осадок желтого цвета, который отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл) и сушили 12 ч при комнатной температуре на воздухе, затем еще 12 ч под вакуумом в эксикаторе. Выход 0.16 г (53.2%). Результаты элементного анализа и спектральные характеристики полученного вещества совпадают с аналогичными данными, полученными для комплекса [Cu(HL¹)(H₂O)₂], полученного из кислоты H₃L¹ и ацетата меди(II). Найдено, %: C 38.75, 38.77; H 6.01, 5.93; P 12.01, 11.97; Cu 11.89, 12.40. C₁₆H₂₄CuO₁₀P₂. Вычислено, %: C 38.29; H 4.82; P 12.34; Cu 12.66.

Эксперименты по определению цитотоксичности синтезированных комплексов меди(II) проводили на клетках HeLa – аденокарцинома шейки матки человека, полученных из коллекции клеточных культур позвоночных (Санкт-Петербург, Россия). Клетки HeLa были выращены в среде Игла MEM (ПанЭко, Россия), содержащей эмбриональную сыворотку до 10% (HyClone, США), пенициллин (50 ед/мл), стрептомицин (50 мг/мл). Клетки культивировали при 37°C в увлажненной атмосфере воздуха и 5% CO₂. Клетки рассевали в 96-луночные планшеты в концентрации 5×10⁴ клеток/мл. Через 24 ч тестируемые соединения, предварительно растворенные в диметилсульфоксиде (ДМСО), вносили в культуральную среду. Конечная концентрация соединений в инкубационной среде находилась в пределах от 37.5 до 300 мкМ. Затем клетки инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере воздуха и 5% CO₂ в течение 48 ч. Для каждой концентрации опыты проводили в трехкратной повторности. Конечная концентрация ДМСО составляла 1% и не была токсичной для клеток. Затем в инкубационную среду вносили 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2H-тетразолийбромид (МТТ, Sigma-Aldrich) в концентрации 0.5 мг/мл. Окрашивание клеток проводили при 37°C в увлажненной атмосфере воздуха и 5% CO₂ в течение 2 ч. Далее инкубационную среду отбирали и кристаллы образованного МТТ-формазана растворяли в 100% ДМСО. Интенсивность окраски определяли при длине волны

536 нм с помощью планшетного ридера Cytation 3 (BioTek, США). За 100% принимали интенсивность окраски контрольных клеток, не обработанных тестируемыми соединениями. С помощью программного обеспечения OriginPro 8 выполняли численный анализ данных, включая статистические операции и построение графика.

Изучение клеточной аккумуляции проводили на клетках HeLa, выращенных на покровных стеклах размером 24×24 мм, при плотности клеточной культуры $15 \times 10^4/2$ мл в 6-ти луночных планшетах, которые инкубировали с исследуемыми комплексами меди, растворенными в ДМСО. Конечная концентрация комплексов в инкубационной среде составляла 100 мкМ. Инкубацию с комплексами проводили в течение 24 ч. Далее клетки отмывали от остатков среды раствором PBS_{x1} (фосфатно-солевой буфер) и фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида 30 мин при комнатной температуре. Затем проводили пермеабиллизацию в 0.5% растворе Triton X-100 в PBS_{x1} в течение 10 мин при комнатной температуре. Далее образцы промывали буфером PBS_{x1} и деионизованной водой, сушили при комнатной температуре. Полученные образцы помещали на предметное стекло в каплю фиксатора Mowiol (Sigma-Aldrich, Германия) и заклеивали по периметру лаком. В качестве контроля использовали необработанные тестируемыми соединениями клетки. Изучение накопления комплексов меди в клетках проводили с помощью лазерного сканирующего микроскопа Zeiss LSM 880 (Carl Zeiss, Германия). Изображения получали в инвертированном конфокальном режиме с использованием объектива C Plan-Apochromat 63x/1.4 Oil DIC M27. Для возбуждения флуоресценции комплексов использовали лазерное облучение с длиной волны 405 нм, сигнал детектировали в диапазоне длин волн 415–536 нм. Все полученные треки были сохранены в формате .czi. Полученные изображения были обработаны с помощью программы для анализа изображений ImageJ.

Данная статья не содержит описания исследований с использованием в качестве объектов животных или людей.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДРЕЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Института физиологически активных ве-

