

Том, 94 Номер 5

ISSN 0044-460X

Май 2024

# ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ



НАУКА

— 1727 —

# СОДЕРЖАНИЕ

Том 94, номер 5, 2024

Взаимодействие метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензойной кислотой. Антиоксидантная активность полученных соединений <i>В. Л. Гейн, Д. В. Чалков, О. В. Бобровская, С. С. Зыкова, К. В. Намятова</i>	544
Синтез и строение 4-(гет)арил-6-метил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов <i>Н. А. Бузмакова, Т. М. Замараева, Н. В. Слепова, Ф. В. Собин, М. В. Дмитриев</i>	553
Синтез и биологическая активность замещенных 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоксамидов <i>Н. В. Носова, М. О. Старовойтова, Р. Р. Махмудов, В. В. Новикова, М. В. Дмитриев, В. Л. Гейн</i>	559
Пиразолины и пиримидины на основе (E)-1-(4-пентилоксифенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов. Синтез, докинг-исследование и люминесцентные свойства <i>А. У. Исаханян, З. А. Овасян, Г. С. Григорян, Р. П. Мхитарян, Л. С. Габриелян, Г. А. Паносян, М. Ю. Дангян, А. С. Саргсян, А. А. Амбарцумян, А. А. Арутюнян</i>	569
Синтез и цитотоксическая активность производных 1,5,6,7-тетрагидроиндол-4-она и его тиоаналога <i>В. А. Сорокина, Д. О. Цыпышев, А. В. Ковальская, В. А. Вахитов, И. П. Цыпышева</i>	583
Синтез 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-с]пиразолов <i>Н. Н. Касимова, В. Л. Гейн</i>	593
1,1,3,3-Тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксан <i>Н. Ф. Лазарева, И. В. Стерхова, И. М. Лазарев</i>	599
Синтез фосфинового структурного аналога Met-Glu-His-Phe <i>В. П. Шевченко, А. В. Бородачев, М. Э. Дмитриев, К. В. Шевченко, И. П. Калашиникова, А. Н. Иванов, И. Ю. Нагаев, В. В. Рагулин, Н. Ф. Мясоедов</i>	608
Синтез иодполифтораренов из полифторарентиолов и $KIO_3$ <i>П. В. Никульшин, А. М. Максимов, А. С. Виноградов, В. Е. Платонов</i>	619
Экстракция палладия(II) из солянокислых растворов 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-оном <i>Г. Р. Антилогова, Л. А. Баева, Л. Ф. Бикташева, А. А. Ахияров</i>	630
Сукцинат меди(II): электрохимический синтез, исследование и применение в качестве прекурсора микроразмерных волокон оксида меди(II) <i>Е. О. Андрийченко, В. И. Зеленов, А. В. Беспалов, В. Е. Бовыка, Е. К. Панина, В. А. Волынкин, Н. Н. Буков</i>	639
DFT моделирование реакции электровосстановления кислорода на $SiN_3$ -допированных углеродных нанотрубках <i>А. В. Кузьмин</i>	649
Образование сложных эфиров по реакции Байера–Виллигера при окислении кислородом воздуха 1-хлоргексадекана в присутствии каталитической системы гидроксистеарат кобальта–N-гидроксифталимид <i>В. Н. Сапунов, Ю. Л. Зотов, Т. Т. Нгуен, Ю. В. Попов, Е. В. Шишкин</i>	659

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ АРОИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ С 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ. АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2024 г. В. Л. Гейн<sup>1,\*</sup>, Д. В. Чалков<sup>1</sup>, О. В. Бобровская<sup>1</sup>, С. С. Зыкова<sup>1</sup>, К. В. Намятова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 18 июля 2024 г.  
После доработки 24 августа 2024 г.  
Принято к печати 26 августа 2024 г.

Взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензойной (*para*-аминобензойной) кислотой в ледяной уксусной кислоте в присутствии безводного ацетата натрия получены 4-{{(2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил}амино}бензойные кислоты. В отсутствие безводного ацетата натрия реакция в смеси ледяная уксусная кислота–этанол (1:1) приводит к образованию 4-{{(2*Z*)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойных кислот. Строение полученных соединений подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, ИК спектроскопии. Изучена антиоксидантная активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот, *para*-аминобензойная кислота, 4-{{(2*Z*)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил}амино}бензойные кислоты, 4-{{(2*Z*)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойные кислоты, антиоксидантная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24050011, EDN: FKQXCO

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск как новых биологически активных соединений, так и синтонов для их синтеза является актуальной задачей для фармацевтической науки, в частности для получения эффективных и безопасных лекарственных средств. Интересными объектами данных исследований является 4-аминобензойная (*para*-аминобензойная) кислота и ее производные, которые довольно широко распространены в природе и участвуют в различных физиологических процессах растительных, животных клеток и клеток микроорганизмов. В литературе *para*-аминобензойная кислота может упоминаться как бактериальный витамин H<sub>1</sub>, B<sub>x</sub> или B<sub>10</sub> [1]. Кроме того, *para*-аминобензойная кислота известна как предшественник в

биосинтезе фолиевой кислоты (B<sub>9</sub>) [2] и убихинона (коэнзим Q) [3, 4], также обладает собственной иммуномодулирующей, противовирусной, антиоксидантной, антигипоксической, антикоагулянтной [5, 6], антифибротической [7], антирадикальной активностью [8].

Следует отметить, что *para*-аминобензойная кислота имеет огромное значение для синтеза лекарственных средств, относящихся к различным фармакотерапевтическим группам, например: антибактериальные, противоопухолевые, местноанестезирующие, противосудорожные, антиаритмические, противорвотные, гастрокинетические, антипсихотические, нейролептические средства [9]. Все вышеуказанные свойства *para*-аминобензойной кислоты

открывают новые возможности для ее применения в фармацевтической и медицинской практике.

Кроме того, среди N-замещенных амидов и енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот обнаружены соединения с различными видами биологической активности. Так, производные 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-N-фенилбут-2-енамидов ранее показали противоопухолевую активность в мышинной модели ксенотрансплантата рака [10], у бис-N-замещенных 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидопроизводных выявили ингибирующую активность против интегразы ВИЧ *in vitro* [11, 12], производные метил-2-{{[(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензоатов [13] и метил-(2Z)-4-арил-2-{{4-[(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-сульфамоил]фениламино}-4-оксобут-2-еноатов обладают выраженным анальгетическим действием [14]. В патенте [15] отмечается бактериостатическая активность метилового эфира 2-(4-бромфениламино)-5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновой кислоты в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

В связи с этим, представляло интерес получить ранее неизвестные N-замещенные амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых (ароилпировиноградных) кислот и N-замещенные метиловые эфиры 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие остаток 4-аминобензойной кислоты, и далее изучить их антиоксидантную активность, включая прогнозирование данного вида активности с использованием веб-ресурса PASS online.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

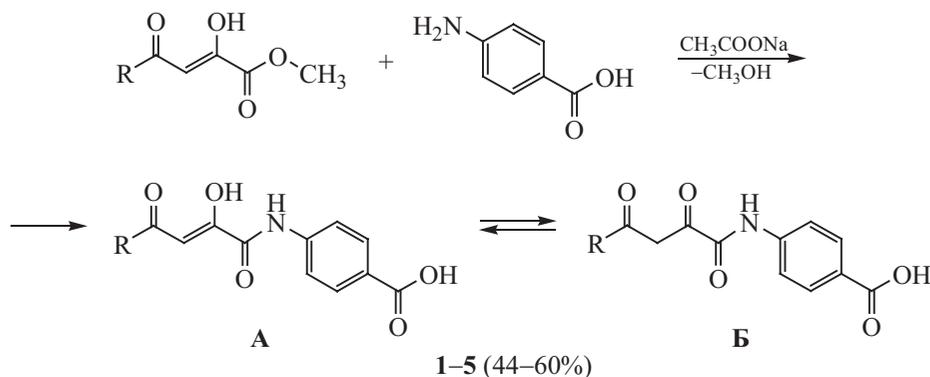
С целью получения ранее неизвестных N-арил-амидов ароилпировиноградных кислот и изучения антиоксидантной активности взаимодействием метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензойной кислотой в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии эквивалентного количества безводного ацетата натрия осуществлен синтез новых 4-{{[(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойных кислот **1–5** (схема 1).

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

В ИК спектрах соединений **1–5** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями связи N–H (3357–3340 см<sup>-1</sup>), карбоксильной и енольной гидроксильных групп (3100–3068 см<sup>-1</sup>), карбоксильной и кетонной карбонильных групп (1704–1681 и 1703–1677 см<sup>-1</sup> соответственно), амидной группы N–C–O (1611–1603 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **1–5**, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют синглеты протонов енольной группировки HC=C–O (7.14–7.30 м. д.), группы CONH (10.80–10.89 м. д.) и карбоксильной группы (12.72–13.01 м. д.) в виде уширенного синглета. Сигналы протонов других групп наблюдаются в ожидаемых областях. По

Схема 1.



данным ЯМР  $^1\text{H}$ , соединения **1–5** существуют в двух таутомерных формах **A** и **B**, так как в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует сигнал низкой интенсивности при 4.58–4.76 м. д., который обусловлен наличием  $\beta$ -метиленовой группы дикетонной формы. Исходя из соотношения значений интегральной интенсивности сигналов  $\beta$ -метиленовой группы и протона в группе  $\text{O}=\text{C}=\text{CH}$ , в полученных соединениях преобладает енольная форма **A** (65–78%), которая, по данным ЯМР, существует в *Z*-форме, а на кетонную форму **B** приходится (22–35%). Отсутствие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала протона енольной гидроксильной группы, по-видимому, объясняется его значительным уширением в результате обменных процессов, что наблюдается и для других производных ароилпировиноградных кислот [16, 17].

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  соединений **1–5** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода четырех карбонильных групп:  $\text{CONH}$  (158.81–160.38 м. д.),  $\text{COOH}$  (166.67–166.69 м. д.),  $\text{O}=\text{C}=\text{CH}$  (177.20–181.48 м. д.),  $\text{C}=\text{O}$  (185.14–193.37 м. д.).

Все полученные соединения **1–5** в реакции со спиртовым раствором железа(III) хлорида дают вишнево-красное окрашивание, что подтверждает наличие енольной гидроксильной группы в их структуре.

Добавление ацетата натрия в реакционную смесь, как показано ранее, способствует образованию амидов **1–5**. По-видимому, это объясняется тем, что ацетат натрия вступает в обменное взаимодействие с исходным эфиром ароилпировиноградной кислоты, образуя натрийпроизводное, в котором происходит дезактивация карбонильной группы в  $\alpha$ -положении и, следовательно, становится возможной атака сложноэфирного карбонильного фрагмента первичной аминогруппой 4-аминобензойной кислоты (схема 2) [17, 18].

В продолжение изучения реакции метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-амино-

бензойной кислотой установлено, что направление реакции зависит от условий проведения. Так, при кипячении вышеуказанных реагентов в смеси уксусная кислота–этанол в соотношении 1:1 в течение 10 мин без добавления безводного ацетата натрия образуются 4- $\{[(2Z)$ -4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино $\}$ бензойные кислоты **6–10** (схема 3). Реакция протекает по механизму, описанному ранее [19, 20]. На первой стадии ароматическая аминогруппа *para*-аминобензойной кислоты присоединяется по двойной связи  $\alpha$ -карбонильной группы исходного метилового эфира ароилпировиноградной кислоты с образованием промежуточного соединения **B** (карбиноламина), дегидратация которого приводит к соединениям **6–10** (схема 3).

Синтезированные соединения **6–10** представляют собой ярко-желтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в этаноле, изопропанол, диоксане, уксусной кислоте, ацетоне, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **6–10** наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями связи  $\text{N}=\text{N}$  ( $3457\text{--}3376\text{ см}^{-1}$ ), карбоксильной  $\text{OH}$ -группы ( $3086\text{--}3050\text{ см}^{-1}$ ), сложноэфирной и карбоксильной карбонильных групп ( $1737\text{--}1723$  и  $1682\text{--}1677\text{ см}^{-1}$  соответственно), кетонной карбонильной группы ( $1626\text{--}1610\text{ см}^{-1}$ ).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **6–10**, кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп, присутствуют синглеты трех метоксильных протонов (3.78–3.86 м. д.), метилденового протона (6.61–6.69 м. д.), протонов аминогрупп  $\text{NH}_{E\text{-форма}}$  (9.85–10.24 м. д.) и  $\text{NH}_{Z\text{-форма}}$  (11.71–11.79 м. д.), уширенный синглет протона карбоксильной группы (12.70–12.80 м. д.). По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , соединения **6–10** существуют в виде *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием *Z*-формы. Исходя из соотношения значений интегральных интенсивностей сигналов протона группы  $\text{NH}$ , а также сигналов

Схема 2.

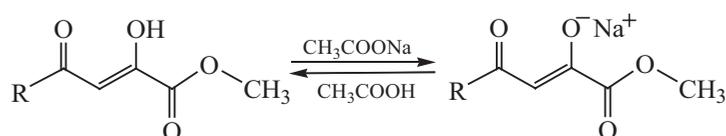
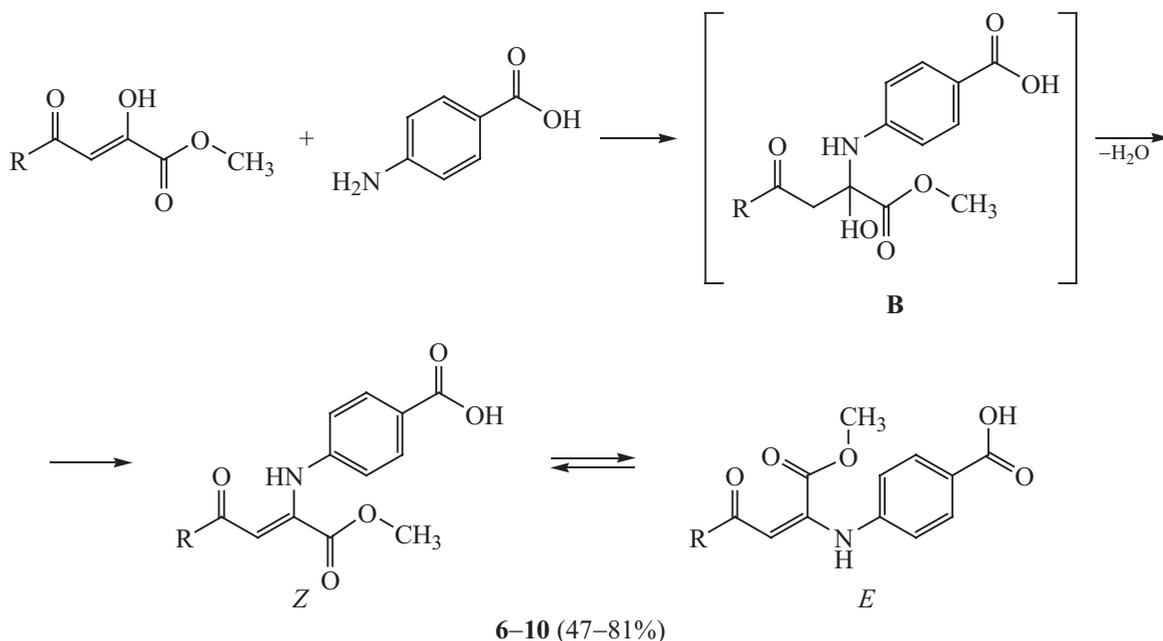


Схема 3.



R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (8), 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (9), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10).

метиленового протона и метоксильных протонов, на *Z*-форму приходится ~65–82%, на *E*-форму – ~18–35%.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **6–10** наблюдаются сигналы химических сдвигов ядер атомов углерода метоксигруппы (52.48–53.23 м. д.), метиленовой группы (94.45–98.85 м. д.), сложноэфирной группы (163.84–165.95 м. д.), карбоксильной группы (166.60–166.69 м. д.) и кетонной карбонильной группы (184.62–187.62 м. д.).

Все синтезированные соединения **6–10** не дают характерного вишнево-красного окрашивания со спиртовым раствором железа(III) хлорида, что наряду со спектральными данными подтверждает указанную структуру.

С целью прогнозирования антиоксидантной активности соединений **1–10** провели *in silico* прогноз данного вида активности посредством программы PASS online (версия 2.0). При изучении антиоксидантной активности оценивали вероятность наличия (*p<sub>a</sub>*) ее проявления, и рассматривали от значений *p<sub>a</sub>* > 0.7. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Вероятность наличия антиоксидантной активности у соединений **1–10** незначительна и находится в интервале от 13.1 до 23.0%. Однако обнаружено ингибирующее влияние на ферменты антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза), что говорит о прооксидантном действии. Согласно полученным результатам в программе PASS online, с вероятностью от 51 до 84% мишенью для данных соединений является супероксиддисмутаза.

Антиоксидантную активность соединений **1–10** определяли методом окислительного стресса с использованием биосенсора *E. coli* штамм «Эколюм». Значение флуоресценции демонстрирует состояние клеток *E. coli*. При окислительном стрессе под действием сублетальной концентрации водорода пероксида угнетается процесс синтеза флуоресцентного белка с целью адаптации. Следовательно, низкая флуоресцентная активность говорит о повреждении клеток. Значения ИФА обозначают степень угнетения активности биосенсора, соответственно, они находятся в прямой зависимости от токсичности вещества и в обратной – от анти-

**Таблица 1.** Данные прогнозирования антиоксидантной активности ( $p_a$ ) соединений **1–10** с помощью сервиса PASS online.

Соединение	Вероятность наличия антиоксидантной активности	Ингибитор супероксиддисмутазы	Ингибитор глутатионпероксидазы
<b>1</b>	–	0.541	0.255
<b>2</b>	0.138	0.510	0.230
<b>3</b>	0.160	0.604	0.208
<b>4</b>	0.131	0.695	0.191
<b>5</b>	–	0.840	0.334
<b>6</b>	0.197	0.515	0.276
<b>7</b>	0.205	0.564	0.256
<b>8</b>	0.230	0.663	0.232
<b>9</b>	0.195	0.700	0.207
<b>10</b>	0.174	0.822	0.358

**Таблица 2.** Антиоксидантная активность соединений **1–10**.

Соединение	R	ИФА, %
<b>1</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.73±0.69 <sup>a</sup>
<b>2</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20.81±1.60 <sup>a</sup>
<b>3</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	21.23±1.40 <sup>a</sup>
<b>4</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9.42±1.25 <sup>a</sup>
<b>5</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.70±0.52
<b>6</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64.79±2.66 <sup>a</sup>
<b>7</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71.57±0.91 <sup>a</sup>
<b>8</b>	3,4-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	71.22±0.44 <sup>a</sup>
<b>9</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53.87±1.87 <sup>a</sup>
<b>10</b>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60.75±0.27 <sup>a</sup>
Тролокс	–	–0.04±0.02

<sup>a</sup>  $p < 0.05$  по отношению к эталону сравнения (тролокс).

оксидантной активности. Результаты испытаний представлены в табл. 2.

По данным фармакологического скрининга установлено, что все исследованные соединения **1–10** являются прооксидантами. Программа PASS online позволила предположить мишень действия для объектов исследования.

Обнаружено, что выраженные прооксидантные свойства в отношении биосенсора *E. coli* штамм «Эколюм» обнаружены у соединений **6–10**, что может говорить не только о стимуляции процесса окислительного стресса, но и о прямом цитотоксическом действии.

В рамках скрининга выявлено, что в ряду соединений **1–10** переход от N-замещенных амидов **1–5** к енаминоэфирам ароилпировиноградных кислот **6–10** увеличил прооксидантную активность. Присутствие в арильном остатке метоксигрупп приводит к значительному увеличению прооксидантной активности.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан препаративный способ синтеза 4-[(2Z)-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойных кислот **1–5** и 4-[(2Z)-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойных кислот **6–10**, имеющих в

своей структуре несколько реакционноспособных центров, что позволяет получать на их основе различные производные. Наличие в арильном остатке метоксигрупп приводит к значительному увеличению прооксидантной активности. Представленные результаты по изучению антиоксидантной активности свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований и поиска соединений, обладающих цитотоксическим действием в ряду 4-[[*(2Z)*-4-арил-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]амино}бензойных кислот.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборе Bruker Avance III HD (400 МГц) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  записывали на приборе Bruker Avance III HD (100 МГц) в  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры снимали на Фурье-спектрометре ИнфраЛИОМ ФТ-08 (Люмэкс-маркетинг, Россия) в таблетках КВr. Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе Melting Point M-565 (Buchi Labortechnik AG, Швейцария).

**4-[[*(2Z)*-2-Гидрокси-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (1).** К 1.37 г (0.01 моль) 4-аминобензойной кислоты, растворенной при нагревании в 15 мл ледяной уксусной кислоты, добавляли раствор 2.20 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты и 0.82 г (0.01 моль) безводного ацетата натрия в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 20 мин. Выпавший при охлаждении осадок обрабатывали этанолом, отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Выход 1.59 г (49%), т. пл. 230–231°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3348 (NH), 3100 (OH), 1704 ( $\text{COOH}$ ), 1677 ( $\text{C=O}$ ), 1606 (N–C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.62 с (2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 7.19 с (1H, O–C=CH), 7.39–7.99 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.84 с (1H, CONH), 12.73 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.14, 94.08, 119.74, 119.95, 126.50, 127.55, 128.50, 129.29, 129.69, 130.07, 130.50, 141.56, 144.60, 160.22, 166.69, 179.17, 185.14. Найдено, %: C 66.58; H 4.58; N 4.40.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 66.46; H 4.65; N 4.31.

Соединения **2–5** получали аналогично.

**4-[[*(2Z)*-2-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (2).** Выход 2.05 г (60%), т. пл. 222–223°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3340 (NH), 3080 (OH), 1686 ( $\text{COOH}$ ,  $\text{C=O}$ ), 1606 (N–C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.59 с (2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 7.16 с (1H, O–C=CH), 7.11–8.09 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.81 с (1H, CONH), 12.73 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.62, 93.76, 114.54, 119.73, 119.93, 125.61, 126.45, 129.97, 130.06, 141.60, 160.32, 163.99, 166.68, 177.76, 185.48. Найдено, %: C 63.44; H 4.37; N 4.18.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: C 63.34; H 4.43; N 4.10.

**4-[[*(2Z)*-2-Гидрокси-4-(3,4-диметоксифенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (3).** Выход 1.89 г (51%), т. пл. 221–223°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3356 (NH), 3078 (OH), 1703 ( $\text{COOH}$ ,  $\text{C=O}$ ), 1603 (N–C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.87 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.62 с (2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 7.20 с (1H, O–C=CH), 7.13–7.96 м (7H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.81 с (1H, CONH), 12.72 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.65, 55.82, 94.10, 109.96, 111.52, 119.73, 119.91, 122.52, 125.80, 126.46, 130.07, 141.62, 148.92, 154.01, 160.36, 166.69, 177.20, 185.97. Найдено, %: C 61.58; H 4.68; N 3.86.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_7$ . Вычислено, %: C 61.45; H 4.61; N 3.77.

**4-[[*(2Z)*-2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-этоксифенил)-бут-2-еноил]амино}бензойная кислота (4).** Выход 1.67 г (47%), т. пл. 222–223°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3351 (NH), 3068 (OH), 1681 ( $\text{COOH}$ ,  $\text{C=O}$ ), 1606 (N–C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.36 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.15 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  7.0 Гц), 4.58 с (2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 7.14 с (1H, O–C=CH), 7.08–8.06 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.80 с (1H, CONH), 13.01 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.32, 63.69, 93.66, 114.88, 119.51, 119.90, 125.52, 126.44, 129.97, 130.07, 141.61, 160.38, 163.26, 166.69, 177.64, 185.47. Найдено, %: C 64.11; H 4.76; N 4.03.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ . Вычислено, %: C 64.22; H 4.82; N 3.94.

**4-[[*(2Z)*-2-Гидрокси-4-(3-нитрофенил)-4-оксобут-2-еноил]амино}бензойная кислота (5).** Выход 1.57 г (44%), т. пл. 252–253°C (1,4-диоксан : ацетон (1:4)). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3357 (NH), 3079 (OH), 1691 ( $\text{COOH}$ ,  $\text{C=O}$ ), 1611 (N–C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.76 с (2H,  $\text{COCH}_2\text{CO}$ ), 7.30 с (1H, O–C=CH), 7.84–8.71 м (8H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10.89 с (1H, CONH), 12.72 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $\delta$ , м. д.: 95.43, 119.79, 119.99, 121.74, 122.73, 126.51, 126.59, 127.56,

127.80, 130.08, 130.61, 130.79, 133.47, 134.56. 134.56, 134.84, 141.33, 141.46, 148.11, 148.22, 158.81, 159.92, 166.67, 180.27, 181.48, 193.04, 193.37. Найдено, %: С 57.19; Н 3.46; N 7.95.  $C_{17}H_{12}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 57.31; Н 3.39; N 7.86.

**4-{{(2Z)-4-(4-Метилфенил)-1-метокси-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (6).** К 1.37 г (0.01 моль) 4-аминобензойной кислоты, растворенной при нагревании в 15 мл этанола, добавляли раствор 2.20 г (0.01 моль) метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 10 мин. Выпавший при охлаждении осадок обрабатывали этанолом, отфильтровали и перекристаллизовали из этанола. Выход 2.14 г (63%), т. пл. 225–226°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3397 (NH), 3070 (COOH), 1731 (COOCH<sub>3</sub>), 1678 (COOH), 1610 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 2.36, 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.78, 3.83 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.61, 6.64 с (1H, N=C=CH), 7.10–7.97 м (8H, CH<sub>Ar</sub>), 9.92 с (0.25H, NH<sub>E-форма</sub>), 11.73 с (0.75H, NH<sub>Z-форма</sub>), 12.73 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H},  $\delta_C$ , м. д.: 20.94, 21.00, 52.51, 53.08, 95.72, 98.61, 119.73, 119.96, 125.73, 126.05, 127.51, 127.53, 129.01, 129.29, 130.54, 130.86, 135.27, 135.79, 142.21, 143.07, 143.28, 143.33, 146.95, 148.16, 164.15, 165.78, 166.60, 186.55, 189.90. Найдено, %: С 67.13; Н 5.12; N 4.05.  $C_{19}H_{17}NO_5$ . Вычислено, %: С 67.25; Н 5.05; N 4.13.

Соединения 7–10 получали аналогично.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(4-метоксифенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (7).** Выход 2.17 г (61%), т. пл. 185–186°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3381 (NH), 3050 (COOH), 1723 (COOCH<sub>3</sub>), 1677 (COOH), 1621 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.78, 3.81 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.61, 6.67 с (1H, N=C=CH), 6.98–8.00 м (8H, CH<sub>Ar</sub>), 9.87 с (0.18H, NH<sub>E-форма</sub>), 11.74 с (0.82H, NH<sub>Z-форма</sub>), 12.72 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H},  $\delta_C$ , м. д.: 52.51, 53.05, 55.31, 55.42, 95.98, 98.83, 113.72, 114.01, 119.59, 119.86, 125.65, 125.93, 129.66, 129.77, 130.60, 130.91, 131.12, 143.45, 143.55, 146.55, 147.81, 162.43, 162.98, 164.28, 165.95, 166.69, 185.73, 189.10. Найдено, %: С 64.33; Н 4.75; N 3.84.  $C_{19}H_{17}NO_6$ . Вычислено, %: С 64.22; Н 4.82; N 3.94.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(3,4-диметоксифенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (8).** Выход 1.81 г (47%), т. пл. 196–197°C (1,4-ди-

оксан–ацетон, 1:10). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3376 (NH), 3086 (COOH), 1731 (COOCH<sub>3</sub>), 1678 (COOH), 1621 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.84 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.83, 3.86 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 3.79, 3.81 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.64, 6.68 с (1H, N=C=CH), 7.00–7.97 м (7H, CH<sub>Ar</sub>), 9.88 с (0.20H, NH<sub>E-форма</sub>), 11.76 с (0.80H, NH<sub>Z-форма</sub>), 12.72 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H},  $\delta_C$ , м. д.: 52.48, 53.05, 55.43, 55.53, 55.61, 55.69, 96.16, 98.74, 110.21, 110.29, 110.85, 111.07, 119.47, 119.66, 121.67, 121.97, 125.52, 125.86, 130.59, 130.68, 130.87, 131.20, 143.40, 143.54, 146.49, 147.70, 148.61, 148.77, 152.35, 152.96, 164.28, 165.87, 166.63, 185.64, 189.08. Найдено, %: С 62.19; Н 4.88; N 3.74.  $C_{20}H_{19}NO_7$ . Вычислено, %: С 62.33; Н 4.97; N 3.63.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(4-этоксифенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (9).** Выход 2.99 г (81%), т. пл. 209–210°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3399 (NH), 3050 (COOH), 1726 (COOCH<sub>3</sub>), 1678 (COOH), 1626 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.35 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, *J* 7.2 Гц), 3.78, 3.82 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.12 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, *J* 7.2 Гц), 6.61, 6.65 с (1H, N=C=CH), 6.96–7.99 м (8H, CH<sub>Ar</sub>), 9.85 с (0.23H, NH<sub>E-форма</sub>), 11.71 с (0.77H, NH<sub>Z-форма</sub>), 12.70 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H},  $\delta_C$ , м. д.: 14.37, 52.48, 53.04, 63.33, 63.48, 95.92, 98.85, 114.10, 114.39, 119.54, 119.82, 125.58, 125.86, 129.64, 129.76, 130.41, 130.56, 130.87, 130.90, 143.43, 143.51, 146.47, 147.72, 161.69, 162.27, 164.25, 165.90, 166.64, 185.65, 189.04. Найдено, %: С 65.16; Н 5.13; N 3.73.  $C_{20}H_{19}NO_6$ . Вычислено, %: С 65.03; Н 5.18; N 3.79.

**4-{{(2Z)-1-Метокси-4-(3-нитрофенил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил}амино}бензойная кислота (10).** Выход 2.89 г (78%), т. пл. 231–232°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3457 (NH), 3084 (COOH), 1737 (COOCH<sub>3</sub>), 1682 (COOH), 1610 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.80, 3.86 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 6.67, 6.69 с (1H, N=C=CH), 7.17–8.69 м (8H, CH<sub>Ar</sub>), 10.24 с (0.35H, NH<sub>E-форма</sub>), 11.79 с (0.65H, NH<sub>Z-форма</sub>), 12.80 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H},  $\delta_C$ , м. д.: 52.73, 53.23, 94.45, 97.51, 120.33, 120.56, 121.75, 121.78, 126.21, 126.43, 126.72, 130.30, 130.50, 130.54, 130.86, 133.54, 133.59, 139.11, 139.67, 142.74, 142.80, 148.00, 148.13, 148.61, 149.91, 163.84, 165.37, 166.52, 166.54, 184.62, 187.62. Найдено, %: С 58.23; Н 3.88; N 7.47.  $C_{18}H_{14}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 58.38; Н 3.81; N 7.56.

Антиоксидантную активность соединений 1–10 определяли методом окислительного стресса

с использованием биосенсора *E. coli* штамм «Эколюм». Индукция окислительного стресса создавалась путем добавления 3%-ного раствора пероксида водорода (сублетальная концентрация). Измерение флуоресценции проводили с применением микропланшетного ридера Synergy H1 (Biotek, США). В лунку 96-луночного темного непроницаемого планшета помещались 100 мкл питательной среды Бульон LB по Lennox (ООО «ДИА-М», Россия), 50 мкл культуры клеток биосенсора *E. coli* штамм «Эколюм», 25 мкл раствора исследуемого вещества ( $1 \cdot 10^{-3}$  мМ. соединений, растворенных в 1 мл ДМСО), либо ДМСО (контрольный раствор), а также 25 мкл 3%-ного раствора пероксида водорода. Определение флуоресценции осуществляли после экспозиции в течение 40 мин при 37°C при длине волны возбуждения 490 нм и длине волны флуоресценции 585 нм. Измерение флуоресценции осуществляли с помощью многофункционального гибридного фотометра для микропланшетов SynergyH1 (BioTek Instruments, США) [21]. Результаты статистически обработаны с вычислением критерия Фишера–Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0.05$  [22]. Для количественного анализа антиоксидантной активности рассчитывалось ингибирование флуоресцентной активности (ИФА) по формуле (1):

$$\text{ИФА} = (X_1 - X_2) / X_1 \times 100\%, \quad (1)$$

где  $X_1$  – флуоресценция лунки контрольного раствора, содержащего ДМСО;  $X_2$  – флуоресценция лунки с исследуемым соединением.

В качестве эталона сравнения использовали тролокс – водорастворимую форму витамина Е.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Чалков Данил Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0367-3863>

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

Зыкова Светлана Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>

Намятова Кристина Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7529-9746>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Пермской государственной фармацевтической академии (тема №720000Ф.99.1.БН62АБ05000, 2024 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Combs G.F., Jr., McClung J.P. The Vitamins. Academic Press, 2017. P. 454.
2. Basset G.J.C., Quinlivan E.P., Ravanel S., Rebeille F., Nichols B.P., Shinozaki K., Seki M., Adams-Phillips L.C., Giovannoni J.J., Gregory 3rd J.F., Andrew D.H. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. N 6. P. 1496. doi 10.1073/pnas.0308331100
3. Pierrel F., Hamelin O., Douki T., Kieffer-Jaquinod S., Muhlenhoff U., Ozeir M., Lill R., Fontecave M. // Chem. Biol. 2010. Vol. 17. N 5. P. 449. doi 10.1016/j.chembiol.2010.03.014
4. Marbois B., Xie L. X., Choi S., Hirano K., Hyman K., Clarke C.F. // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. N 36. P. 27827. doi 10.1074/jbc.M110.151894
5. Иманова С.Ф. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
6. Акберова С.И. // Изв. РАН. Сер. биол. 2002. № 4. С. 477; Akberova S.I. // Biol. Bull. Russ. Acad. Sci. 2002. Vol. 29. N 4. P. 390. doi 10.1023/A:1016871219882
7. Sawalha K. // Arch. Gen. Int. Med. 2018. Vol. 2. N 3. P. 19. doi 10.4066/2591-7951.1000052
8. Hu M.-L., Chen Y.-K., Chen L.-C., Sano M. // J. Nutr. Biochem. 1995. Vol. 6. N 9. P. 504. doi 10.1016/0955-2863(95)00082-B
9. Kluczyk A., Poppek T., Kiyota T., De Macedo P., Stefanowicz P., Lazar C., Konishi Y. // Curr. Med. Chem. 2002. Vol. 9. N 21. P. 1871. doi 10.2174/0929867023368872
10. Liang K., Smith E.R., Aoi Y., Stoltz K.L., Katagi H., Woodfin A.R., Rendleman E.J., Marshall S.A., Murray D.C., Wang L., Ozark P.A., Mishra R.K., Hashizume R., Schiltz G.E., Shilatifard A. // Cell. 2018. Vol. 175. N 3. P. 766. doi 10.1016/j.cell.2018.09.027
11. Zeng L.F., Jiang X.H., Sanchez T., Zhang H.S., Dayam R., Neamatii N., Long Y.Q. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. N 16. P. 7777. doi 10.1016/j.bmc.2008.07.008
12. Nair V., Okello M. // Molecules. 2015. Vol. 20. N 7. P. 12623. doi 10.3390/molecules200712623
13. Гейн В.Л., Назарец О.В., Романова А.В., Бобровская О.В., Махмудов Р.Р. // ЖОХ. 2022. Т. 92. Вып. 8. С. 1163; Gein V.L., Nazarets O.V., Romanova A.V., Bobrovskaya O.V.,

- Makhmudov R.R.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 8. P. 1367. doi 10.1134/S1070363222080011
14. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В., Мухомудов Р.Р., Белоногова В.Д.* // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 6. С. 914; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V., Makhmudov R.R., Belonogova V.D.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 6. P. 1095. doi 10.1134/S1070363218060087
  15. *Miles H.D.* Pat. US 6683110 B1 (2004). USA.
  16. *Андрейчиков Ю.С., Гейн В.Л., Аникина И.Н.* // ЖОрХ. 1986. Т. 22. Вып. 8. С. 1749.
  17. *Бобровская О.В.* Дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2021. 476 с.
  18. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Гейн Л.Ф.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 11. С. 1703; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Gein L.F.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. P. 1692. doi 10.1134/S1070428014110268
  19. *Козлов А.П., Варкентин Л.И., Андрейчиков Ю.С.* // ЖОрХ. 1984. Т. 20. Вып. 10. С. 2198.
  20. *Гейн В.Л., Бобровская О.В., Дмитриев М.В.* // ЖОрХ. 2017. Т. 53. Вып. 6. С. 881; *Gein V.L., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 6. P. 898. doi 10.1134/S1070428017060148
  21. *Зыкова С.С., Шустов М.В., Талисманов В.С.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. Т. 12. № S4. С. 134; *Zykova S.S., Shustov M.V., Talismanov V.S.* // Drug Development and Registration. doi 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1655
  22. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 81.

## Reaction of Aroylpyruvic Acids Methyl Esters with 4-Aminobenzoic Acid. Antioxidant Activity of the Obtained Compounds

V. L. Gein<sup>1,\*</sup>, D. V. Chalkov<sup>1</sup>, O. V. Bobrovskaya<sup>1</sup>, S. S. Zykova<sup>1</sup>, and K. V. Namyatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received July 18, 2024; revised August 24, 2024; accepted August 26, 2024

4-{{(2Z)-4-Aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl}amino}benzoic acids were synthesized by reacting methyl esters of aroylpyruvic acids with 4-aminobenzoic (*p*-aminobenzoic) acid in glacial acetic acid in the presence of anhydrous sodium acetate. 4-{{(2Z)-4-Aryl-1-methoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl}amino}benzoic acids were synthesized by reacting the above reagents in a mixture of glacial acetic acid–ethanol (1:1) without adding anhydrous sodium acetate. Structure of the obtained compounds was confirmed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR and IR spectroscopy. The antioxidant activity of the synthesized compounds was studied.