ществ Российской академии наук Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук и при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 22-13-00051, биологические исследования; проект № 21-43-00020, который реализуется совместно с Государственным фондом естественных наук Китая (NSFC), грант партнера № 52061135204, синтез лигандов и их медных комплексов, квантово-химические расчеты). Биологические исследования выполнены на оборудовании центра коллективного пользования Института физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang C., Lippard S. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2003. Vol. 7. P. 481. doi 10.1016/s1367-5931(03)00081-4
2. Hambley T. // *Science*. 2007. Vol. 318. P. 1392. doi 10.1126/science.1150504
3. Barry N., Sadler P. // *ACS Nano*. 2013. Vol. 7. P. 5654. doi 10.1021/nn403220e.
4. Patra M., Gasser G. // *Chem. Biochem.* 2012. Vol. 13. P. 1232. doi 10.1002/cbic.201200159
5. Yu G., Jiang M., Huang F., Chen X. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2021. Vol. 61. P. 19. doi 10.1016/j.cbpa.2020.08.0076
6. Pöthig A., Casini A. // *Theranostics*. 2019. Vol. 9. P. 3150. doi 10.7150/thno.31828-6
7. Mehrotra R., Bohra R., Gaur D. *Metal β -diketonates and allied derivatives*. London; New York: Academic Press, 1978. P. 382.
8. Solomon E., Heppner D., Johnston E., Ginsbach J., Cirera J., Qayyum M., Kieber-Emmons M., Kjaergaard C., Hadt R., Tian L. // *Chem. Rev.* 2014. Vol. 114. P. 3659. doi 10.1021/cr400327t
9. Hussain A., AlAjmi M., Rehman M., Rehman M., Amir S., Husain F., Alsalmeh A., Siddiqui M., AlKhedhairi A., Khan R. // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 5237. doi 10.1038/s41598-019-41063-x
10. Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S. // *Mol. Biol. Int.* 2011. P. 594529. doi 10.4061/2011/594529
11. Tabti R., Tounsi N., Gaidon C., Bentouhami E., Désaubry L. // *Med. Chem.* 2017. Vol. 75. P. 875. doi 10.4172/2161-0444.1000445

12. Dalecki A., Crawford C., Wolschendorf F. // *Rev. Adv. Microb. Physiol.* 2017. Vol. 70. P. 193. doi 10.1016/bs.ampbs.2017.01.007
13. Arredondo M., Nunez M. // *Mol. Aspects Med.* 2005. Vol. 26. N 4–5. P. 313. doi 10.1016/j.mam.2005.07.010
14. Uriu-Adams J., Keen C. // *Mol. Aspects Med.* 2005. Vol. 26. N 4–5. P. 268. doi 10.1016/j.mam.2005.07.015
15. Crisponi G., Nurchi V., Fanni D., Gerosa C., Nemolato S., Faa G. // *Coord Chem Rev.* 2010. Vol. 254 P. 876. doi 10.1016/j.ccr.2009.12.018
16. Weder J., Dillon C., Hambley T., Kennedy T., Lay B., Biffin P., Regtop J., Davies H. // *Coord Chem Rev.* 2002. Vol. 232. P. 95. doi 10.1016/s0010-545(02)00086-3.
17. Muñoz C., López M., Olivares M., Pizarro F., Arredondo M., Araya M. // *Eur. Cytokine Netw.* 2005. Vol. 16. N 4. P. 261.
18. Ott I, Gust R. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2007. Vol. 340. N 3. P. 117. doi 10.1002/ardp.200600151
19. González-Vilchez F., Vilaplana R. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine.* New York: John Wiley & Sons, Ltd., 2005. P. 219. doi 10.1002/0470864052.ch12
20. Szymański P., Frączek T., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E. // *Biomaterials.* 2012. Vol. 25. P. 1089. doi 10.1007/s10534-012-9578-y
21. Орлов А.П., Трофимова Т.П., Орлова М.А. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 3. С. 415; Orlov A.P., Trofimova T.P., Orlova M.A. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 3. P. 415. doi 10.1007/s11172-022-3429-y
22. Ekinciz D., Senturk M., Kufrevioglu O. // *Expert Opin Ther Pat.* 2011. Vol. 21. N 12. P. 1831. doi 10.1517/13543776.2011.636354
23. Amann R., Peskar B. // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 447. P. 1. doi 10.1016/s0014-2999(02)01828-9
24. Egorova K., Gordeev E., Ananikov V. // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117. P. 7132. doi 10.1021/acs.chemrev.6b00562
25. Rodriguez-Aller M., Guillaume D., Veuthey J.-L., Gurny R. // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2015. Vol. 30. P. 342. doi 10.1016/j.jddst.2015.05.009
26. Баулин В.Е., Калашникова И.П., Вихарев Ю.Б., Вихарева Е.А., Баулин Д.В., Цивадзе А.Ю. // *ЖОХ.* 2018. № 9. С. 1438; Baulin V.E., Kalashnikova I.P., Vikharev Yu.B., Vikhareva E.A., Baulin D.V., Tsvadze A.Yu. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 9. P. 1786. doi 10.1134/S0044460X18090044
27. Иванова И.С., Цебрикова Г.С., Лапина М.А., Рогачева Ю.И., Илюхин А.Б., Соловьев В.П., Пятова Е.Н., Баулин В.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. № 11. С. 2365; Ivanova I.S., Tsebrikova G.S., Lapshina M.A., Rogacheva Yu.I., Ilyukhin A.B., Solov'ev V.P., Pyatova E.N., Baulin V.E. // *Russ. Chem. Bulletin.* Vol. 71. N 11. P. 2365. doi 10.1007/s11172-022-3664-2
28. Иванова И.С., Цебрикова Г.С., Рогачева Ю.И., Илюхин А.Б., Соловьев В.П., Пятова Е.Н., Баулин В.Е. // *ЖНХ.* 2021. Т. 66. № 12. С. 1723; Ivanova I.S., Tsebrikova G.S., Rogacheva Yu. I., Ilyukhin A.B., Solov'ev V.P., Pyatova E.N., Baulin V.E. // *Russ. J. Inorg. Chem.* 2021. Vol. 66. N 12. P. 1846. doi 10.1134/S0036023621120068

Copper(II) Complexes with 2-Hydroxy-5-ethylphenylphosphonic Acid: Synthesis, Structure, Cytotoxicity, and Accumulation in HeLa Cells

Yu. I. Rogacheva^a, M. A. Lapshina^a, and V. E. Baulin^{a,*}

*Institute of Physiologically Active Substances of the Federal Research Center for Problems of Chemical Physics
and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 1142432 Russia*

**e-mail: mager1988@gmail.com*

Received April 25, 2023; revised May 22, 2023; accepted May 23, 2023

In order to study the physicochemical and biological properties of the coordination compounds of bioactive metal ions with 2-hydroxyphenylphosphonic acid derivatives, the reaction of 2-hydroxy-5-ethylphenylphosphonic acid (H_3L^1) with copper(II) perchlorate, sulfate, nitrate, and acetate in water was studied for the first time. It has been established that, regardless of the ratio of reagents, in the case of copper(II) perchlorate, sulfate, and nitrate, a complex of the composition $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ is formed in high yield, while in the case of using copper(II) acetate a complex $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ is formed, the composition of which is established on the basis of a combination of elemental analysis data, IR and electronic spectra. Quantum-chemical calculations of the structure of $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ and $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ complexes were performed for the first time by the density functional theory (DFT) method. The cytotoxic properties of H_3L^1 acid and copper complexes $[Cu(HL^1)(H_2O)_2]$ and $[Cu(H_2L^1)_2(H_2O)_2]$ with respect to HeLa tumor cells of human cervical adenocarcinoma were studied. The accumulation of the resulting copper(II) complexes in HeLa cells was proved by laser confocal microscopy.

Keywords: 2-hydroxy-5-ethylphenylphosphonic acid, copper(II) complexes, HeLa cells, laser confocal microscopy

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭНЕРГИИ СВЯЗЫВАНИЯ ЭНДОФУЛЛЕРЕНА ИОНА ЛИТИЯ $\text{Li}^+@C_{60}$ С АНИОНАМИ

© 2023 г. Г. П. Михайлов^{1,*}

¹ Уфимский университет науки и технологий, Уфа, 450076 Россия

*e-mail: gpmihailov@mail.ru

Поступило в редакцию 10 марта 2023 г.

После доработки 21 мая 2023 г.

Принято к печати 23 мая 2023 г.

Методом теории функционала плотности выполнен расчет оптимальной геометрии, энергии связывания (ΔE) ионных пар типа $\text{Li}^+@C_{60}\cdot A^-$ ($A = \text{BF}_4, \text{AsF}_6, \text{PF}_6, \text{FSI}, \text{TFSI}, 4\text{F-BB}$) в вакууме и среде хлорбензола. Установлено, что значения ΔE значительно уменьшаются в среде хлорбензола в зависимости от природы аниона. В структурах $\text{Li}^+@C_{60}\cdot A^-$ установлены разнообразные контакты $C\cdots F$, $C\cdots O$, $C\cdots C$, $C\cdots N$ и $\text{Li}\cdots C$, которые в рамках теории Бейдера «атомы в молекулах» отнесены к взаимодействиям типа закрытых оболочек, и рассчитаны их энергии.

Ключевые слова: эндофуллерен иона лития, анион, теория функционала плотности, энергия связывания, поляризуемый континуум

DOI: 10.31857/S0044460X23060173, **EDN:** FNPOIT

Одним из способов уменьшения ионной ассоциации в электролитных системах литий-ионных аккумуляторов является разработка катион-координирующих лигандов, которые давали бы прочный комплекс с ионом Li^+ и одновременно ослабляли бы взаимодействие с анионом [1]. Соли лития на основе фторсодержащих анионов привлекают значительное внимание исследователей в связи с оптимальными свойствами этих солей в электролитах литиевых батарей. Отрицательный делокализованный заряд в таких анионах приводит к слабым взаимодействиям типа катион-анион, что способствует транспорту ионов лития. Эндофуллерен иона лития $\text{Li}^+@C_{60}$ реагирует с различными фторсодержащими анионами и образует соли, которые используются в разнообразных сенсорах и датчиках [2, 3]. Поскольку $\text{Li}^+@C_{60}$ проявляет более высокую подвижность в органических растворителях, например, *o*-дихлорбензоле или бензонитриле [4], чем катион

$n\text{-Bu}_4\text{N}^+$, который широко используется в составе электролита, возможны разнообразные электрохимические применения $\text{Li}^+@C_{60}$. В литий-ионных батареях часто используются фторсодержащие анионы BF_4^- , AsF_6^- , PF_6^- , FSI^- ($[(\text{FSO}_2)_2\text{N}^-]$), TFSI^- ($[\text{C}_2\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2]^-$) и 4F-BB^- ($[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_4\text{O}_2)_2]^-$) [1, 5–8]. Ранее [9] методом теории функционала плотности в приближении M06-2x/6-31G(d,p) проведен расчет термодинамических функций образования ионных пар $\text{Li}^+\cdot\text{CF}_3\text{SO}_3^-$, $[\text{Li}^+@C_{60}]\cdot(\text{CF}_3\text{SO}_3)^-$ в вакууме и хлорбензоле, а также, в рамках теории Бейдера «атомы в молекулах» (AIM) [10] анализ лапласиана электронной плотности в критической точке (3, –1) связей между эндофуллереном $\text{Li}^+@C_{60}$ и трифлат-ионом. Представляет интерес в продолжении исследований наиболее перспективных ионов для разнообразных электрохимических применений. Цель работы – расчет энергии связывания ионных пар $\text{Li}^+@C_{60}\cdot A^-$ ($A = \text{BF}_4, \text{AsF}_6, \text{PF}_6, \text{FSI}, \text{TFSI}, 4\text{F-BBB}$) и исследование природы