**Keywords:** methyl esters of aroylpyruvic acids, *p*-aminobenzoic acid, 4-{{(2Z)-4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoyl}amino}benzoic acids, 4-{{(2Z)-4-aryl-1-methoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl}amino}benzoic acids, antioxidant activity

# СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-(ГЕТ)АРИЛ-6-МЕТИЛ-2-ЦИАНОИМИНО-N,N-ДИЭТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ

© 2024 г. Н. А. Бузмакова<sup>1</sup>, Т. М. Замараева<sup>1,\*</sup>, Н. В. Слепова<sup>1</sup>, Ф. В. Соби́н<sup>1</sup>, М. В. Дмитриев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, 614990 Россия

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия  
\*e-mail: tanuargfa@yandex.ru

Поступило в редакцию 24 июля 2024 г.

После доработки 22 августа 2024 г.

Принято к печати 27 августа 2024 г.

Осуществлен синтез ранее неизвестных 4-(гет)арил-6-метил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов реакцией N,N-диэтил-3-оксобутанамида с (гет)арилальдегидами и N-цианогуанидином. Структура полученных соединений установлена методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, N,N-диэтил-3-оксобутанамид, (гет)арилальдегиды, N-цианогуанидин, 2-цианоиминопиримидины

DOI: 10.31857/S0044460X24050028, EDN: FKQRСВ

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в химии гетероциклических соединений проявилась отчетливая тенденция возрождения классических именных реакций на новом современном экспериментальном и теоретическом уровне. Так, развитие синтетического потенциала реакции Биджинелли, предложенной изначально для синтеза 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов из этилацетоацетата, арилальдегида и мочевины [1], в рамках которого осуществляется поиск новых активных компонентов, способных одновременно участвовать в построении пиримидинового цикла и функционализации его набором необходимых заместителей, позволило открыть новые перспективы фармакологического использования дигидропиримидин-2(1H)-онов и их S- и N-аналогов [2–5].

В процессе фармакологического скрининга гидрированных производных пиримидина и выяснения роли отдельных структурных фрагментов внимание исследователей было обращено на 5-карбамоил-

производные дигидропиримидины, проявившие антигипертензивную [6], противоопухолевую [7], противотуберкулезную [8], антибактериальную [9], анальгетическую [10–12] активность, а также на дигидропиримидиновую систему, содержащую остаток гуанидина (или N-цианогуанидина), с которым связано противоопухолевое [7], антимикотическое [13] и гипогликемическое действие [14].

С этой точки зрения, синтез ранее неизвестных производных пиримидина, содержащих амидную группу и гуанидиновый фрагмент, с целью расширения круга потенциально биологически активных соединений ряда пиримидина представляется перспективным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами была показана возможность формирования N,4-диарил-6-метил-2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов при выдерживании N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, ароматических альдегидов и N-цианогуанидина

при 120–150°C в течение 5–7 мин без растворителя и катализатора [15].

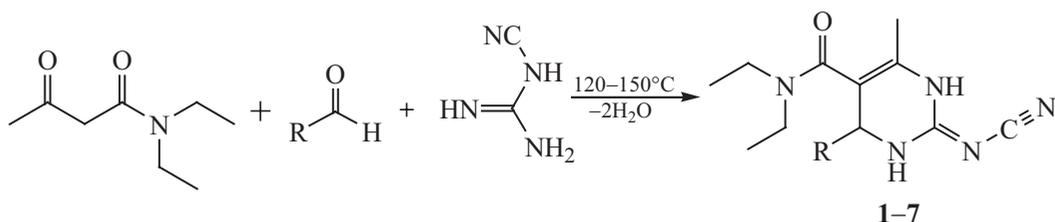
В настоящей работе в реакцию с ароматическими альдегидами и N-цианогванидином в аналогичных условиях был вовлечен N,N-диэтил-3-оксобутанамид и получены ранее неизвестные 2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидины, содержащие N,N-диэтиламидную группу в 5-положении гетероцикла (схема 1). Реакция протекала при нагревании до 120–150°C в течение 10 мин и приводила к образованию целевых соединений с выходом 26–58%.

Соединения 1–7 представляют собой желтые кристаллические вещества, практически нерастворимые в воде, растворимые в ДМСО, уксусной кислоте, этаноле.

В ИК спектрах соединений 1–7 наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями групп CON (1672–1688 см<sup>-1</sup>), связей C=C (1600–1620 см<sup>-1</sup>), C=NH (1640–1646 см<sup>-1</sup>), C≡N (2288–2290 см<sup>-1</sup>), N–H (3056–3200, 3181–3310 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений 1–7, наряду с сигналами ароматических протонов и связанных с ними групп, присутствуют мультиплеты групп (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO (0.79–0.91 м. д.) и (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO (3.21–3.52 м. д.), синглеты группы 6-CH<sub>3</sub> (1.86–2.14 м. д.), C<sup>4</sup>H (5.24–5.64 м. д.), N<sup>3</sup>H (9.10–9.73 м. д.) и N<sup>1</sup>H (9.81–11.20 м. д.).

Пространственная структура соединения 1 установлена методом РСА. Монокристаллы соединения 1 получены медленной кристаллизацией из этано-

Схема 1.



R = пиридин-3-ил (1), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (2), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3), 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (6), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7).

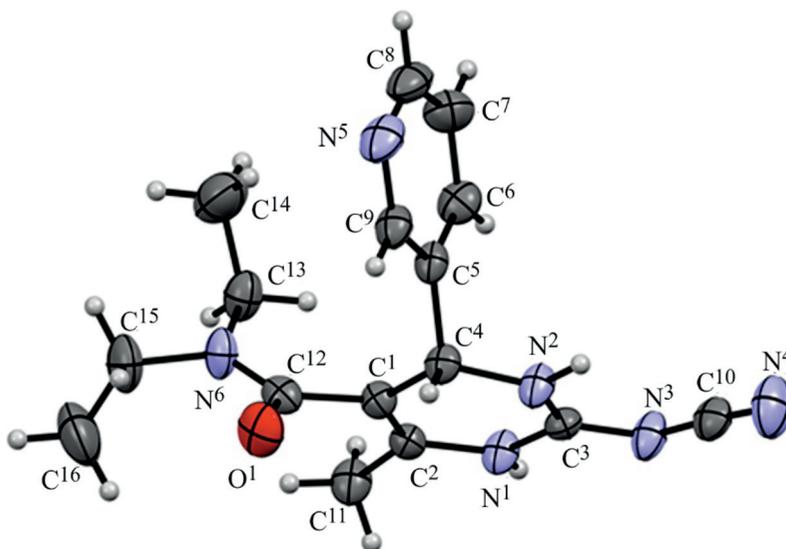


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 1 в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами с 50%-ной вероятностью.

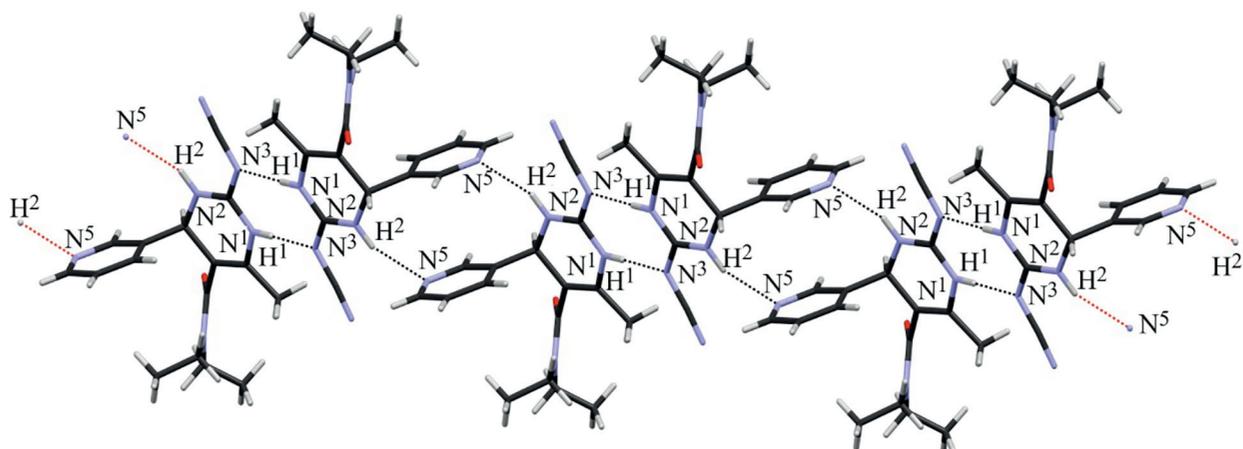


Рис. 2. Общий вид кристаллической упаковки соединения **1** (вид вдоль оси  $0a$ ).

ла. Результаты PCA согласуются с предложенной структурой (рис. 1).

Соединение **1** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии. Пиримидиновый цикл плоский (RMSD 0.018 Å). Кратная связь  $C^3=N^3$  сильно делокализована: ее длина [1.334(3) Å] оказывается больше, чем длины связей  $C^3-N^1$  и  $C^3-N^2$  [1.327(3) и 1.326(3) Å]. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепочки за счет межмолекулярных водородных связей  $N^1-H^1 \cdots N^3$  и  $N^2-H^2 \cdots N^5$  (рис. 2).

## ВЫВОДЫ

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза новых 2-цианоимино-1,2,3,4-тетрагидропиримидинов, содержащих N,N-диэтиламидную группу в 5 положении гетероцикла, на основе реакции Биджинелли между N,N-диэтил-3-оксобутанамидом, ароматическими альдегидами и N-цианогуанидином. Строение полученных соединений однозначно установлено методами ИК, ЯМР  $^1H$  спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтетических целей использовали коммерчески доступные растворители и реагенты квалификации ХЧ (Acros Organics®, Alfa Aesar®, Sigma Aldrich®).

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1H$  записаны на приборе Bruker AVANCE 400SX с частотой 400 МГц в  $DMCO-d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

**Рентгеноструктурный анализ.** Набор экспериментальных отражений для соединения **1** получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике [ $MoK_{\alpha}$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование, шаг сканирования –  $1^\circ$ ] [16]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [17]. Сингония кристалла **1** ( $C_{16}H_{20}N_6O$ ,  $M$  312.38) триклинная, пространственная группа  $P-1$ ,  $a = 6.2120(13)$  Å,  $b = 11.467(2)$  Å,  $c = 11.5827(17)$  Å,  $\alpha = 98.421(14)^\circ$ ,  $\beta = 91.947(15)^\circ$ ,  $\gamma = 100.158(17)^\circ$ ,  $V = 801.9(3)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.294$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.086$  мм<sup>-1</sup>. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [16] и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [17] с графическим интерфейсом OLEX2 [18]. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных атомов водорода использована модель наездника. Кристалл уточнен с использованием файла данных с интенсивностями отражений формата HKLF 5

как двойник с двумя компонентами. Окончательные параметры уточнения:  $R_1 = 0.0570$  [для 3297 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.1628$  (для всех 5699 независимых отражений),  $S = 0.916$ , соотношение компонент двойникования 0.7484(12):0.2516(12). Результаты PCA зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 2247838.

**6-Метил-4-(пиридин-3-ил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (1).** Смесь 1.6 мл (0.01 моль) N,N-диэтилацетоацетамида, 0.9 мл (0.01 моль) пиридин-3-карбальдегида и 0.85 г (0.01 моль) N-цианогуанидина выдерживали при 120–150°C в течение 10 мин. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.99 г (32%), т. пл. 253–254°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620 (C=C), 1688 (CON), 2288 (C≡N), 1646 [NH–C(=N)–NH], 3182, 3297 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.84 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 1.99 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.39 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 5.28 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.52 м (4H, пиридин-3-ил), 9.56 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 10.26 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 61.31; H 6.38; N 26.74. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, %: C 61.52; H 6.45; N 26.90.

Соединения 2–7 получали аналогично.

**6-Метил-4-фенил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (2).** В реакции использовали бензальдегид. Выход 0.81 г (26%), т. пл. 192–194°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600 (C=C), 1672 (CON), 2289 (C≡N), 1640 [NH–C(=N)–NH], 3076, 3184 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.79 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 1.87 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.24 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 5.24 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.35 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.52 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 10.21 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 65.81; H 6.87; N 22.76. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 65.57; H 6.80; N 22.49.

**6-Метил-4-(4-хлорфенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (3).** В реакции использовали 4-хлорбензальдегид. Выход 1.45 г (42%), т. пл. 202–203°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1618 (C=C), 1680 (CON), 2288 (C≡N), 1644 [NH–C(=N)–NH], 3112, 3210 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.86 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 2.09 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.41 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 5.44 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.25 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.42 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 9.64 уш. с

(1H, N<sup>3</sup>H), 11.20 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 59.32; H 5.74; N 20.04. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 59.04; H 5.83; N 20.25.

**6-Метил-4-(3-метоксифенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (4).** В реакции использовали 3-анизальдегид. Выход 1.33 г (39%), т. пл. 206–208°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1610 (C=C), 1682 (CON), 2288 (C≡N), 1641 [NH–C(=N)–NH], 3056, 3174 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.80 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 1.86 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.21 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 3.67 с (3H, 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.25 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.84 т (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 6.90 с (1H, ArH), 6.96 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 7.34 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 9.10 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 9.81 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 63.10; H 6.71; N 20.74. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.32; H 6.79; N 20.51.

**4-Метил-6-(3-нитрофенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (5).** В реакции использовали 3-нитробензальдегид. Выход 1.57 г (44%), т. пл. 218–220°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1616 (C=C), 1680 (CON), 2289 (C≡N), 1642 [NH–C(=N)–NH], 3152, 3286 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.82 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 1.89 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.26 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 5.34 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.70 т (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 6.68 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 8.05 с (1H, ArH), 8.12 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 9.68 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 10.86 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 57.07; H 5.73; N 23.38. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 57.29; H 5.66; N 23.58.

**6-Метил-4-(4-метоксифенил)-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (6).** В реакции использовали анисовый альдегид. Выход 1.47 г (43%), т. пл. 224–226°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1612 (C=C), 1684 (CON), 2288 (C≡N), 1640 [NH–C(=N)–NH], 3084, 3181 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.84 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 1.92 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.26 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 3.75 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.40 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.80 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 7.32 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 9.43 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 9.92 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 63.52; H 6.86; N 20.28. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 63.32; H 6.79; N 20.51.

**4-(4-Бромфенил)-6-метил-2-цианоимино-N,N-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (7).** В реакции использовали 4-бромбен-

зальдегид. Выход 2.26 г (58%), т. пл. 245–247°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1620 (C=C), 1688 (CON), 2290 (C≡N), 1644 [NH–C(=N)–NH], 3200, 3310 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.91 м [6H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 2.14 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.52 м [4H, (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCO], 5.64 уш. с (1H, C<sup>4</sup>H), 7.27 д (2H, ArH,  $J$  8.4 Гц), 7.53 д (2H, ArH,  $J$  8.7 Гц), 9.73 уш. с (1H, N<sup>3</sup>H), 11.15 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H). Найдено, %: C 52.06; H 5.26; N 18.19. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 52.32; H 5.17; N 17.94.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бузмакова Надежда Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-0438>

Замараева Татьяна Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9932-9628>

Слепова Надежда Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-3715>

Собин Федор Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8416-6934>

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Biginelli P.* // Gazz. Chim. Ital. 1893. 23. P. 360.
2. *Kappe C.O.* // Tetrahedron 1993. 49. P. 6937. doi 10.1016/S0040-4020(01)87971-0
3. *Kappe C.O.* // Eur. J. Med. Chem. 2000. 35. P. 1043. doi 10.1016/s0223-5234(00)01189-2
4. *Wan J.-P., Liu Y.* // Synthesis. 2010. P. 3943. doi 10.1055/s-0030-1258290
5. *Nagarajiah H., Mukhopadhyay A., Moorthy J.N.* // Tetrahedron Lett. 2016. 57. P. 5135. doi 10.1016/j.tetlet.2016.09.047
6. *Marvaniya H.M., Parikh P.K., Sen D.J.* // J. Appl. Pharm. Sci. 2011. Vol. 1. N 5. P. 109.
7. *Kumar B.R.P., Sankar G., Baig R.B.N.* // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4192. doi 10.1016/j.ejmech.2009.05.014
8. *Yadlapalli R.K., Chourasia O.P., Vemuri K., Sritharan M., Perali R.S.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. P. 2708. doi 10.1016/j.bmcl.2012.02.101
9. *Zalavadiya P.D., Ghetiya R.M., Dodiya B.L., Vekariya P.B., Joshi H.S.* // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. P. 973. doi 10.1002/jhet.728
10. *Ге́йн В.Л., Замараева Т.М., Бузмакова Н.А., Сыропятов Б.Я., Аликина Н.В.* // Хим.-фарм. ж. 2016. Т. 50. № 4. С. 19; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Buzmakova N.A., Syropyatov B.Y., Alikina N.V.* // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. N 4. P. 226. doi 10.1007/s11094-016-1427-9
11. *Бузмакова Н.А., Рудакова И.П., Замараева Т.М.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. 11. С. 38. doi 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-38-42
12. *Бузмакова Н.А., Андрюков К.В., Замараева Т.М., Рудакова И.П., Подчерзцева К.В., Гоман А.С., Авдеева Е.В., Слепова Н.В., Дозморова Н.В.* // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2023. 12. С. 13. doi 10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1600
13. *Kreutzberger A., Sellheim M.* // J. Heterocycl. Chem. 1985. Vol. 22. P. 721. doi 10.1002/jhet.5570220321
14. *Kosabayama A., Konno T., Higashi K., Ishikawa F.* // Chem. Pharm. Bull. 1979. Vol. 27. P. 841. doi 10.1248/cpb.27.841.
15. *Ге́йн В.Л., Замараева Т.М., Дмитриев М.В.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. Вып. 2. С. 336; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Dmitriev M.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 2. P. 350. doi 10.1134/S1070363217020335
16. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33, release 27-03-2014.
17. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
18. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370

# Synthesis and Structure of 4-(Het)Aryl-6-methyl-2-cyanoimino-*N,N*-diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides

N. A. Buzmakova<sup>1</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>1,\*</sup>, N. V. Slepova<sup>1</sup>, F. V. Sobin<sup>1</sup>, and M. V. Dmitriev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: tanyapgfa@yandex.ru

Received July 24, 2024; received August 22, 2024; accepted August 27, 2024

A series of previously unknown 4-(het)aryl-6-methyl-2-cyanoimino-*N,N*-diethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides was synthesized by the reaction of *N,N*-diethyl-3-oxobutanamide with (het)arylaldehydes and *N*-cyanoguanidine. The structure of the obtained compounds was established by IR, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis.