Таблица 1. Вклад энергии нулевых колебаний в энергию связывания ΔZPE , поправка BSSE, энергия связывания ΔE с учетом вкладов BSSE и ΔZPE и суммарный заряд по Малликену на атомах $Li^+@C_{60}$ ^a

Ионная пара	ΔZPE , ккал/моль ^б	E_{BSSE} , ккал/моль	$-\Delta E$, ккал/моль ^б	$-\Delta E$, ккал/моль ^в	$-\Delta E$, ккал/моль ^г	$q(Li^+@C_{60})$, а. е. ^г
$Li^+@C_{60}(BF_4)^-$	0.693 (0.082)	8.85 ^б 3.14 ^в 1.25 ^г	69.09 (8.53)	68.52 (8.07)	68.78 (9.08)	0.63 (0.71)
$Li^+@C_{60}(AsF_6)^-$	0.807 (0.416)	11.80 ^б 4.69 ^в 8.60 ^г	62.06 (7.40)	57.76 (6.38)	62.63 (7.67)	0.62 (0.68)
$Li^+@C_{60}(PF_6)^-$	0.788 (0.361)	7.84 ^б 4.39 ^в 1.74 ^г	63.07 (7.28)	63.53 (7.17)	63.72 (10.40)	0.69 (0.76)
$Li^+@C_{60}(FSI)^-$	0.893 (1.402)	5.27 ^б 6.63 ^в 3.83 ^г	62.37 (9.22)	63.74 (8.72)	63.73 (10.21)	0.52 (0.60)
$Li^+@C_{60}(TFSI)^-$	0.035 (0.646)	5.06 ^б 6.76 ^в 4.08 ^г	65.71 (9.92)	65.92 (11.04)	65.9 (12.65)	0.21 (0.30)
$Li^+@C_{60}(4F-BB)^-$	1.166 (0.108)	6.82 ^б 6.14 ^в 4.08 ^г	59.88 (7.61)	59.76 (12.70)	61.06 (9.34)	0.12 (0.20)

^a В скобках приведены значения, рассчитанные в среде хлорбензола.

^б Приближение M06-2x/6-31G(d) при полной оптимизации геометрии в вакууме и среде хлорбензола.

^в Одноточечный расчет в приближение M06-2x/6-311+G(d) с использованием геометрии M06-2x/6-31G(d).

^г Приближение M06-2x/6-31+G(d) при полной оптимизации геометрии в вакууме и одноточечный расчет в среде хлорбензола.

связывания между эндофуллереном иона лития и анионом.

В табл. 1 представлены значения энергии связывания ΔE ионных пар $Li^+@C_{60} \cdot A^-$ в вакууме и хлорбензоле, рассчитанные с учетом поправки BSSE и энергии нулевых колебаний ZPE. Вклад энергии нулевых колебаний в энергию связывания ΔZPE , рассчитанный как разность ZPE для $Li^+@C_{60} \cdot A^-$ и суммы ZPE для $Li^+@C_{60}$ и аниона A^- в приближении M06-2x/6-31G(d), незначителен в сравнении со значениями ΔE . Большие значения ΔE показывают, что в вакууме возможно образование устойчивых ионных пар $Li^+@C_{60} \cdot A^-$ для всех исследованных анионов. Учет диффузных функций в базисном наборе слабо влияет на значения энергии связывания ионных пар. В среде хлорбензола с низкой диэлектрической проницаемостью (ϵ 5.6) значения ΔE сильно уменьшаются, что свидетельствует о важности и преобладании электро-

статической составляющей в взаимодействии эндофуллерена иона лития и аниона.

Значения свободной энергии Гиббса $\Delta G_s(Li^+@C_{60})$ с учетом неспецифической сольватации эндофуллерена иона лития, входящего в состав ионной пары $Li^+@C_{60}A^-$, рассчитанные в приближении M062x/6-31+G(d)(SMD)/single point, слабо зависят от природы аниона и изменяются в интервале 14.0–16.5 ккал/моль. Значение $\Delta G_s(Li^+@C_{60})$ для свободного эндофуллерена иона лития в среде хлорбензола равно 41.07 ккал/моль. В обоих случаях значительное превышение $\Delta G_s(Li^+@C_{60})$ по сравнению с энергией связывания ионных пар $Li^+@C_{60} \cdot A^-$ свидетельствуют о предпочтительности существования сольватированных эндофуллеренов ионов лития.

Положительный заряд катиона $Li^+@C_{60}$ (табл. 1) не только расположен на инкапсулированном Li^+ , но и сильно делокализован на атомах

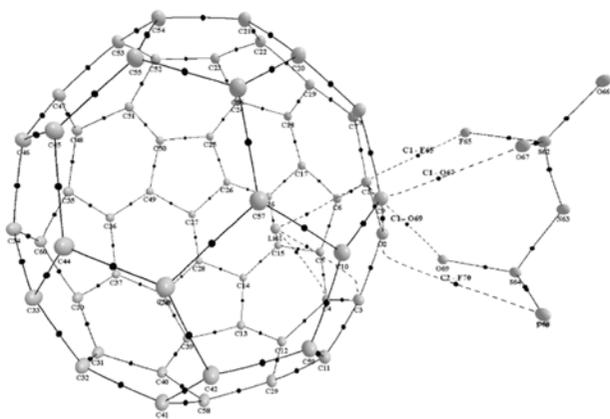


Рис. 1. Пространственное строение и молекулярный граф ионной пары $[\text{Li}^+@C_{60}](\text{FSI})^-$.

углерода фуллерена C_{60} . Учет неспецифической сольватации в среде хлорбензола приводит к увеличению заряда эндофуллерена иона лития, входящего в состав ионной пары $\text{Li}^+@C_{60}\cdot\text{A}^-$, по сравнению с расчетами в вакууме. Увеличение числа атомов в ассоциированном анионе в составе ионной пары, т. е. возрастание делокализации заряда, приводит к значительному уменьшению заряда эндофуллерена иона лития.

В критической точке $(3, -1)$ связей атомов анионов или иона лития с атомами углерода C_{60} (рис. 1) определены топологические характеристики распределения электронной плотности: электронная плотность $[\rho(\mathbf{r}_c), e \cdot \text{a}_0^{-3}]$, плотности кинетической $[g(\mathbf{r}_c), \text{a. e.}]$, потенциальной $[v(\mathbf{r}_c), \text{a. e.}]$ и полной $[h_e(\mathbf{r}_c), \text{a. e.}]$ энергий электронов, эллиптичность (ε) и оценка энергии межатомных контактов ($E_{\text{конт}}$), рассчитанная с помощью корреляции Эспинозы–Молинса–Лекомта [11] $E_{\text{конт}}$ (ккал/моль) = $313.75v(\mathbf{r}_c)$ (а. е.) (табл. 2). Установлено, что реализуются разнообразные межатомные контакты: один атом углерода C_{60} с двумя (AsF_6^- , PF_6^-) или тремя (FSI^-) атомами фтора аниона, один атом кислорода аниона с двумя (4F-BB^-) или четырьмя (TFSI^-) атомами углерода C_{60} , а также, ион лития с тремя атомами углерода C_{60} . Лапласиан электронной плотности $\Delta\rho(\mathbf{r}_c)$ связывает топологию электронной плотности с локальными энергетическими вкладами [10]:

$$1/4\Delta\rho(\mathbf{r}_c) = 2g(\mathbf{r}_c) + v(\mathbf{r}_c).$$

Классификацию связывающих взаимодействий в терминологии теории AIM можно провести, используя численные значения и различия знаков $\Delta\rho(\mathbf{r}_c)$ и $h_e(\mathbf{r}_c)$ в критической точке $(3, -1)$ связей. Если $\Delta\rho(\mathbf{r}_c) > 0$ и $h_e(\mathbf{r}_c) > 0$, то во взаимодействии атомов доминирует отток электронной плотности от критической точки $(3, -1)$ в сторону ядер, и электронная плотность сконцентрирована в бассейнах атомов. Это указывает на взаимодействие по типу закрытых оболочек (closed-shell interaction), характерное для ионных, водородных связей, ван-дер-ваальсовых и специфических межмолекулярных взаимодействий [10, 12]. Для контактов $\text{C}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{O}, \text{C}$ и N) и $\text{Li}\cdots\text{C}$ значения $h_e(\mathbf{r}_c) > 0$, лапласиан электронной плотности $\Delta\rho(\mathbf{r}_c)$ положителен и изменяется в интервале $0.021\text{--}0.069$ а. е. Отношение $g(\mathbf{r}_c)/\rho(\mathbf{r}_c)$, которое представляет собой меру локальной кинетической энергии, приходящейся на один электрон, изменяются в интервале $0.57\text{--}1.18$. Значения отношений $|v(\mathbf{r}_c)|/g(\mathbf{r}_c)$ изменяются в интервале от 0.8 до 0.97 . Эти результаты показывают, что для контактов $\text{C}\cdots\text{X}$ ($\text{X} = \text{F}, \text{O}, \text{C}$ и N) и $\text{Li}\cdots\text{C}$ характерны взаимодействия типа закрытых оболочек [10]. Установлено, что энергии контактов $\text{Li}\cdots\text{C}$ ионной пары $\text{Li}^+@C_{60}\cdot\text{A}^-$ увеличиваются на $10\text{--}15\%$ в сравнении с изолированным эндофуллереном иона лития. Для нейтрального атома лития внутри фуллерена C_{60} [13] реализуется ионная связь. Поскольку рассчитанные энергии контактов $\text{C}\cdots\text{F}$, $\text{C}\cdots\text{O}$, $\text{C}\cdots\text{C}$, $\text{C}\cdots\text{N}$ и $\text{Li}\cdots\text{C}$ изменяются в интервале от 1.1 до 6.5 ккал/моль (табл. 1), что мало для ионных связей, наиболее вероятны специфические межчастичные взаимодействия, имеющие электростатическую природу. Ранее было установлено [14, 15], что для $\text{Li}^+@C_{60}$ важен вклад катион $\cdots\pi$ [14] и электростатических взаимодействий [15]. Исследования в кристаллах органических солей показали, что во многих случаях между анионом и сопряженной системой катиона существуют взаимодействия, связанные в основном с электростатическим притяжением, возникающим вследствие поляризации π -системы [16]. Поэтому сопряженная система фуллерена C_{60} предполагает важность в ионной паре $\text{Li}^+@C_{60}\cdot\text{A}^-$ анион $\cdots\pi$ - и катион $\cdots\pi$ -взаимодействий. В работе [16] показано, что катион $\cdots\pi$ - и анион $\cdots\pi$ -взаимодействия обеспечивают стабильную конфигурацию супрамолекулярных систем, содержащих ионы разных