**Keywords:** Biginelli reaction, *N,N*-diethyl-3-oxobutanamide, (het)arylaldehydes, *N*-cyanoguanidine, 2-cyanoiminopyrimidines

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ОКСО-1,4,5,6,7,8- ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

© 2024 г. Н. В. Носова<sup>1</sup>, М. О. Старовойтова<sup>1</sup>, Р. Р. Махмудов<sup>2,3</sup>, В. В. Новикова<sup>1</sup>,  
М. В. Дмитриев<sup>2</sup>, В. Л. Гейн<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Пермь, 614990 Россия

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

<sup>3</sup> Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,  
Пермь, 614045 Россия  
\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Поступило в редакцию 24 июля 2024 г.

После доработки 22 августа 2024 г.

Принято к печати 28 августа 2024 г.

Четырехкомпонентной реакцией амида ацетоуксусной кислоты с димедоном, ароматическим альдегидом и ацетатом аммония в отсутствие растворителя получены новые замещенные 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамиды. Изучена антибактериальная и антиноцицептивная активность синтезированных соединений. Строение полученных веществ установлено на основании данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** гексагидрохинолины, ацетоацетамид, димедон, антиноцицептивная активность, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X24050032, EDN: FKOJMN

## ВВЕДЕНИЕ

Хинолин и его гидрированные производные вызывают интерес у исследователей как с теоретической, так и с практической точки зрения. Хинолиновый фрагмент присутствует во многих природных биологически активных веществах, включая хинин (алкалоид коры хинного дерева *Cinchona*) и эхинопсин (алкалоид мордовника *Fructus Echinopsis*) [1], а также в синтетических лекарственных средствах, обладающих противомаларийным (хлорохин, гидроксихлорохин) и выраженным антибактериальным действием (нитроксилин, оксолиновая кислота) [2]. Среди производных хинолина, содержащих в положении 3 амидную группу, обнаружены ингибиторы CSF-1R рецепторов [3] и вещества, обладающие противовирусным эффектом

[4]. Производные гексагидрохинолина не так широко представлены в природе, однако среди ранее синтезированных замещенных 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинов обнаружены соединения, проявляющие противомаларийную [5], противоопухолевую [6–8], гипогликемическую [9] и антигипертензивную [10] активность. Авторами патента [11] производные 4-фенил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолина предложены в качестве лекарственного средства для лечения бесплодия.

Одним из методов получения замещенных 1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинов является реакция Ганча: циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений с альдегидом и аммиаком. Так, ранее реакцией эфиров и замещенных амидов ацетоуксусной кислоты с циклическими 1,3-дикетонами,

ароматическими альдегидами и ацетатом аммония были получены 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолины, функционализированные в положении 3 сложноэфирной или замещенной амидной группой [12–14]. Однако поведение N-незамещенного ацетоацетамида в данной реакции исследовано не было.

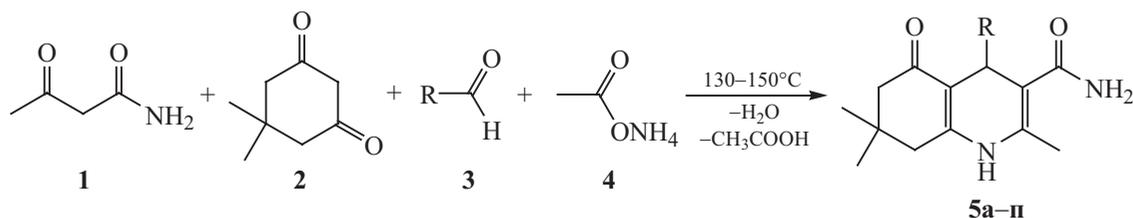
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучено взаимодействие амида ацетоуксусной кислоты **1** с димедоном **2**, ароматическими (гетероциклическими) альдегидами **3** и ацетатом аммония **4** в отсутствие растворителя. Проведенные исследования показали, что циклоконденсация успешно протекает при сплавлении реагентов с образованием замещенных 4-арил(гетарил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5а–п** (схема 1). Следует отметить, что реакция приводит к высоким выходам при наличии в ароматическом альдегиде электрооакторного заместителя. Стерического эффекта в случае замес-

тителя в *орто*-положении арилкарбальдегида не наблюдается. Выходы в случае *орто*-замещенных альдегидов не уступают, а в ряде случаев и превышают таковые для *пара*-замещенных.

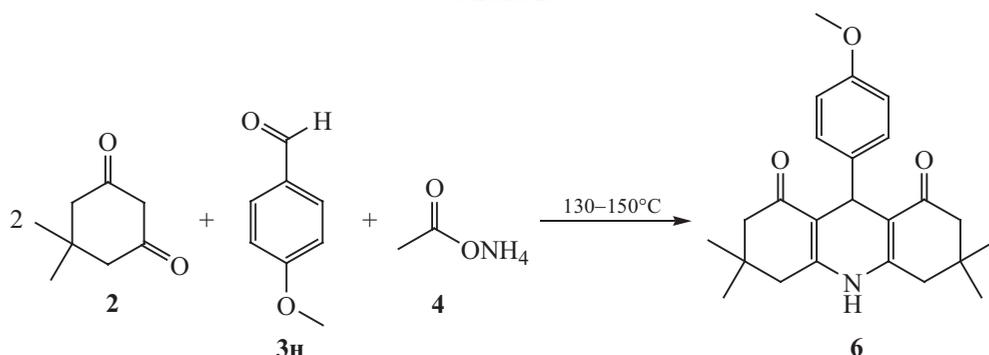
Известно, что без участия амида в аналогичных условиях конденсация протекает с образованием замещенных акридинов [15, 16]. Примеси акридина были замечены нами в конечных продуктах при использовании ацетоацетамида в эквимольном соотношении с остальными реагентами. Однако 10%-ный избыток амида позволил полностью избавиться от наличия примесного продукта еще на стадии выделения 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов, предшествующей очистке. Для подтверждения характера примесных продуктов взаимодействием димедона с *n*-метоксибензальдегидом и ацетатом аммония, взятых в соотношении 2:1:1, в аналогичных условиях получен 3,3,6,6-тетраметил-9-(4-метоксифенил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2*H*,5*H*)-дион **6** (схема 2).

Схема 1.



R = Ph (**5а**), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5б**), 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5в**), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5г**), 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5д**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5е**), 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5ж**), 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5з**), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5и**), 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5к**), 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5л**), 4-*i*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5м**), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5н**), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (**5о**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5п**).

Схема 2.



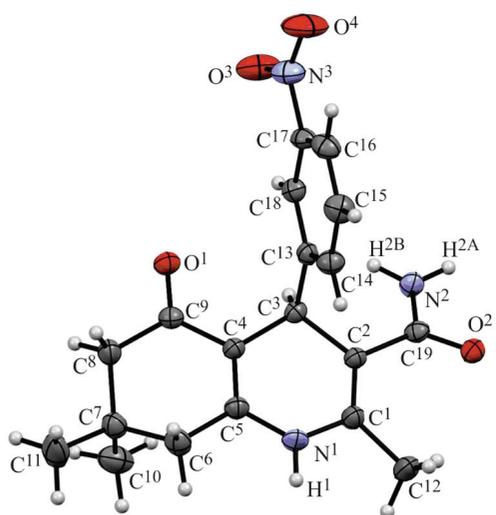


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **5z** в кристалле в представлении тепловыми эллипсоидами с 30%-ной вероятностью.

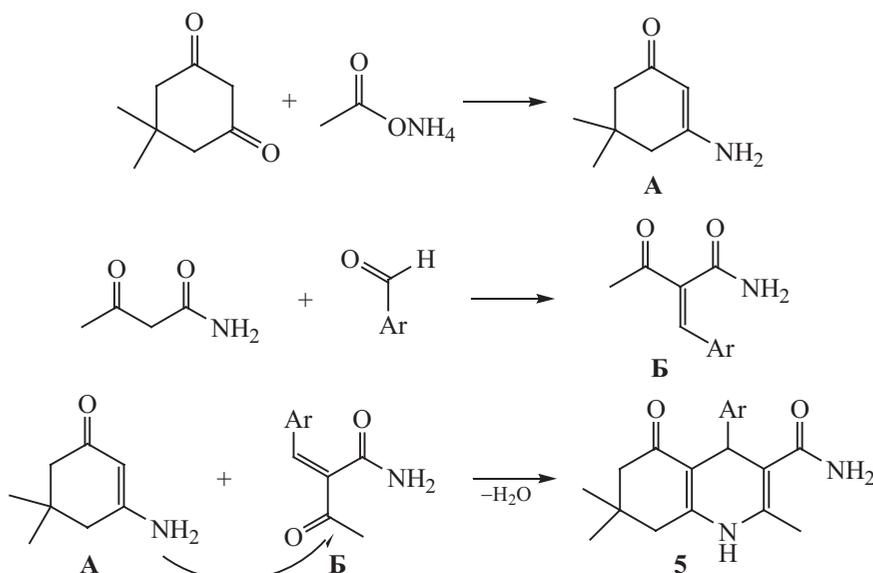
Соединения **5a–п** представляют собой белые, светло-желтые или бледно-зеленые кристаллические вещества, растворимые в ДМСО, ДМФА, ацетоне, ацетонитриле, при нагревании в спиртах, нерастворимые в воде.

В ИК спектрах соединений **5a–п** имеются интенсивные полосы поглощения карбонильной

группы амидного фрагмента (1628–1641  $\text{см}^{-1}$ ), кетонной карбонильной группы, сопряженной с двойной связью цикла (1664–1678  $\text{см}^{-1}$ ), NH группы гетероцикла (3410–3497  $\text{см}^{-1}$ ) и амидного фрагмента (3189–3340  $\text{см}^{-1}$ ). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a–п** наблюдается уширенный синглет двух протонов незамещенной амидной группы (6.64–6.94 м. д.), а также синглет NH протона гексагидрохинолинового цикла (8.43–8.63 м. д.), подтверждающие данную структуру. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **5a–п** присутствуют сигналы атомов углерода карбонильной группы гетероцикла (193.59–194.08 м. д.) и атома углерода амидной группы (170.06–170.57 м. д.).

Для установления пространственного строения проведено рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **5z** (рис. 1). Соединение **5z** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе триклинной сингонии в виде рацемата. Кристаллографически независимая часть элементарной ячейки состоит из двух молекул с противоположной конфигурацией хирального центра и одной молекулы этанола (на рисунке изображена только одна молекула **5z**). В кристалле молекулы связаны в трехмерную сеть за счет межмолекулярных водородных связей N–H $\cdots$ O и O–H $\cdots$ O.

Схема 3.



**Таблица 1.** Антиноцицептивная активность соединений **5б–г, е, и, м–п** в дозах 50 мг/кг.

Соединение	Время оборонительного рефлекса на пике действия <sup>а</sup> , с
<b>5б</b>	20.08±1.10
<b>5в</b>	20.88±0.44
<b>5г</b>	20.58±1.12
<b>5е</b>	22.00±1.30
<b>5и</b>	21.67±0.68
<b>5м</b>	23.33±0.75
<b>5н</b>	21.33±0.97
<b>5о</b>	24.92±0.46
<b>5п</b>	21.33±1.17
Метамизол натрия <sup>б</sup>	16.60±3.40 ( $p < 0.1$ )
Контроль <sup>в</sup>	10.50±0.18

<sup>а</sup> Достоверность различий по сравнению с контролем  $p < 0.05$ .

<sup>б</sup> В дозе 93 мг/кг (ЕД50).

<sup>в</sup> 2%-ный крахмальный раствор.

Соединение **6** представляет собой светло-оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в ДМСО, ДМФА, ацетоне, труднорастворимое в спиртах и нерастворимое в воде. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H гексагидроакридина **6** присутствуют два синглета 12 протонов 4 метильных групп и 4 дублета 8 протонов

4 метиленовых групп фрагмента димедона, сигнал NH протона гетероцикла сдвинут в более слабое поле (9.17 м. д.).

Вероятный механизм образования 4-арил(гетарил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5а–п** показан на схеме 3. Предположительно, димедон взаимодействует с аммиаком с образованием промежуточного интермедиата **А**. В результате конденсации ацетоацетамида с ароматическим альдегидом образуется промежуточный непредельный продукт **Б**. Дальнейшая циклизация полученных интермедиатов **А** и **Б** приводит к образованию гексагидрохинолин-3-карбоксамидов **5а–п**.

Полученные соединения **5б–г, е, и, м–п** подвергнуты биологическому скринингу на антиноцицептивную активность. Статистически обработанные результаты представлены в табл. 1. Как видно из полученных данных, все исследованные соединения проявляют выраженное антиноцицептивное действие. Наибольший антиноцицептивный эффект оказывает соединение **5о**, достоверно превышая таковой для препарата сравнения метамизола натрия.

Соединения **5б–е, и, м–п** и **6** исследовались на проявление антимикробной активности к штаммам представителя грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922 и грамположительных –

**Таблица 2.** Антимикробная активность соединений **5б–е, и, м–п** и **6**.

Соединение	МПК, мкг/мл		
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 6538-P	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25922	<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653
<b>5а</b>	1000	1000	>1000
<b>5б</b>	1000	1000	>1000
<b>5в</b>	1000	>1000	1000
<b>5г</b>	1000	>1000	>1000
<b>5д</b>	>1000	>1000	>1000
<b>5е</b>	1000	1000	>1000
<b>5и</b>	>1000	1000	>1000
<b>6</b>	>1000	1000	>1000
<b>5м</b>	1000	1000	>1000
<b>5н</b>	1000	>1000	>1000
<b>5о</b>	>1000	1000	>1000
<b>5п</b>	1000	1000	>1000
Фурацилин	250	125	–
Диоксидин	62.5–1000	3.9–62.5	–
Флуконазол	–	–	8–31

*Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, а также представителя низших грибов рода *Candida* – *Candida albicans* NCTC 885-653. Установлены минимальные подавляющие концентрации (МПК), которые варьируются от 1000 мкг/мл (табл. 2), что свидетельствует о низком антимикробном действии полученных соединений.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, четырехкомпонентной реакцией незамещенного амида ацетоуксусной кислоты с димедоном, ароматическими (гетероциклическими) альдегидами и ацетатом аммония в отсутствие растворителя получены замещенные 5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоксамиды, среди которых обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую (антиноцицептивную) активность.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны в вазелиновом масле на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 и ИК Фурье спектрометре Lumex InfraLUM® FT-08 (Россия) в диапазоне частот 400–4000 см<sup>-1</sup> методом нарушенного полного внутреннего отражения (приставка НПВО MIRacle Pike, США). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Shimadzu Nexera X2 LCMS-9030 с электроспрей-ионизацией. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на приборе Bruker DRX 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проведен на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Рентгеноструктурный анализ соединения **5з** выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором [MoK<sub>α</sub>-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [17]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXT [18] и уточнена полноматричным МНК по *F*<sup>2</sup> в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXS [19] с графическим интерфейсом OLEX2 [20]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп NH и NH<sub>2</sub>, уточненных независимо в изотропном приближении). Результаты PCA зарегистрированы

в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2371933).

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоксамид (5а).** К 0.011 моль (10%-ный избыток) ацетоацетамида добавляли 0.01 моль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона, 0.01 моль соответствующего ароматического альдегида и 0.01 моль ацетата аммония. Полученную смесь сплавляли на металлической бане при температуре 130–150°C в течение 5–10 мин до прекращения газовой выделения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл этанола и оставляли на 24 ч до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (1:1). Выход 37%, т. пл. 242–244°C (этанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3434 (N<sup>1</sup>H), 3246, 3210 (CONH<sub>2</sub>), 1670 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.78 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 0.94 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.89 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 15.9 Гц), 2.04 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.09 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 3.8 Гц), 2.19 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.7 Гц), 2.30 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 4.75 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.65 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.00–7.12 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.77, 19.87, 27.09, 29.58, 32.46, 38.01, 50.91, 108.71, 110.09, 126.00, 128.00, 128.15, 136.04, 147.60, 150.68, 170.49, 193.98. Найдено, %: C 73.60; H 6.14; N 9.03. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.90; H 6.29; N 8.79.

Соединения **5б–п** получали аналогично.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(4-фторфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3-карбоксамид (5б).** Выход 45%, т. пл. 270–271°C (этанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3444 (N<sup>1</sup>H), 3277, 3248 (CONH<sub>2</sub>), 1671 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.77 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 0.93 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.89 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.03 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.07 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 14.9 Гц), 2.19 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 2.30 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 4.77 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.69 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.71 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.92 т (2H, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.9 Гц), 7.13 т (2H, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 5.7 Гц), 8.49 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.75, 27.07, 29.53, 32.46, 37.37, 40.23, 50.87, 108.63, 110.02, 114.61 д (Ar, 2C, *J* 20.8 Гц), 129.65 д (Ar, 2C, *J* 7.9 Гц), 136.08, 143.73 д (Ar, *J* 2.9 Гц), 150.69, 160.89 д (Ar, C<sup>4</sup>F, *J* 239.4 Гц), 170.40, 194.02. Найдено, %: C 69.53; H 6.39; N 8.53. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F. Вычислено, %: C 69.65; H 6.11; N 8.71.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(2-фторфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5в).** Выход 49%, т. пл. 270–271°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3497 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3286, 3251 ( $\text{CONH}_2$ ), 1675 (CO), 1636 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.90 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.02 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.93 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  15.9 Гц), 2.02 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.13 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.27 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.9 Гц), 2.39 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.7 Гц), 5.03 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.78 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.96 т (1H, 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  9.1 Гц), 7.03 т (1H, 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.4 Гц), 7.10 к (1H, 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  5.3 Гц), 7.21 т (1H, 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.3 Гц), 8.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 17.57, 27.02, 29.62, 32.44, 33.05, 40.27, 50.82, 107.46, 109.81, 115.36 д (Ar,  $J$  22.6 Гц), 124.23 д (Ar,  $J$  3.1 Гц), 127.83 д (Ar,  $J$  9.0 Гц), 131.14 д (Ar,  $J$  4.9 Гц), 134.40 д (Ar,  $J$  14.3 Гц), 135.01, 151.29, 159.76 д (Ar,  $\text{C}^2\text{F}$ ,  $J$  244.6 Гц), 170.32, 193.64. Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta_\text{F}$  –117.28 м. д. Найдено, %: C 69.50; H 6.39; N 8.55.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$ . Вычислено, %: C 69.51; H 6.40; N 8.54.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5г).** Выход 57%, т. пл. 279–281°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3449 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3260, 3249 ( $\text{CONH}_2$ ), 1671 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.85 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.01 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.98 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.11 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.14 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.2 Гц), 2.26 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.9 Гц), 2.38 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 4.84 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.80 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.20 д (2H, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.24 д (2H, 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.5 Гц), 8.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 17.75, 27.11, 29.52, 32.46, 37.65, 40.23, 50.85, 108.32, 109.81, 128.08, 129.85, 130.57, 136.10, 146.49, 150.86, 170.33, 194.04. Найдено, %: C 66.30; H 6.11; N 8.12.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ . Вычислено, %: C 66.28; H 6.10; N 8.14.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(2-хлорфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5д).** Выход 54%, т. пл. 262–264°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3470 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3293, 3248 ( $\text{CONH}_2$ ), 1669 (CO), 1635 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.91 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.02 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.91 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  15.9 Гц), 1.99 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.12 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.28 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.39 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 5.17 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.76 уш. с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.85 уш. с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 7.08 т (1H, 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.19 к (2H, 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.29 д (1H, 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.5 Гц), 8.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 17.42, 27.17, 29.60, 32.38, 36.89, 50.88, 108.08, 110.47, 127.19, 127.60, 129.30, 131.79, 132.12, 134.19, 145.17, 151.32, 170.25, 193.59. Найдено, %: C 66.26; H 6.12; N 8.16.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ . Вычислено, %: C 66.28; H 6.10; N 8.14.