Таблица 2. Топологические характеристики электронной плотности в критической точке (3, -1) и энергия $E_{\text{конт}}$ межатомных контактов $\text{Li}^+@C_{60}$ с анионом, рассчитанные в приближении M06-2x/6-31+G(d)

Ионная пара	Контакт	$\rho(r_c)$, а. е.	$g(r_c)$, а. е.	$-v(r_c)$, а. е.	$h_e(r_c)$, а. е.	ε	$E_{\text{конт}}$ ккал/моль
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{BF}_4)^-$	$\text{C}^1 \dots \text{F}^{63}$	0.011	0.0103	0.0084	0.0019	2.19	2.63
	$\text{C}^3 \dots \text{F}^{65}$	0.018	0.0154	0.0147	0.0007	0.10	4.61
	$\text{C}^4 \dots \text{F}^{66}$	0.018	0.0158	0.0153	0.0005	0.05	4.81
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{AsF}_6)^-$	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^3$	0.021	0.0241	0.0204	0.0037	5.68	6.40
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^4$	0.021	0.0242	0.0205	0.0037	5.69	6.55
	$\text{C}^4 \dots \text{F}^{63}$	0.011	0.0106	0.0087	0.0019	6.50	2.73
	$\text{C}^3 \dots \text{F}^{64}$	0.018	0.0160	0.0153	0.0007	0.08	4.80
	$\text{C}^4 \dots \text{F}^{68}$	0.018	0.0166	0.0160	0.0006	0.03	5.02
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^1$	0.021	0.0247	0.0207	0.0040	6.77	6.49
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^2$	0.021	0.0243	0.0206	0.0037	5.61	6.46
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{PF}_6)^-$	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^5$	0.020	0.0232	0.0196	0.0036	12.1	6.15
	$\text{C}^3 \dots \text{F}^{63}$	0.011	0.0102	0.0084	0.0018	7.04	2.63
	$\text{C}^4 \dots \text{F}^{68}$	0.018	0.0155	0.0149	0.0006	0.08	4.67
	$\text{C}^3 \dots \text{F}^{64}$	0.017	0.0149	0.0142	0.0007	0.08	4.45
	$\text{C}^4 \dots \text{F}^{63}$	0.011	0.0101	0.0083	0.0018	32.9	2.60
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^1$	0.021	0.0245	0.0205	0.0040	8.34	6.43
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^2$	0.021	0.0242	0.0204	0.0038	6.72	6.40
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{FSI})^-$	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^5$	0.020	0.0234	0.0198	0.0036	10.6	6.21
	$\text{C}^1 \dots \text{F}^{65}$	0.008	0.0074	0.0060	0.0014	0.24	1.88
	$\text{C}^1 \dots \text{O}^{69}$	0.011	0.0091	0.0078	0.0013	2.82	2.45
	$\text{C}^2 \dots \text{F}^{70}$	0.006	0.0047	0.0035	0.0012	0.25	1.10
	$\text{C}^1 \dots \text{O}^{67}$	0.014	0.0117	0.0099	0.0018	12.4	3.11
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^1$	0.020	0.0226	0.0191	0.0035	11.6	5.99
	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^3$	0.021	0.0245	0.0206	0.0039	5.09	6.46
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{TFSI})^-$	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^4$	0.021	0.0245	0.0206	0.0039	5.45	6.46
	$\text{O}^4 \dots \text{C}^{27}$	0.009	0.0073	0.0061	0.0012	10.7	1.91
	$\text{O}^4 \dots \text{C}^{44}$	0.010	0.0081	0.0067	0.0014	12.4	2.10
	$\text{O}^6 \dots \text{C}^{27}$	0.010	0.0071	0.0061	0.0010	0.35	1.91
	$\text{N}^1 \dots \text{C}^{28}$	0.011	0.0068	0.0061	0.0007	0.16	1.91
	$\text{O}^5 \dots \text{C}^{53}$	0.009	0.0076	0.0063	0.0013	55.9	1.98
	$\text{O}^5 \dots \text{C}^{54}$	0.009	0.0075	0.0063	0.0012	9.43	1.98
	$\text{O}^5 \dots \text{C}^{28}$	0.009	0.0077	0.0065	0.0012	5.47	2.04
	$\text{O}^5 \dots \text{C}^{29}$	0.009	0.0079	0.0066	0.0013	3.92	2.07
	$\text{Li}^{76} \dots \text{C}^{28}$	0.021	0.0238	0.0200	0.0038	7.14	6.27
	$\text{Li}^{76} \dots \text{C}^{44}$	0.020	0.0233	0.0196	0.0037	9.61	6.15
$\text{Li}^+@C_{60}(\text{4F-BB})^-$	$\text{Li}^{76} \dots \text{C}^{54}$	0.020	0.0234	0.0197	0.0037	7.83	6.18
	$\text{C}^6 \dots \text{C}^{59}$	0.011	0.0072	0.0057	0.0015	0.30	1.79
	$\text{C}^{10} \dots \text{C}^{70}$	0.008	0.0046	0.0037	0.0009	1.74	1.16
	$\text{O}^2 \dots \text{C}^{57}$	0.009	0.0074	0.0062	0.0012	8.52	1.94
	$\text{F}^{22} \dots \text{C}^{56}$	0.008	0.0070	0.0057	0.0013	0.41	1.79
	$\text{O}^5 \dots \text{C}^{58}$	0.010	0.0072	0.0063	0.0009	0.37	1.98
	$\text{O}^2 \dots \text{C}^{55}$	0.009	0.0078	0.0065	0.0013	5.45	2.04
	$\text{Li}^{86} \dots \text{C}^{55}$	0.020	0.0230	0.0192	0.0038	12.0	6.02
	$\text{Li}^{86} \dots \text{C}^{58}$	0.020	0.0234	0.0196	0.0038	8.17	6.15
	$\text{Li}^{86} \dots \text{C}^{59}$	0.020	0.0237	0.0198	0.0039	6.19	6.20
	$\text{Li}^+@C_{60}$	$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^{21}$	0.018	0.0214	0.0179	0.0035	10.0
$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^{55}$		0.019	0.0222	0.0186	0.0036	5.01	5.83
$\text{Li}^{61} \dots \text{C}^{56}$		0.019	0.0222	0.0186	0.0036	4.70	5.83