**4-(4-Бромфенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5е).** Выход 43%, т. пл. 278–280°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3250, 3215 ( $\text{CONH}_2$ ), 1672 (CO), 1637 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.78 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 0.94 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.90 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.30 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.07 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.1 Гц), 2.19 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.30 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 4.75 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.72 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.07 д (2H, 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.3 Гц), 7.30 д (2H, 4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  8.3 Гц), 8.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 17.74, 27.13, 29.51, 32.46, 37.75, 40.23, 50.85, 108.24, 109.77, 119.07, 130.29, 131.00, 136.07, 146.92, 150.84, 170.33, 194.01. Найдено, %: C 64.61; H 5.93; N 7.95.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ . Вычислено, %: C 64.59; H 5.95; N 7.93.

**4-(2-Бромфенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5ж).** Выход 51%, т. пл. 246–248°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3460 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3301, 3239 ( $\text{CONH}_2$ ), 1667 (CO), 1635 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.90 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.02 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.81 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  15.9 Гц), 1.98 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.11 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.28 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.7 Гц), 2.39 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.7 Гц), 5.13 с (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ), 6.75 с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.85 с (1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.99 т (1H, 2- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.23 т (2H, 2- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.1 Гц), 7.28 д (1H, 2- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.39 д (1H, 2- $\text{BrC}_6\text{H}_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 8.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 17.39, 27.23, 29.56, 32.39, 39.13, 40.36, 50.91, 101.64, 108.41, 110.91, 122.57, 127.85, 131.87, 132.58, 133.76, 147.05, 151.23, 170.19, 193.59. Найдено, %: C 64.57; H 5.96; N 7.91.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ . Вычислено, %: C 64.59; H 5.95; N 7.93.

**2,7,7-Триметил-4-(3-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5з).** Выход 46%, т. пл. 242–244°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3410 ( $\text{N}^1\text{H}$ ), 3244, 3218 ( $\text{CONH}_2$ ), 1666 (CO), 1628 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.79 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 0.95 с (3H,  $\text{C}^7\text{CH}_3$ ), 1.90 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  15.9 Гц), 2.05 с (3H,  $\text{C}^2\text{CH}_3$ ), 2.10 д (1H,  $\text{C}^8\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.3 Гц), 2.23 д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.34 д (1H,

$C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.9 Гц), 4.94 с (1H,  $C^4H$ ), 6.73 уш. с (1H,  $NH_2$ ), 6.94 уш. с (1H,  $NH_2$ ), 7.64 т (1H, 3- $NO_2C_6H_4$ ,  $J$  7.8 Гц), 7.88 д (1H, 3- $NO_2C_6H_4$ ,  $J$  7.6 Гц), 7.89 д (1H, 3- $NO_2C_6H_4$ ,  $J$  8.5 Гц), 7.96 с (1H, 3- $NO_2C_6H_4$ ), 8.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 17.77, 26.97, 29.52, 32.51, 38.81, 50.70, 56.60, 107.83, 109.47, 121.16, 122.52, 129.68, 134.82, 136.50, 148.00, 149.75, 151.38, 170.08, 194.08. Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 354.1453  $[M - H]^+$  (вычислено для  $C_{19}H_{21}N_3O_4$ : 355.15).

Рентгеноструктурное исследование соединения **5з**: триклинная сингония, пространственная группа  $P-1$ ,  $2C_{19}H_{21}N_3O_4 \cdot C_2H_6O$ ,  $M = 756.84$ ,  $a = 8.542(2)$  Å,  $b = 14.679(2)$  Å,  $c = 16.100(2)$  Å,  $\alpha = 89.658(14)^\circ$ ,  $\beta = 81.252(17)^\circ$ ,  $\gamma = 80.104(17)^\circ$ ,  $V = 1965.1(7)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.279$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.092$  мм<sup>-1</sup>. Окончательные параметры уточнения:  $R_1 = 0.0863$  [для 3420 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $wR_2 = 0.2497$  (для всех 9245 независимых отражений),  $R_{\text{int}} = 0.0830$ ,  $S = 0.994$ .

**2,7,7-Триметил-4-(метилфенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5и)**. Выход 41%, т. пл. 270–272°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3444 ( $N^1H$ ), 3241, 3206 ( $CONH_2$ ), 1672 (CO), 1636 (CON). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.86 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.01 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.96 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  15.9 Гц), 2.10 с (3H,  $C^2CH_3$ ), 2.13 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  19.8 Гц), 2.21 с (3H, 4- $CH_3C_6H_4$ ), 2.25 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  17.2 Гц), 2.37 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 4.77 с (1H,  $C^4H$ ), 6.68 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 6.98 д (2H, 4- $CH_3C_6H_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 7.08 д (2H, 4- $CH_3C_6H_4$ ,  $J$  7.9 Гц), 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 17.77, 21.03, 27.12, 29.60, 32.45, 37.59, 50.94, 108.86, 110.19, 127.92, 128.75, 134.84, 135.94, 144.73, 150.50, 170.51, 193.95. Найдено, %: C 74.05; H 7.43; N 7.91.  $C_{20}H_{24}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 74.07; H 7.41; N 7.93.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(4-этилфенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5к)**. Выход 35%, т. пл. 227–229°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3470 ( $N^1H$ ), 3240, 3186 ( $CONH_2$ ), 1670 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.87 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.01 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.14 т (3H, 4- $CH_2CH_3C_6H_4$ ,  $J$  7.6), 1.96 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.10 с (3H,  $C^2CH_3$ ), 2.13 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.2 Гц), 2.26 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.37 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.51 к (2H, 4- $CH_2CH_3C_6H_4$ ,  $J$  7.6 Гц), 4.78 с (1H,  $C^4H$ ), 6.70 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 7.01 д (2H, 4- $CH_2CH_3C_6H_4$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.10 д (2H, 4- $CH_2CH_3C_6H_4$ ,  $J$  8.0 Гц), 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 15.95, 17.76, 19.02,

27.21, 28.19, 29.55, 32.48, 37.60, 50.94, 56.50, 108.81, 110.24, 127.55, 127.93, 135.89, 141.21, 145.01, 150.57, 170.53, 193.97. Найдено, %: C 74.58; H 7.67; N 8.26.  $C_{21}H_{26}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 74.56; H 7.69; N 8.28.

**4-(4-Изопропилфенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5л)**. Выход 31%, т. пл. 234–236°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3472 ( $N^1H$ ), 3243, 3189 ( $CONH_2$ ), 1671 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.82 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 0.94 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.08 д и 1.10 д [6H, 4-( $CH_3$ )<sub>2</sub>CH,  $J$  6.9], 1.90 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  15.9 Гц), 2.02 с (3H,  $C^2CH_3$ ), 2.06 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.21 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.30 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.69–2.75 м [1H, 4-( $CH_3$ )<sub>2</sub>CH,  $J$  6.9], 4.71 с (1H,  $C^4H$ ), 6.64 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 6.97 д [2H, 4-( $CH_3$ )<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.2 Гц], 7.03 д [2H, 4-( $CH_3$ )<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.3 Гц], 8.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 17.77, 19.00, 19.87, 24.32, 24.41, 27.32, 29.50, 32.50, 33.42, 37.55, 50.94, 56.50, 108.76, 110.28, 126.08, 127.87, 135.87, 145.14, 145.82, 150.68, 170.56, 194.00. Найдено, %: C 74.99; H 7.97; N 7.94.  $C_{21}H_{28}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 75.00; H 7.95; N 7.95.

**4-(4-Изобутилфенил)-2,7,7-триметил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5м)**. Выход 35%, т. пл. 238–240°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3473 ( $N^1H$ ), 3324, 3271 ( $CONH_2$ ), 1678 (CO), 1634 (CON). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.90 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.02 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.24 с [9H, 4-( $CH_3$ )<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>], 1.99 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.0 Гц), 2.09 с (3H,  $C^2CH_3$ ), 2.13 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.1 Гц), 2.29 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.9 Гц), 2.37 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 4.79 с (1H,  $C^4H$ ), 6.72 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 7.11 д [2H, 4-( $CH_3$ )<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.3 Гц], 7.20 д [2H, 4-( $CH_3$ )<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J$  8.3 Гц], 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta_C$ , м. д.: 17.77, 19.00, 27.42, 29.47, 31.69, 32.51, 34.44, 37.43, 50.95, 56.50, 108.69, 110.27, 124.92, 127.60, 135.86, 144.71, 148.07, 150.73, 170.57, 194.01. Найдено, %: C 75.43; H 8.22; N 7.67.  $C_{23}H_{30}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 75.41; H 8.20; N 7.65.

**2,7,7-Триметил-4-(4-метоксифенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5н)**. Выход 61%, т. пл. 271–272°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3455 ( $N^1H$ ), 3340, 3285 ( $CONH_2$ ), 1665 (CO), 1634 (CON). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 0.86 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.01 с (3H,  $C^7CH_3$ ), 1.96 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  15.9 Гц), 2.11 с (3H,  $C^2CH_3$ ), 2.19 д (1H,  $C^8H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.25 д (1H,  $C^6H_AH_B$ ,  $J$  16.8 Гц), 2.37 д

(1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 3.69 с (3H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.76 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.70 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.75 д (2H, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.6 Гц), 7.11 д [2H, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.6 Гц], 8.50 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.78, 27.11, 29.60, 32.45, 37.11, 40.26, 50.94, 55.37, 109.02, 110.21, 113.62, 128.96, 136.01, 139.94, 150.36, 157.76, 170.55, 194.01. Найдено, %: С 70.57; Н 7.08; N 8.26. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.59; Н 7.06; N 8.24.

**2,7,7-Триметил-5-оксо-4-(пиридин-3-ил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5о).** Выход 33%, т. пл. 248–250°C (этанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3431 (N<sup>1</sup>H), 3291, 3267 (CONH<sub>2</sub>), 1664 (CO), 1629 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.84 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.01 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.97 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 15.8 Гц), 2.11 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.15 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.2 Гц), 2.28 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 2.38 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.8 Гц), 4.86 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.76 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.93 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.22 т (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.8 Гц), 7.52 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 7.9 Гц), 8.28 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 6.1 Гц), 8.40 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.63 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.74, 19.00, 27.07, 29.46, 32.49, 36.06, 50.77, 56.50, 107.88, 123.56, 135.31, 136.32, 142.56, 147.18, 149.46, 151.15, 170.23, 194.00. Найдено, %: С 69.47; Н 6.77; N 8.88. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.45; Н 6.75; N 9.00.

**2,7,7-Триметил-4-(4-нитрофенил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид (5п).** Выход 51%, т. пл. 272–274°C (этанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3444 (N<sup>1</sup>H), 3287, 3257 (CONH<sub>2</sub>), 1672 (CO), 1641 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.78 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 0.95 с (3H, C<sup>7</sup>CH<sub>3</sub>), 1.90 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.05 с (3H, C<sup>2</sup>CH<sub>3</sub>), 2.08 д (1H, C<sup>8</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.2 Гц), 2.22 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 2.33 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.9 Гц), 4.92 с (1H, C<sup>4</sup>H), 6.74 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.85 уш. с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.37 д (2H, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.6 Гц), 8.02 д (2H, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.6 Гц), 8.62 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 17.76, 27.14, 29.44, 32.48, 38.59, 50.74, 107.63, 109.26, 123.50, 129.23, 136.47, 146.09, 151.38, 155.03, 170.06, 194.00. Масс-спектр (ESI), *m/z*: 354.1455 [M – H]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 355.39).

**3,3,6,6-Тетраметил-9-(4-метоксифенил)-3,4,6,7,9,10-гексагидроакридин-1,8(2H,5H)-дион (6).** К 0.02 моль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона добавляли 0.01 моль 4-метоксибензальдегида и 0.01 моль аммония ацетата. Полученную смесь

сплавляли на металлической бане при температуре 120–145°C в течение 10–15 мин до прекращения газовой выделения. Полученную реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл этанола и оставляли на 24 ч до образования осадка. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 55%, т. пл. 270–272°C (этанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3275 (NH), 1646, 1632 (CO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 0.89 с (6H, C<sup>3(6)</sup>CH<sub>3</sub>), 1.02 с (6H, C<sup>3(6)</sup>CH<sub>3</sub>), 1.98 д (2H, C<sup>4(5)</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.17 д (2H, C<sup>4(5)</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.33 д (2H, C<sup>2(7)</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 2.44 д (2H, C<sup>2(7)</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *J* 16.0 Гц), 4.78 с (1H, C<sup>9</sup>H), 7.37 д (2H, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.0 Гц), 8.02 д (2H, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *J* 8.0 Гц), 9.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 27.03, 29.55, 32.35, 32.56, 40.22, 50.82, 55.33, 112.20, 113.41, 128.96, 140.00, 149.44, 157.57, 194.74. Найдено, %: С 75.88; Н 7.77; N 3.79. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.96; Н 7.70; N 3.69.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Носова Наталья Владимировна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6380-2543>

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

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

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2024 год.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ajani O.O., Iyaye K.T., Ademosun O.T. // RSC Adv. 2022. Vol. 12. P. 18594. doi 10.1039/d2ra02896d
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. 1200 с.
3. Scott D.A., Balliet C.L., Cook D.J., Davies A.M., Gero T.W., Omer C.A., Poondru S., Theoclitou M.E., Tyurin B.,

- Zinda M.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 697. doi 10.1016/j.bmcl.2008.12.046
4. Chen S., Chen R., He M., Pang R., Tan Z., Yang M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 1948. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.038
  5. Vanaerschot M., Lucantoni L., Li T., Combrinck J.M., Ruecker A., Santha T.R.K., Rubiano K., Ferreira E.P., Siciliano G., Gulati S., Henrich P.P., Ng L.C., Murithi J.M., Corey V.C., Duffy S., Lieberman O.J., Veiga M.I., Sinden R.E., Alano P., Delves M.J., Sim K.L., Winzeler E.A., Egan T.J., Hoffman S.L., Avery V.M., Fidock D.A. // *Nat. Microbiol.* 2017. Vol. 2. P. 1403. doi 10.1038/s41564-017-0007-4
  6. Alqasoumi S.I., Al-Taweel A.M., Alafeefy A.M., Hamed M.M., Noaman E., Ghorab M.M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 6939. doi 10.1016/j.bmcl.2009.10.065
  7. Shahraki O., Edraki N., Khoshneviszadeh M., Zargari F., Ranjbar S., Saso L., Firuzi O., Miri R. // *Drug Des. Dev. Ther.* 2017. Vol. 11. P. 407. doi 10.2147/DDDT.S119995
  8. Mennatallah A.S., Ali A.E., Nadia S.E. // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 99. Article ID 103831. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103831
  9. Kumar A., Sharma S., Tripathi V.D., Maurya R.A., Srivastava S.P., Bhatia G., Tamrakar A.K., Srivastava A.K. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 4138. doi 10.1016/j.bmc.2009.11.061
  10. Safak C., Erdemli I., Sunal R. // *Arzneimittel-forschung.* 1993. Vol. 43. P. 1052.
  11. Пат. 2403243 (2010). РФ
  12. Nagarapu L., Dharani Kumari M., Vijaya Kumari N., Kantevari S. // *Catal. Commun.* 2007. Vol. 8. N 12. P. 1871. doi 10.1016/j.catcom.2007.03.004
  13. Ге́йн В.Л., Казанцева М.И., Курбатова А.А. // *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. № 6. С. 17; Gein V.L., Kazantseva M.I., Kurbatova A.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. N 6. P. 886. doi 10.1134/S1070428011060091
  14. Ге́йн В.Л., Казанцева М.И., Курбатова А.А. Вахрин М.И. // *ХГС.* 2010. Т. 46. № 5. С. 629; Gein V.L., Kazantseva, M.I., Kurbatova, A.A., Vahrin M.I. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2010. Vol. 46. N 5. P. 629. doi 10.1007/s10593-010-0560-8
  15. Чебанов В.А., Сараев В.Е., Кобзарь К.М., Десенко С.М., Орлов В.Д., Гура Е.А. // *ХГС.* 2004. № 4. С. 571; Chebanov V.A., Saraev V.E., Kobzar K.M., Desenko S.M., Gura E.A., Orlov V.D. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2004. Vol. 40. N 4. P. 475. doi 10.1023/B:COHC.0000033541.49115.a0
  16. Yü S.-J., Wu S., Zhao X.-M., Lü C.-W. // *Res. Chem. Intermed.* 2017. Vol. 43. P. 3121. doi 10.1007/s11164-016-2814-2
  17. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
  18. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
  19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
  20. 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

# Synthesis and Biological Activity of Substituted 5-Oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamides

N. V. Nosova<sup>1</sup>, M. O. Starovoytova<sup>1</sup>, R. R. Mahmudov<sup>2,3</sup>, V. V. Novikova<sup>1</sup>,  
M. V. Dmitriev<sup>2</sup>, and V. L. Gein<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> Perm State National Research University, Perm, 614990 Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,  
Perm, 614045 Russia

\*e-mail: geinvl48@mail.ru

Received July 24, 2024; revised August 22, 2024; accepted August 28, 2024

A four-component solvent-free reaction of acetoacetic acid amide with dimedone, aromatic aldehydes and ammonium acetate leads to new substituted 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamides. The structures of the products were proved using IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray diffraction analysis. The synthesized compounds were tested for antimicrobial and antinociceptive activities.

**Keywords:** hexahydroquinolines, acetoacetamide, dimedone, antinociceptive activity, antimicrobial activity

# ПИРАЗОЛИНЫ И ПИРИМИДИНЫ НА ОСНОВЕ (*E*)-1-(4-ПЕНТИЛОКСИФЕНИЛ)-3-АРИЛПРОП- 2-ЕН-1-ОНОВ. СИНТЕЗ, ДОКИНГ-ИССЛЕДОВАНИЕ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА

© 2024 г. А. У. Исаханян<sup>1,\*</sup>, З. А. Овасян<sup>1</sup>, Г. С. Григорян<sup>2</sup>, Р. П. Мхитарян<sup>2</sup>,  
Л. С. Габриелян<sup>2</sup>, Г. А. Паносян<sup>1</sup>, М. Ю. Дангян<sup>1</sup>, А. С. Саргсян<sup>3</sup>,  
А. А. Амбарцумян<sup>3</sup>, А. А. Арутюнян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
Национальной академии наук Республики Армения,  
Ереван, 0014 Армения

<sup>2</sup> Ереванский государственный университет, Ереван, 0025 Армения

<sup>3</sup> Научно-производственный центр «Армбиотехнология»  
Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, 0056 Армения

\*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступило в редакцию 6 июня 2024 г.  
После доработки 19 августа 2024 г.  
Принято к печати 21 августа 2024 г.

Конденсацией 1-(4-пентилоксифенил)этанона с ароматическими альдегидами в водно-этанольном растворе в присутствии NaOH получены (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-оны. Циклизацией замещенных халконов с фенилгидразином в кислой среде синтезированы соответствующие пиразолиновые производные, реакцией с гидрохлоридом бензамидина в системе КОН–этанол – 2,4,6-триарилзамещенные пириимидины. Установлено, что все синтезированные производные пиразолинов проявляют выраженные люминесцентные свойства. Проведено докинг-исследование соединений в отношении четырех типов рецепторов.

**Ключевые слова:** 1-(4-пентилоксифенил)этанон, (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-оны, циклоконденсация, пиразолины, пириимидины, люминесценция

DOI: 10.31857/S0044460X24050048, EDN: FKOGQZ

## ВВЕДЕНИЕ

Высокая реакционная способность халконов, обусловленная их свойствами как 1,3-бизэлектрофильных синтонов делает их важными исходными соединениями для синтеза различных классов гетероциклических соединений. Реакции конденсации 1,3-диарилпропен-2-ен-1-онов (халконов) с участием 1,2-, 1,3- и 1,4-бинуклеофилов приводят посредством гетероциклизации к формированию, соответственно, пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, в частности, пиразолинов и пириимидинов [1, 2].

Исследования по синтезу новых халконов ведутся как в направлении введения в состав халкона различных заместителей, в том числе и фармакофорных групп, так и в направлении синтеза из халконов новых веществ, прежде всего гетероциклических производных. Гетероциклические системы очень разнообразны. Наиболее хорошо изученными и широко распространенными являются пиразолины и пириимидины [3–5].

Пиразолины обладают широким спектром биологической активности, поэтому они играют большую

роль в медицинской химии. К действию пиразолинов можно отнести противогрибковое, противомикробное, противосудорожное, противотуберкулезное, противовоспалительное, противоопухолевое и противовирусное.

Пиримидины применяются как гербициды, инсектициды, фунгициды, бактерициды и производства химических веществ. Пиримидиновые основания широко распространены в животных, растительных тканях и в микроорганизмах. Производные пиримидина имеют широкое распространение, поскольку участвуют во многих биологических процессах [6–9].

Халконы, пиразолины и пиримидины также проявляют люминесцентные свойства. В медицине и биологии люминесценция используется для диагностики заболеваний, обнаружения и распознавания бактериальных микробов, изучения структуры, изменений клеток и белков при развитии заболеваний и производстве дневного света, ламп, рентгеновских экранов, красок [10–12].

Целью данной работы являлся синтез замещенных пиразолинов и пиримидинов на основе (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов, установление закономерностей их образования,

особенностей строения, а также изучение их люминесцентных свойств и докинг-исследование.

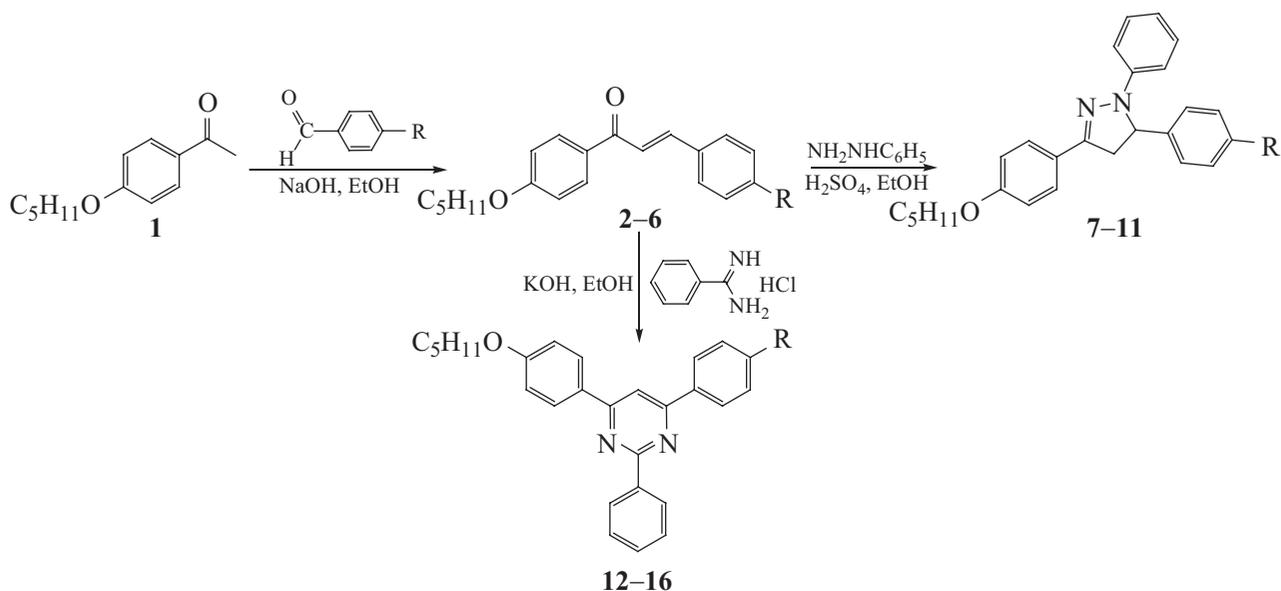
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцией конденсации 1-(4-пентилоксифенил)-этанона **1** с ароматическими альдегидами в водно-этанольном растворе в присутствии гидроксида натрия получены (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-арилпроп-2-ен-1-оны **2–6** (схема 1). Реакция циклизации полученных соединений **2–6** с фенилгидразином в кислой среде приводит к ранее неизвестным пиразолинам **7–11** [13, 14]. Синтез пиримидинов **12–16** осуществлен взаимодействием гидрохлоридов бензамидина с халконами **2–6** в системе KOH–этанол с получением ранее неописанных 2,4-диарил-6-(4-пентилоксифенил)пиримидинов **12–16** (схема 1) [15–19].

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК спектроскопии.

Электронные спектры поглощения соединений **2–16** регистрировали в растворах ДМФА при постоянной температуре ( $25.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ). В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Длины волн максимумов поглощения, а также рассчитанные значения молярной экстинкции представлены в табл. 1.

Схема 1.



R = H (**2**, **7**, **12**), OCH<sub>3</sub> (**3**, **8**, **13**), Br (**4**, **9**, **14**), NMe<sub>2</sub> (**5**, **10**, **15**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**6**, **11**, **16**).

**Таблица 1.** Длины волн максимумов поглощения, значения молярной экстинкции, длины волн максимумов флуоресценции, стоков сдвиг и квантовый выход соединений **2–16**.

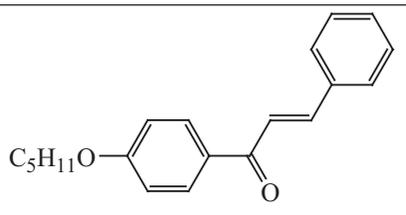
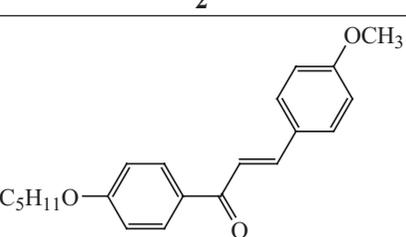
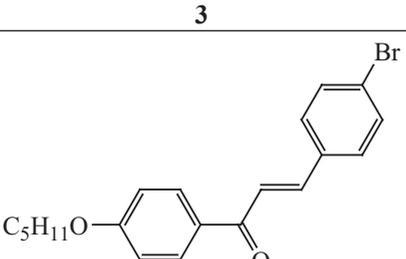
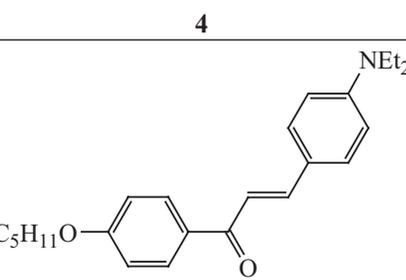
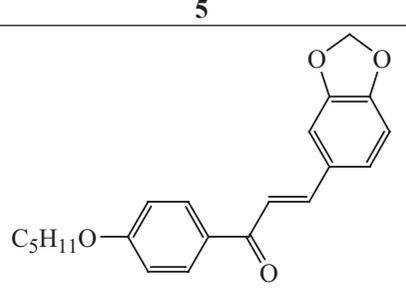
Соединение	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\varepsilon$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ , нм	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup> (нм)	$Q$
 <b>2</b>	321	34710	399	128205 (78)	0.004
 <b>3</b>	340	38370	399	169490 (59)	0.004
 <b>4</b>	323	33060	397	135135 (74)	0.005
 <b>5</b>	410	28780	516	94340 (106)	0.009
 <b>6</b>	311 354	15680 25250	397	116279 (86)	0.005

Таблица 1. Продолжение.

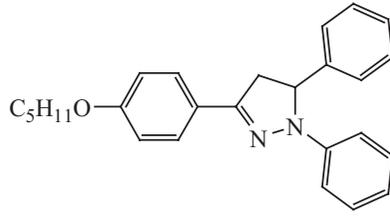
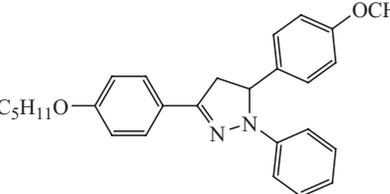
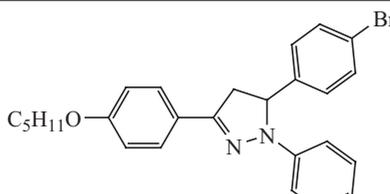
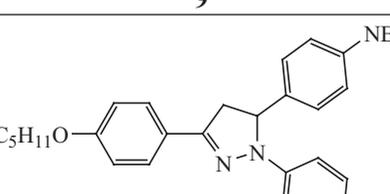
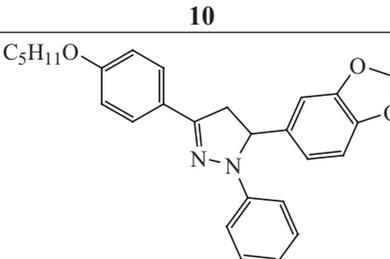
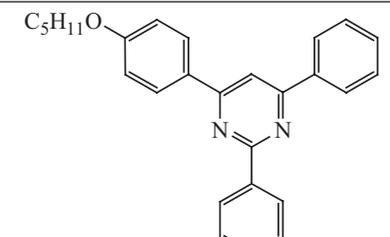
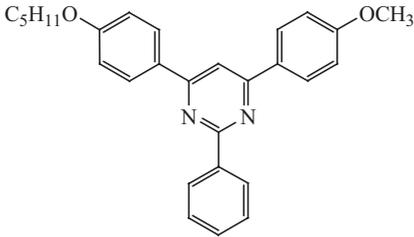
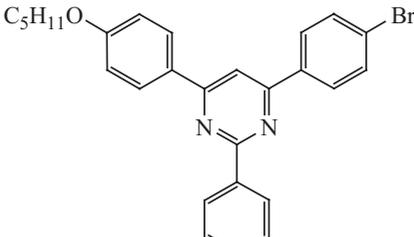
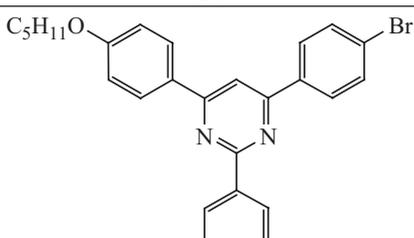
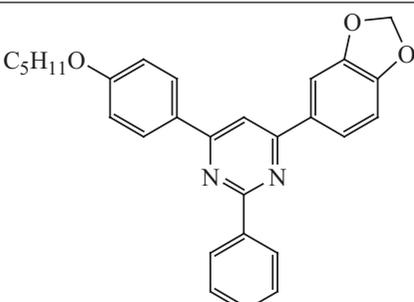
Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм	$\varepsilon$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>	$\lambda_{\text{cm}}^{\max}$ , нм	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup> (нм)	$Q$
 <p>7</p>	269 358	10920 19360	445	114943 (87)	0.858
 <p>8</p>	269 359	13570 25900	447	113636 (88)	0.759
 <p>9</p>	269 357	10180 21570	443	116279 (86)	0.630
 <p>10</p>	269 311 359	17620 10970 16110	447	113636 (88)	0.791
 <p>11</p>	269 297 357	7440 8530 14810	446	112360 (89)	0.792
 <p>12</p>	273 324	34180 19220	400	131579 (76)	0.036

Таблица 1. Окончание.

Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм	$\epsilon$ , л·моль <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup>	$\lambda_{\text{em}}^{\max}$ , нм	Стоксов сдвиг, см <sup>-1</sup> (нм)	$Q$
 <p><b>13</b></p>	278 295 328	37270 39530 26740	377	204082 (49)	0.035
 <p><b>14</b></p>	274 327	46190 24060	410	120482 (83)	0.105
 <p><b>15</b></p>	270 295 372	27760 26980 34600	493	82645 (121)	0.305
 <p><b>16</b></p>	274 298 335	25850 24890 22730	416	123457 (81)	0.434

Люминесцентные свойства полученных систем изучены методом флуоресцентной спектроскопии также в растворах ДМФА. Концентрация растворов составляла  $2 \cdot 10^{-6}$  моль/л. Полученные спектры флуоресценции представлены на рис. 1–4. Как видно из рисунков, спектры флуоресценции исследуемых соединений характеризуются одной полосой

излучения с максимумом в области 377–516 нм. Максимумы флуоресценции и стоксов сдвиг также представлены в табл. 1.

Для определения квантового выхода синтезированных соединений в качестве стандарта использовали сульфат хинина, как один из наиболее часто используемых и упоминаемых в литературе [20, 21].

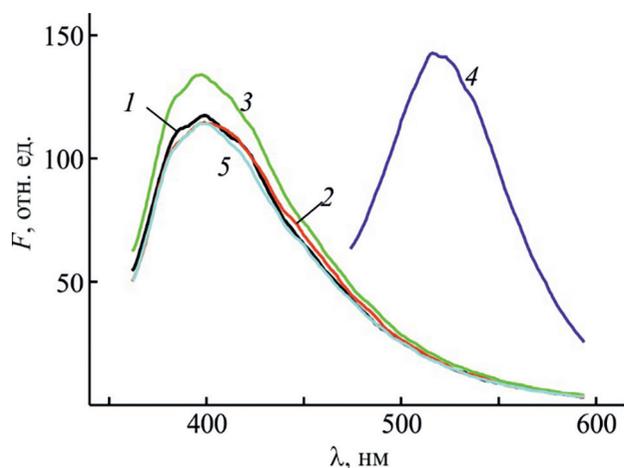


Рис. 1. Спектры флуоресценции образцов 2–6 (1–5) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-6}$  моль/л, ширина щели возбуждения – 10 нм, ширина щели излучения – 10 нм).

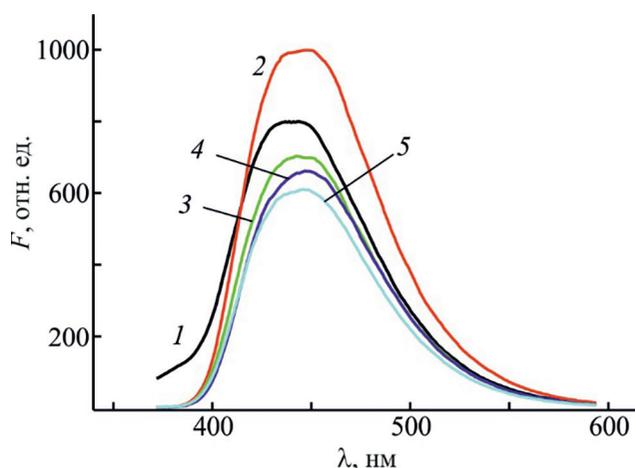


Рис. 2. Спектры флуоресценции образцов 7–11 (1–5) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-6}$  моль/л, ширина щели возбуждения – 5 нм, ширина щели излучения – 5 нм).

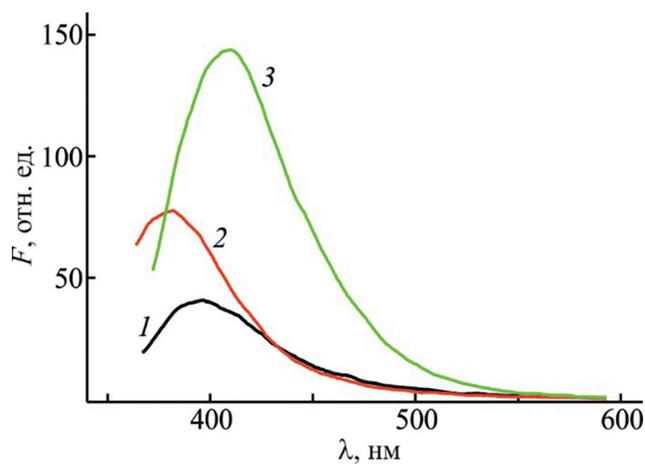


Рис. 3. Спектры флуоресценции образцов 12, 13 и 14 (1–3) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-6}$  моль/л, ширина щели возбуждения – 5 нм, ширина щели излучения – 5 нм).

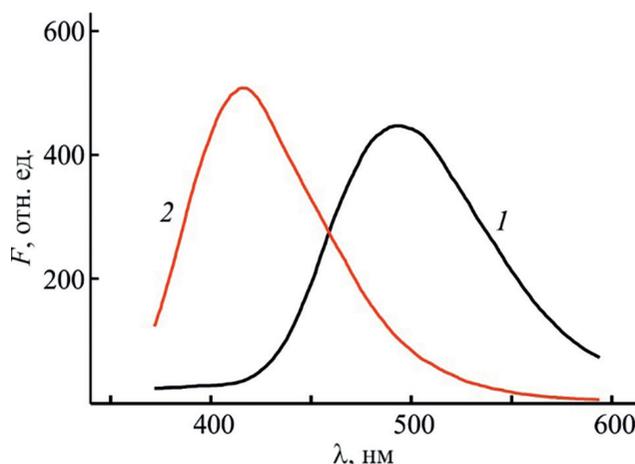


Рис. 4. Спектры флуоресценции образцов 15 (1) и 16 (2) в растворах ДМФА ( $c = 2 \cdot 10^{-6}$  моль/л, ширина щели возбуждения – 5 нм, ширина щели излучения – 5 нм).