знаков вблизи противоположных граней полициклических ароматических углеводородов. Эллиптичность связей в рамках теории AIM характеризует диффузность распределения электронной плотности в плоскости, перпендикулярной линии связи (табл. 2). Для большинства межатомных контактов между анионом и эндофуллереном иона лития характерны высокие значения эллиптичности, что указывает на значительную динамическую нестабильность связей, которые могут легко и обратимо деформироваться под влиянием внешних воздействий. Следует отметить, что только для анионов BF_4^- , AsF_6^- , PF_6^- характерно наличие динамически стабильных связей (значения эллиптичности в пределах 0.03–0.08), обладающих цилиндрической симметрией. Все контакты $\text{Li}^+\cdots\text{C}$ обладают высокими значениями эллиптичности, что может указывать на весомый вклад π -компоненты связи.

Таким образом, на основании проведенной работы установлено, что в среде хлорбензола происходит значительное уменьшение энергии связывания ионных пар $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$, что предполагает предпочтительное существование в растворах сольватированных эндофуллеренов ионов лития. Поэтому растворение соли $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$ в среде неполярного растворителя должно приводить к более высокой концентрации заряженных носителей электрического тока в электролите по сравнению с солью LiA , что способствует повышению эффективности химического источника тока. Путем анализа лапласиана электронной плотности в критической точке (3, –1) установлено, что все контакты атомов углерода Li^+C_{60} с многоатомным анионом и иона лития с атомами углерода C_{60} в ионной паре $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$ можно классифицировать как взаимодействия типа закрытых оболочек.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Расчеты проводили методом DFT с использованием функционала M06-2x с различными базисными наборами функций в рамках программного пакета GAUSSIAN 09 [18]. Оценка влияния растворителя хлорбензол выполнена посредством учета неспецифической сольватации в рамках континуальной модели SMD (Solvation Model based on Density) [19]. Выбор гибридного функционала

M06-2x важен при исследовании нековалентных взаимодействий, так как позволяет учитывать дисперсионные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Выбор метода расчёта диктовался компромиссом между надёжностью результатов и затратами компьютерного времени. В приближении M06-2x/6-31G(d) проводили полную оптимизацию геометрии, расчет частот колебаний и вклада в энергию связывания ионных пар $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$ энергии нулевых колебаний ΔZPE в вакууме и среде хлорбензола. Для учета вклада диффузных функций проводили дальнейшую оптимизацию геометрии в приближении M062x/6-31+G(d) и одноточечный (single point) расчет в среде хлорбензола. Расчет частот колебаний комплексов в приближении M062x/6-31+G(d) затруднителен из-за значительного увеличения числа базисных функций. Кроме этого, проводился одноточечный расчет в приближении M06-2x/6-311+G(d) с использованием геометрии M06-2x/6-31G(d). Энергия связыванию ΔE ионных пар $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$ рассчитывали как разность полных электронных энергий $\text{Li}^+\text{C}_{60}\text{A}^-$ и суммы энергий Li^+C_{60} и аниона. Коррекцию ошибки суперпозиции базисов (BSSE) проводили стандартным способом (counterpoise correction) [18]. Визуализацию и редактирование молекулярных структур проводили с помощью программы ChemCraft [20]. Расчет молекулярных графов комплексов и анализ характеристик распределения электронной плотности в критической точке (3, –1) межатомных контактов проводили с помощью программного пакета AIMAll [21].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Михайлов Геннадий Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2299-0450>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ярмоленко О.В., Юдина А.В., Игнатов А.А. // Электрохимическая энергетика. 2016. Т. 16. № 4. С. 155. doi 10.18500/1608-4039-2016-16-4-155-195
2. Aoyagi S., Nishibori E., Hiroshi Sawa H., Kunihisa Sugimoto K., Takata M., Miyata Y., Kitaura R.,