Полученные значения квантового выхода ( $Q$ ) также представлены в табл. 1.

Таким образом, синтезированные нами производные халконов не обладают выраженными люминесцентными свойствами: имеют низкий квантовый выход. Остальные синтезированные соединения проявляют люминесцентные свойства, причем флуоресцентные излучения пиразолинов 7–11 имеют очень высокую интенсивность с квантовыми выходами 0.858, 0.759, 0.630, 0.791 и 0.792

соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего синтеза и изучения люминесцентных свойств в данном ряду пиразолинов.

Изучено взаимодействие синтезированных соединений 2–16 с рецепторами RdRp, EGFR, MAPK14, MAOB (табл. 2). Согласно полученным результатам, синтезированные соединения слабо взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой SARS-CoV-2. Среди них соединения 13 и 16 показывают срав-

нительно сильные взаимодействия с рецептором  $DG_o = -8.0$  и  $-8.2$  ккал/моль соответственно). Все изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR-, MAPK- и MAO-рецепторами с энергией на 2–3 порядка выше по сравнению с RdRp. В случае киназного домена EGFR человека энергия связывания для соединений **12**, **13**, **14**, **15**, **16** равна  $-10.0$ ,  $-10.1$ ,  $-10.3$ ,  $-10.1$  и  $-10.3$  ккал/моль соответственно. Остальные соединения также показывают достаточно сильные взаимодействия с этим рецептором. В случае фосфорилированной MAPK14 человека те же соединения взаимодействуют с  $DG_o = -10.4$ ,  $-10.0$ ,  $-10.3$ ,  $-10.5$  и  $-10.3$  ккал/моль соответственно. В случае моноаминоксидазы В человека соединения **4** и **13** проявляют сильное взаимодействие,  $DG_o = -10.0$  ккал/моль.

На рис. 5 (слева) представлены общие пространственные модели взаимодействий лиганда с рецепторами (в форме  $\alpha$ -спиралей,  $\beta$ -щитов и петель), в правой части рисунка представлен молекулярный механизм взаимодействий лиганда с аминокислотными остатками рецепторов. Цепочками зеленых

шариков представлены водородные связи между лигандом и аминокислотными остатками рецепторов. Желтыми параллелепипедами представлены  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия.

Результаты докинга показывают, что в случае с 2xfn соединение **13** образует две водородные связи: со свободной карбоксильной группой Gln<sup>206</sup> (длина связи 2.739 Å) и с гидроксильной группой Tyr<sup>435</sup> (длина связи 3.084 Å), а также 2  $\pi$ - $\pi$  связи с Trp<sup>388</sup> (длина связей 8.588 и 9.248 Å). При докинге с рецептором MAPK14 соединение **13** образует исключительно электростатические и другие слабые связи, однако этого оказалось достаточно для образования довольно хорошего взаимодействия. Та же ситуация повторилась и в случае с EGFR и 7btf. Из общих пространственных моделей взаимодействий следует также, что в случае рецепторов EGFR и MAPK14 соединение **13** взаимодействует по соседству с  $\beta$ -щитами, что соответствует активным центрам белков, и, следовательно, может быть причиной сильного конкурентного ингибирования изучаемых рецепторов.

**Таблица 2.** Значения энергий связывания и констант диссоциации для взаимодействия синтезированных соединений **2–16** с рецепторами RdRp, EGFR, MAPK14, MAOB.

Лиганд	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 pdb 7btf		Киназный домен EGFR человека pdb 3W32		2-Фосфорилированный MAPK14 человека в комплексе с ATF2 pdb 6zqs		Моноаминоксидаза В человека в комплексе с 2-(2-бензофуранил)-2-имидазолием pdb 2xfn	
	$DG_o$ , ккал/моль	$K_D$ , мМ.	$DG_o$ , ккал/моль	$K_D$ , мМ.	$DG_o$ , ккал/моль	$K_D$ , мМ.	$DG_o$ , ккал/моль	$K_D$ , мМ.
<b>2</b>	-6.4	20.36	-8.9	0.299	-9.2	0.180	-9.2	1.917
<b>3</b>	-6.6	14.53	-9.0	0.253	-8.5	0.588	-8.5	1.917
<b>4</b>	-7.2	5.28	-9.2	0.180	-8.7	0.420	-8.7	0.047
<b>5</b>	-6.2	28.53	-9.3	0.152	-8.8	0.354	-8.8	0.055
<b>6</b>	-6.3	24.10	-9.5	0.109	-8.9	0.299	-8.9	2.686
<b>7</b>	-7.6	2.69	-9.7	0.078	-8.5	0.588	-8.5	0.253
<b>8</b>	-7.3	4.46	-9.3	0.152	-8.2	0.976	-8.2	3.765
<b>9</b>	-6.9	8.75	-9.6	0.092	-8.5	0.588	-8.5	6.246
<b>10</b>	-6.9	8.75	-9.3	0.152	-8.4	0.696	-8.4	1.619
<b>11</b>	-7.7	2.27	-9.8	0.066	-8.9	0.299	-8.9	0.420
<b>12</b>	-7.7	2.27	-10.3	0.028	-10.3	0.028	-10.3	2.269
<b>13</b>	-8.0	1.37	-10.0	0.047	-10.4	0.024	-10.4	0.047
<b>14</b>	-7.7	2.27	-10.1	0.039	-10.0	0.047	-10.0	0.214
<b>15</b>	-7.9	1.62	-10.1	0.039	-10.5	0.020	-10.5	0.299
<b>16</b>	-8.2	0.98	-10.3	0.028	-10.3	0.028	-10.3	0.109

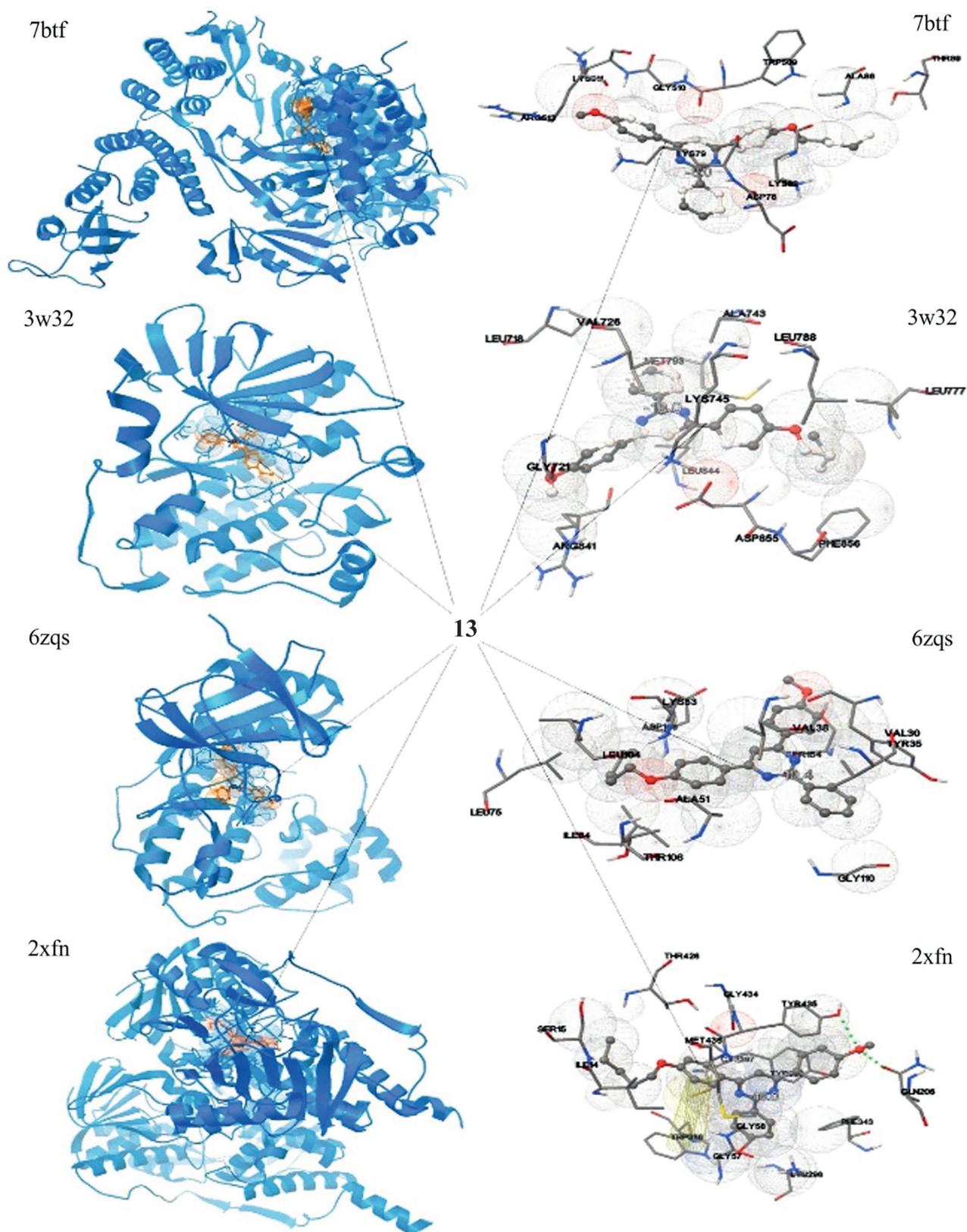


Рис. 5. Способы взаимодействия соединения 13 с рецепторами RdRp, EGFR, MAPK14 и MAOB.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезированы новые пиразолины и пиримидины с 4-пентилоксигруппой в одном из ароматических колец гетероцикла, которые в отличие от исходных халконов обладают высокой люминесцентной активностью и высоким квантовым выходом, значительно более выраженными у производных пиразолинов. В результате докин-г-исследований выявлены отдельные соединения в ряду пиразолинов и пиримидинов, которые могут рассматриваться как перспективная основа для дальнейших исследований в поиске биологически активных соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Mercury-300 Varian (300, 75 МГц) в ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , внутренний стандарт – ТМС. Электронные спектры поглощения зарегистрированы в растворах ДМФА на спектрометре SPECORD 50PC при постоянной температуре (25.0±0.3°C). Для поддержания постоянной температуры использовали термостат LAUDA A100, непосредственно подключенный к спектрометру. Измерения проводили с использованием кварцевых кювет с толщиной слоя поглощения, равной 1 см. В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Спектры флуоресценции регистрировали на спектрометре Varian Cary Eclipse в диапазоне длин волн 365–600 нм при длине волны возбуждения  $\lambda_{\text{ex}} = 350$  нм. Ширина щелей возбуждения и излучения была одинаковой и составляла 5 нм для соединений 7–16 и 10 нм для соединений 2–6. Для измерений использовали кварцевую кювету с  $l = 1$  см. Для определения квантового выхода в качестве стандарта был выбран сульфат хинина. Растворителем для приготовления раствора стандарта служил 0.1 М водный раствор серной кислоты с  $Q_{\text{ст}} = 0.577$  [20]. Для измерения флуоресценции образцов готовили растворы с оптической плотностью <0.05, чтобы избежать влияния эффекта внутреннего фильтра. Для возбуждения стандарта и образцов была выбрана длина волны 350 нм, а ширина щелей возбуждения и излучения была одинаковой и составляла 5 нм. Температуры плавления определены на приборе Boetius.

Техника проведения докин-г-анализа и данные pdb для EGFR описаны ранее [22]. Файлы pdb макромолекул (рецепторов) были загружены из банка данных белков RSCB. Молекулярные модели исследуемых соединений были созданы в формате PDB с использованием пакета программ ChemBioDraw Ultra 12.0. Минимизацию свободной энергии соединений проводили с помощью программы MM2 в программном пакете ChemBioDraw Ultra 12.0. Молекулярные модели макромолекул и химических соединений были созданы в формате PDBQT с использованием программного пакета AutoDock Vina, как описано в работе [23]. AutoDock Vina также использовался для анализа результатов докин-га.

В докин-г-исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-Cov-2 использована модель кристаллической структуры RdRp SARS-Cov-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (pdb 7BTF) с разрешением 2.95 Å, полученного криоэлектронным микроскопированием [24]. В докин-г-исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38 $\alpha$ ) использована модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (pdb 6ZQS) с разрешением 1.95 Å полученного рентгеноструктурным анализом [25]. В докин-г-исследованиях лигандов с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) использована рентгеновская кристаллическая структура киназного домена EGFR человека в комплексе с нековалентным производным 19b пиримидо[4,5-*b*]азепинового каркаса (pdb 3W32) с разрешением 1.80 Å полученного рентгеноструктурным анализом [26].

**Общая методика получения халконов 2–6.**

К раствору 1 моль ацетофенона и 1 моль замещенного альдегида в 15 мл этанола при перемешивании добавляли 5%-ный раствор NaOH в качестве катализатора. Полученную смесь кипятили 3–5 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

**(E)-1-[4-(Пентилокси)фенил]-3-фенилпроп-2-ен-1-он (2).** Выход 71%, т. пл. 87–88°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1657 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.96 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1), 1.35–1.53 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75–1.85 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.05 т (2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  6.5), 6.93–6.98 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.35–7.44 м (3H,  $m,p$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.67 д (1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  15.6), 7.71 д (1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$

15.6), 7.70–7.75 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.02–8.07 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (OCH<sub>2</sub>), 113.7 (2CH), 121.6 (CH), 128.0 (2CH), 128.2 (2CH), 129.4 (CH), 130.2 (2CH), 134.7, 142.5 (CH), 162.2, 186.3 (CO). Найдено, %: С 81.36; Н 7.50. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 81.60; Н 7.53.

**(E)-3-(4-Метоксифенил)-1-[4-(пентилокси)фенил]проп-2-ен-1-он (3).** Выход 51%, т. пл. 88–89°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1652 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.35–1.53 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 6.90–6.97 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 д (1H, CH=CH, *J* 15.5), 7.64 д (1H, CH=CH, *J* 15.5), 7.64–7.69 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 7.99–8.04 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (OCH<sub>3</sub>), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 113.6 (2CH), 113.8 (2CH), 119.1 (CH), 127.3, 129.7 (2CH), 130.1 (2CH), 130.5, 142.5 (CH), 160.8, 162.0, 186.3 (CO). Найдено, %: С 77.20; Н 7.48. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 77.75; Н 7.46.

**(E)-3-(4-Бромфенил)-1-[4-(пентилокси)фенил]проп-2-ен-1-он (4).** Выход 70%, т. пл. 132–133°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1658 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.34–1.52 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 6.93–6.98 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm), 7.56–7.56 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.62 д (1H, CH=CH, *J* 15.6), 7.66–7.70 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.76 д (1H, CH=CH, *J* 15.6), 8.03–8.08 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (OCH<sub>2</sub>), 113.7 (2CH), 122.3 (CH), 123.3, 129.7 (2CH), 130.1, 130.3 (2CH), 131.3 (2CH), 133.9, 141.1 (CH), 162.3, 186.2 (CO). Найдено, %: С 64.30; Н 5.60. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.35; Н 5.67.

**(E)-3-[4-(Диметиламино)фенил]-1-[4-(пентилокси)фенил]проп-2-ен-1-он (5).** Выход 41%, т. пл. 127–129°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1644 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.35–1.53 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 с (6H, NMe<sub>2</sub>), 4.03 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 6.71–6.76 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 6.91–6.96 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm), 7.43 д (1H, CH=CH, *J* 15.4), 7.54–7.59 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 7.61 д (1H, CH=CH, *J* 15.4), 7.97–8.02 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (NMe<sub>2</sub>), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 111.8 (2CH), 113.5 (2CH), 116.4 (CH), 123.0, 129.7

(2CH), 129.9 (2CH), 130.9, 143.4 (CH), 150.9, 161.8, 186.3 (CO). Найдено, %: С 78.22; Н 8.03; N 4.10. C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78.30; Н 8.06; N 4.15.

**(E)-3-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-[4-(пентилокси)фенил]проп-2-ен-1-он (6).** Выход 53%, т. пл. 99–100°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1649 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.35–1.52 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.03 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 6.05 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.84 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.0), 6.91–6.96 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.16 д. д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.0, 1.7), 7.39 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 1.7), 7.58 с (2H, CH=CH), 8.02–8.07 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (OCH<sub>2</sub>), 101.0 (OCH<sub>2</sub>O), 106.4 (CH), 107.8 (CH), 113.6 (2CH), 119.6 (CH), 124.6 (CH), 129.2, 130.2 (2CH), 130.5, 142.5 (CH), 147.8, 148.9, 162.1, 186.2. Найдено, %: С 74.52; Н 6.45. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 74.54; Н 6.55.

**Общая методика получения пиразолинов 7–11.** К раствору 0.001 моль (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-она **2–6** и 0.001 моль фенилгидразина в 15 мл этанола при комнатной температуре добавляли 2 капли серной кислоты. Полученную смесь кипятили 5–7 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

**3-[4-(Пентилокси)фенил]-1,5-дифенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (7).** Выход 31%, т. пл. 105–106°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1599 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.35–1.52 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.73–1.83 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.06 д. д (1H, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 7.0), 3.86 д. д (1H, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 12.2), 3.97 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 5.27 д. д (1H, CHCH<sub>2</sub>, *J* 12.7, 7.0), 6.63–6.69 м (1H, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.83–6.88 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93–6.98 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.04–7.11 м (2H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.19–7.35 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58–7.63 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>CH), 63.4 (CH), 67.1 (OCH<sub>2</sub>), 112.6 (2CH), 113.9 (2CH), 117.9 (CH), 124.6, 125.3 (2CH), 126.6 (2CH), 126.8 (CH), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 142.4, 144.5, 146.1, 159.0. Найдено, %: С 81.17; Н 7.33; N 7.27. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 81.21; Н 7.34; N 7.29.

**5-(4-Метоксифенил)-3-[4-(пентилокси)фенил]-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол (8).** Выход 62%, т. пл. 103–105°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1596 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.97 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J*

7.0), 1.35–1.53 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 1.73–1.83 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3.02 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 7.0), 3.75 с (3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.81 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 12.1), 3.97 т (2Н, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 5.22 д. д (1Н, CH, *J* 12.1, 7.0), 6.62–6.68 м (1Н, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.79–6.89 м (4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93–6.99 м (2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.04–7.11 м (2Н, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.17–7.23 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 7.58–7.63 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>CH), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 62.9 (CH), 67.1 (OCH<sub>2</sub>), 112.6 (2CH), 113.9 (4CH), 117.8 (CH), 124.7, 126.4 (2CH), 126.6 (2CH), 128.0 (2CH), 134.2, 144.5, 146.0, 158.2, 158.9. Найдено, %: С 78.20; Н 7.26; N 6.74. C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78.23; Н 7.29; N 6.76.