- Shinohara H., Okada H., Sakai T., Ono Y., Kawachi K., Yokoo K., Ono S., Omote K., Kasama Y., Ishikawa S., Komuro T., Tobita H.* // *Nature Chemistry*. 2010. Vol. 2(8). P.678. doi 10.1038/nchem.698
3. *Aoyagi S., Sado Y., Nishibori E., Sawa H., Okada H., Tobita H., Kasama Y., Kitaura R., Shinohara H.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51. P. 3377. doi 10.1002/anie.201108551
4. *Ueno H., Kokubo K., Nakamura Y., Ohkubo K., Ikuma N., Moriyama H., Fukuzumibd S., Oshima T.* // *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 7376. doi 10.1039/c3cc43901a
5. *Kalhoff J., Bresser D., Bolloli M., Alloin F., Sanchez J.-Y., and Passerini S.* // *ChemSusChem*. 2014. N 7(10). P. 2939. doi 10.1002/cssc.201402502
6. *Suo L., Borodin O., Gao T., Olguin M., Ho J., Fan X., Luo C., Wang C., Xu K.* // *Science*. 2015. Vol. 350. N 6263. P. 938. doi 10.1126/science.aab1595
7. *Jónsson E., Johansson P.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2012. Vol. 14. P.10774. doi 10.1039/C2CP40612H
8. *Liu Z., Chai J., Xu G., Wang Q., Cui G.* // *Coord. Chem. Rev.* 2015. Vol. 292. P. 56. doi 10.1016/j.ccr.2015.02.011
9. *Михайлов Г.П.* // *ЖОХ*. 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1858; *Mikhailov G.P.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 11. P. 2335. doi 10.1134/S0044460X18110148
10. *Bader R.F.W.* *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*. Oxford: Clarendon Press, 1990. 458 p.
11. *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
12. *Cremer D., Kraka E.* // *Croat. Chem. Acta*. 1984. Vol. 57. P.1259.
13. *Antoine R., Rayane D., Benichou E., Dugourd Ph., Broyer M.* // *Eur. Phys. J. D*. 2000. Vol. 12. P. 147. doi 10.1007/s100530070051
14. *Oliveira O.V., Gonçalves A.S.* // *Comput. Chem.* 2014. Vol. 2. P. 51. doi 10.4236/cc.2014.2400
15. *Bai H., Gao H., Feng W., Zhao Y., Wu Y.* // *Nanomaterials*. 2019. Vol. 9. N 4. P. 630. doi 10.3390/nano 9040630
16. *Шишкина С.В., Зубатюк Р.И., Кучеренко Л.И., Парнюк Н.В., Мазур И.А., Георгиевский Г.В., Шишкин О.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. Т. 62. № 8. С. 1900; *Shishkin S.V., Zubatyuk R.I., Shishkina O.V., Kucherenko L.I., Parnyuk N.V., Mazur I.A., Georgievskii G.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. N 8. P. 1900. doi 10.1007/s11172-013-0273-0
17. *Maiyelvaganan K.R., Prakash M., Ravva M.K.* // *Comput. Theor. Chem.* 2022. Vol. 1209. P. 113601. doi 10.1016/j.comptc.2022.113601
18. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Morokuma K., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Zakrzewski V.G., Dapprich S., Daniels A.D., Strain M.C., Farkas O., Malick D.K., Rabuck A.D., Raghavachari K., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cui Q., Baboul A.G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A.* GAUSSIAN 09, Revision A.1. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
20. *Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G.* // *J. Phys. Chem. (B)*. 2009. Vol. 113. P. 6378. doi 10.1021/jp810292
21. *Zhurko Z.A.* *Chemcraft*. Version 1.6. <http://www.chemcraftprog.com>
22. *Keith T.A.* *AIMAll* (Version. 10.05.04), <http://aim.tkgristmill.com>

Quantum-Chemical Study of the Binding Energy of Lithium Ion Endofullerene $\text{Li}^+@C_{60}$ with Anion

G. P. Mikhailov^{a,*}

^a Ufa University of Science and Technology, Ufa, 450076 Russia

*e-mail: gpmikhailov@mail.ru

Received March 10, 2023; revised May 21, 2023; accepted May 23, 2023

The optimal geometry, binding energy ΔE ion pairs of type $\text{Li}^+@C_{60}\cdot\text{A}^-$ ($\text{A} = \text{BF}_4, \text{AsF}_6, \text{PF}_6, \text{FSI}, \text{TFSI}, \text{4F-BB}$) in vacuum and chlorobenzene medium were calculated using the method of density functional theory. ΔE values were found to decrease significantly in chlorobenzene medium depending on the nature of the anion. In the structures of $\text{Li}^+@C_{60}\cdot\text{A}^-$, various contacts $\text{C}\cdots\text{F}$, $\text{C}\cdots\text{O}$, $\text{C}\cdots\text{C}$, $\text{C}\cdots\text{N}$ and $\text{Li}\cdots\text{C}$ were established, which, within the framework of Bader's theory, "atoms in molecules" were assigned to interactions of closed shells, and their energy is calculated.

Keywords: endofullerene lithium ion, anion, density functional theory, binding energy, polarizable continuum