**5-(4-Бромфенил)-3-[4-(пентилокси)фенил]-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (9).** Выход 95%, т. пл. 114–115°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1596 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.95 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.34–1.52 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 1.72–1.82 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3.02 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 7.0), 3.86 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>, *J* 17.2, 12.2), 3.96 т (2Н, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 5.29 д. д (1Н, CH, *J* 12.2, 7.0), 6.64–6.70 м (1Н, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.83–6.88 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 6.91–6.95 м (2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.05–7.11 м (2Н, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.22–7.26 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.42–7.46 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.57–7.62 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 43.0 (CH<sub>2</sub>CH), 62.7 (CH), 67.1 (OCH<sub>2</sub>), 112.6 (2CH), 113.9 (2CH), 118.1, 120.3, 124.4, 126.7 (2CH), 127.4 (2CH), 128.1 (2CH), 131.4 (2CH), 141.6, 144.3, 146.2, 159.1. Найдено, %: С 67.30; Н 5.80; N 6.03. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 67.39; Н 5.87; N 6.05.

**N,N-Диметил-4-{3-[4-(пентилокси)фенил]-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил}анилин (10).** Выход 95%, т. пл. 147–148°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1599 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.95 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.36–1.51 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 1.73–1.82 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 2.91 с (6Н, NMe<sub>2</sub>), 3.02 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 7.0), 3.78 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 12.1), 3.96 т (2Н, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 5.16 д. д (1Н, CHCH<sub>2</sub>, *J* 12.1, 7.0), 6.60–6.65 м (1Н, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.64–6.70 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 6.82–6.87 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 6.93–6.98 м (2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.02–7.08 м (2Н, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.09–7.14 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 7.57–7.62 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 40.1 (NMe<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 63.1 (CH), 67.1 (OCH<sub>2</sub>), 112.7 (4CH), 113.8 (2CH), 117.6 (CH), 124.9,

126.1 (2CH), 126.5 (2CH), 128.0 (2CH), 144.6, 146.0, 149.1, 158.9. Найдено, %: С 78.60; Н 7.76; N 9.80. C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 78.65; Н 7.78; N 9.83.

**5-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-3-[4-(пентилокси)фенил]-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (11).** Выход 83%, т. пл. 118–119°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1596 (C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.96 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.35–1.52 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 1.73–1.83 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 3.03 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 7.0), 3.81 д. д (1Н, CH<sub>2</sub>CH, *J* 17.1, 12.1), 3.97 т (2Н, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.5), 5.20 д. д (1Н, CH, *J* 12.1, 7.0), 5.93 с (2Н, OCH<sub>2</sub>O), 6.64–6.70 м (1Н, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.74 д (1Н, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 7.8), 6.75 д (1Н, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 1.8), 6.80 д. д (1Н, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 7.8, 1.8), 6.83–6.88 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.95–7.00 м (2Н, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.06–7.12 м (2Н, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58–7.63 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>CH), 63.2 (CH), 67.1 (OCH<sub>2</sub>), 100.4 (OCH<sub>2</sub>O), 105.6 (CH), 107.9 (CH), 112.6 (2CH), 113.9 (CH), 117.9 (CH), 118.5 (CH), 124.6, 126.6 (2CH), 128.1 (2CH), 136.3, 144.4, 146.1, 146.3, 147.7, 159.0. Найдено, %: С 75.65; Н 6.57; N 6.53. C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.68; Н 6.59; N 6.54.

**Общая методика получения 2,4,6-триарилпириимидинов 12–16.** Смесь 0.001 моль гидрохлорида бензамидина, 0.001 моль одного из (*E*)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(арил)проп-2-ен-1-онов и 0.22 г (0.004 моль) КОН в 10 мл этанола кипятили 5 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

**4-[4-(Пентилокси)фенил]-2,6-дифенилпириимидин (12).** Выход 40%, т. пл. 89–90°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1606, 1589. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 1.37–1.55 м (4Н, CH<sub>2</sub>), 1.77–1.87 м (2Н, CH<sub>2</sub>), 4.04 т (2Н, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 6.98–7.04 м (2Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.45–7.58 м (6Н, Ar), 8.18 с (1Н, =CH), 8.32–8.40 м (4Н, Ar), 8.65–8.70 м (2Н, Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (OCH<sub>2</sub>), 108.8 (CH), 114.0 (2CH), 126.8 (2CH), 127.6 (2CH), 127.8 (2CH), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.8, 129.8 (CH), 130.0 (CH), 136.9, 137.7, 160.9, 163.1, 163.4. Найдено, %: С 82.18; Н 6.63; N 7.08. C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 82.20; Н 6.64; N 7.10.

**4-(4-Метоксифенил)-6-[4-(пентилокси)фенил]-2-фенилпириимидин (13).** Выход 80%, т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1606, 1588. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98 т (3Н, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 1.37–1.55 м (4Н,

CH<sub>2</sub>), 1.77–1.87 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 6.97–7.06 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.43–7.55 м (3H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.10 с (1H, =CH), 8.29–8.39 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.62–8.68 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 54.7 (OCH<sub>3</sub>), 67.2 (OCH<sub>2</sub>), 107.9 (CH), 113.5 (2CH), 113.9 (2CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.29 (2CH), 128.30 (2CH), 129.0, 129.2, 129.6 (CH), 137.9, 160.7, 161.2, 162.9, 163.0, 163.1. Найдено, %: С 79.20; Н 6.60; N 6.57. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.22; Н 6.65; N 6.60.

**4-(4-Бромфенил)-6-[4-(пентилокси)фенил]-2-фенилпиримидин (14)**. Выход 40%, т. пл. 110–112°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1605, 1587. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.37–1.56 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.78–1.88 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.05 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 6.98–7.03 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAm), 7.44–7.54 м (3H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.65–7.70 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 8.24 с (1H, =CH), 8.32–8.38 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.61–8.66 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 108.7 (CH), 114.0 (2CH), 124.3, 127.7 (2CH), 127.8 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 129.9 (CH), 131.2 (2CH), 136.0, 137.6, 161.0, 162.3, 163.2, 163.7. Найдено, %: С 68.45; Н 5.30; N 5.90. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 68.50; Н 5.32; N 5.92.

**N,N-Диметил-4-{6-[4-(пентилокси)фенил]-2-фенилпиримидин-4-ил}анилин (15)**. Выход 40%, т. пл. 99–100°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1608, 1566. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1), 1.37–1.55 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.77–1.87 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.04 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 3.09 с (6H, NMe<sub>2</sub>), 6.77–6.82 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 6.97–7.02 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 7.43–7.53 м (3H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.00 с (1H, =CH), 8.22–8.27 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>), 8.28–8.33 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 8.63–8.68 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (OCH<sub>2</sub>), 107.0, 111.2 (2CH), 113.9 (2CH), 124.2 (CH), 127.5 (2CH), 127.7 (2CH), 127.9 (2CH), 128.2 (2CH), 129.3, 129.5 (CH), 138.2, 151.5, 160.6, 162.6, 162.7, 163.4. Найдено, %: С 79.58; Н 7.10; N 9.58. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 79.60; Н 7.14; N 9.60.

**4-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-[4-(пентилокси)фенил]-2-фенилпиримидин (16)**. Выход 40%, т. пл. 105–107°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1607, 1589. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.98 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.0), 1.37–1.55 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.82 уш. квинтет (2H,

CH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 4.04 т (2H, OCH<sub>2</sub>, *J* 6.4), 6.09 с (2H, OCH<sub>2</sub>O), 6.96 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 8.2), 6.97–7.02 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 7.43–7.54 м (3H, *m,p*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.92–8.01 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.10 уш. с (1H, =CH), 8.31–8.36 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.61–8.67 м (2H, *o*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (OCH<sub>2</sub>), 101.0 (OCH<sub>2</sub>O), 107.0, 107.7 (CH), 108.1 (CH), 113.9 (2CH), 121.5 (CH), 127.6 (2CH), 127.7 (2CH), 128.4 (2CH), 128.9, 129.7 (CH), 131.1, 137.8, 147.8, 149.3, 160.8, 162.8, 162.9, 163.2. Найдено, %: С 76.58; Н 5.95; N 6.37. C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 76.69; Н 5.98; N 6.39.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исаханиян Ануш Усиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-4908>

Овасян Заруи Арменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6698-7184>

Григорян Геворг Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0675-735X>

Мхитарян Размик Парсамович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6277-2747>

Габриелян Лиана Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9212-9682>

Паносян Генрик Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Дангян Марк Юриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7703-1591>

Саргсян Армен Севакович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7249-233X>

Амбарцумян Артур Альбертович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-7768>

Арутюнян Артур Арменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0641-5453>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morsy N.M., Hassan A.S. // Eur. J. Chem. 2022. Vol. 13. N 2. P. 241. doi 10.5155/eurjchem.13.2.241-252.2245
2. Suwito H., Jumina, Mustofa, Pudjiastuti P., Fanani M.Z., Kimata-Aruga Y., Katahira R., Kawakami T., Fujiwara T., Hase T., Sirat H.M., Puspaningsih N.N.T. //

- Molecules. 2014. Vol. 19. P. 21473. doi 10.3390/molecules191221473
- Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V. // Environ. Chem. Lett. 2020. Vol. 18. N 2. P. 433. doi 10.1007/s10311-019-00959-w
  - Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., Asad M., Zayed M.E.M., Elroby S.A.K., Aqlan F.M., Wani M.Y., Sharma K. // J. Mol. Struct. 2019. Vol. 1190. P. 77. doi 10.1016/j.molstruc.2019.04.046
  - Gouhar R.S., Ewies E.F., El-Shehry M.F., Shaheen M.N.E., Ibrahim E.-M.M.E. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. P. 2368. doi 10.1002/jhet.3301
  - Samshuddin S., Narayana B., Sarojini B.K., Khan M.T.H., Yathirajan H.S., Raj C.G.D., Raghavendra R. // Med. Chem. Res. 2011. Vol. 21. N 8. P. 2012. doi 10.1007/s00044-011-9735-9
  - Гимадиева А.Р., Чернышенко Ю.Н., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. // Баш. хим. ж. 2007. Т. 14. № 3. С. 78.
  - Lagoja I.M. // Chem. Biodivers. 2007. Vol. 2. N 1. P. 1. doi 10.1002/cbdv.200490173
  - Мартинкевич Д.С., Чернявская Е.Ф., Тарасевич В.А. // Вестці НАН Беларусі. Сер. хим. навук. 2021. Т. 57. № 4. С. 431. doi 10.29235/1561-8331-2021-57-4-431-437
  - Rani A., Anand A., Kumar K., Kumar V. // Exp. Opin. Drug Discov. 2019. Vol. 14. N 3. P. 249. doi 10.1080/17460441.2019.1573812
  - Mehmood R., Sadiq A., Alsantali R.I., Mughal E.U., Alsharif M.A., Naeem N., Javid A., Al-Rooqi M.M., Chaudhry G.-S., Ahmed S.A. // ACS Omega. 2022. Vol. 7. N 4. P. 3775. doi 10.1021/acsomega.1c06694
  - Чиряпкин А.С. // Juvenis Scientia. 2022. Т. 8. № 5. С. 16. doi 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_16-30
  - Varghese B., Al-Busafi S.N., Suliman F.O., Al-Kindy S.M.Z. // RSC Adv. 2017. Vol. 7. P. 46999. doi 10.1039/C7RA08939B
  - Ahmed M.H., El-Hashash M.A., Marzouk M.I., El-Naggar A.M. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. P. 114. doi 10.1002/jhet.3380
  - Patil S.B. // Int. J Pharm. Sci. Res. 2018. Vol. 9. N 1. P. 44. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(1).44-52
  - Zhang B., Guo T., Li Z., Kühn F.E., Lei M., Zhao Z.K., Xiao J., Zhang J., Xu D., Zhang T., Li C. // Nat. Commun. 2022. Vol. 13. Art. no. 3365. doi 10.1038/s41467-022-30815-5
  - Achelle S., Rodriguez-Lopez J., Larbani M., Plaza-Pedroche R., Robin-le Guen F. // Molecules. 2019. Vol. 24. P. 1742. doi 10.3390/molecules24091742
  - Агарков А.С., Кожихов А.А., Неведов А.А., Овсянников А.С., Исламов Д.Р., Соловьева С.Е., Антипин И.С. // Докл. РАН. Науки о материалах. 2022. Т. 505. С. 50. doi 10.31857/S2686953522700078; Agarkov A.S., Kozhikhov A.A., Nefedov A.A., Ovsyannikov A.S., Islamov D.R., Solovyova S.E., Antipin I.S. // Doklady Chem. 2022. Vol. 505. P. 177. doi 10.1134/S0012500822700070
  - Арутюнян А.А., Сумбатян А.С., Амбарцумян А.А., Паносян Г.А., Григорян А.С., Степанян Г.М., Мурадян Р.Е. // ЖОрХ. 2023. Т. 59. № 9. С. 1179. doi 10.31857/S0514749223090082; Harutyunyan A.A., Sumbatyan A.S., Ambartsumyan A.A., Panosyan G.A., Grigoryan A.S., Stepanyan G.M., Muradyan R.E. // Russ. J. Org. Chem. 2023. Vol. 59. N 9. P. 1511. doi 10.1134/S1070428023090087
  - Lakowicz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. New York: Springer, 2006. P. 954. doi 10.1007/978-0-387-46312-4
  - Brouwer A.M. // Pure Appl. Chem. 2011. Vol. 83. N 12. P. 2213. doi 10.1351/PAC-REP-10-09-31
  - Hambarzumyan A.A., Hovsepian A.S., Hayrapetyan H.L., Chailyan S.G. // Int. J. Pept. Res. Ther. 2021. Vol. 27. P. 1597. doi 10.1007/s10989-021-10194-z
  - Trott O., Olson A.J. // J. Comput. Chem. 2010. Vol. 31. P. 455. doi 10.1002/jcc.21334
  - Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. // Science. 2020. Vol. 368. N 6492. P. 779. doi 10.1126/science.abb7498
  - Kirsch K., Zeke A., Töke O., Sok P., Sethi A., Sebő A., Kumar G.S., Egri P., Póti Á.L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Reményi A. // Nat. Commun. 2020. Vol. 11. Art. no. 5769. doi 10.1038/s41467-020-19582-3
  - Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T. // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. P. 2250. doi 10.1016/j.bmc.2013.02.014

# Pyrazolines and Pyrimidines Based on (*E*)-1-(4-Pentyloxyphenyl)-3-arylprop-2-en-1-ones. Synthesis, Docking Study and Luminescent Properties

A. U. Isakhanyan<sup>1,\*</sup>, Z. A. Ovasyan<sup>1</sup>, G. S. Grigoryan<sup>2</sup>, R. P. Mkhitarian<sup>2</sup>,  
L. S. Gabrielyan<sup>2</sup>, G. A. Panosyan<sup>1</sup>, M. Yu. Dangyan<sup>1</sup>, A. S. Sargsyan<sup>3</sup>,  
A. A. Hambardzumyan<sup>3</sup>, and A. A. Harutyunyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry  
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

<sup>2</sup> *Yerevan State University, Yerevan, 0025 Armenia*

<sup>3</sup> *Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,  
Yerevan, 0056 Armenia*

\*e-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Received June 6, 2024; revised August 19, 2024; accepted August 21, 2024

(*E*)-1-(4-Pentyloxyphenyl)-3-(aryl)prop-2-en-1-ones were obtained by condensation of 1-(4-pentyloxyphenyl) ethanone with aromatic aldehydes in an aqueous ethanol solution in the presence of NaOH. The corresponding pyrazoline derivatives were prepared by cyclization of substituted chalcones with phenylhydrazine in an acidic medium, while 2,4,6-triaryl-substituted pyrimidines were produced in the case of benzamidine hydrochloride in the KOH–ethanol. It was found that all synthesized pyrazoline derivatives exhibit pronounced luminescent properties. A docking study of the compounds was carried out against four types of receptors.

**Keywords:** 1-(4-pentyloxyphenyl)ethanone, (*E*)-1-(4-pentyloxyphenyl)-3-(aryl)prop-2-en-1-ones, cyclocondensation, pyrazolines, pyrimidines, luminescence

# СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,5,6,7-ТЕТРАГИДРОИНДОЛ-4-ОНА И ЕГО ТИОАНАЛОГА

© 2024 г. В. А. Сорокина<sup>1</sup>, Д. О. Цыпышев<sup>1</sup>, А. В. Ковальская<sup>1</sup>, В. А. Вахитов<sup>2</sup>,  
И. П. Цыпышева<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,  
Уфа, 450054 Россия

<sup>2</sup> Институт биохимии и генетики, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,  
Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Поступило в редакцию 7 июля 2024 г.

После доработки 5 августа 2024 г.

Принято к печати 8 августа 2024 г.

Синтезированы производные 1,5,6,7-тетрагидроиндол-4-она и его тиаоаналога. Изучена их цитотоксичность *in vitro* в отношении клеток НЕК293, Jurkat и MCF-7. Выявлено соединение-хит – 6,6-диметил-1-(2-метилфенил)-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-он, ингибирующее метаболическую активность клеток лимфобластного лейкоза (Jurkat) с  $IC_{50} = 14.8$  мкМ и нормальных клеток эмбриональных клеток почки человека (НЕК293) с  $IC_{50} = 93.63$  мкМ. *In silico* показано, что механизм цитотоксического действия наиболее активного соединения, предположительно, может реализовываться за счет его взаимодействия с сайтом циклин-зависимой киназы CDK9.

**Ключевые слова:** 1,5,6,7-тетрагидроиндол-4-он, реагент Лавессона, цитотоксичность, молекулярный докинг, CDKs

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050053, **EDN:** FKIEGC

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из ценных источников новых биологически активных веществ являются азотсодержащие гетероциклические соединения, в том числе индольного ряда, что обусловлено высоким синтетическим потенциалом самого индольного фрагмента и возможностью синтеза на его основе библиотек разнообразных производных [1–6]. Фармакологический профиль разрешенных для клинического применения лекарственных препаратов, содержащих в своей структуре индольную субъединицу, исключительно широк – это антимикробные, противовирусные, обезболивающие, противовоспалительные, антипсихотические, гипотензивные, противодиабетические, противо-

опухолевые и др. средства [7]. Причем последний тип активности присущ как сложным по своей структуре индольным алкалоидам, например винбластину, винкрестину (*Catharanthus roseus*) или эводиамину (*Evodiae fructus*) [8–10], так и самым простым производным индола [11–19]. В последние два десятилетия опубликовано несколько работ, посвященных направленному созданию ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDKs) – ферментов, регулирующих жизненный цикл опухолевых клеток, на основе индольной [20–22] или тетрагидроиндолоновой матриц [23–26]. Кроме того, наши собственные исследования [27] *in silico* показали потенциальную возможность взаимодействия ряда 6,6-диметил-1,2-дизамещенных-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-онов с активным сайтом

CDK9, что стимулировало продолжение поиска новых цитотоксических агентов среди производных аналогичных структурных групп.

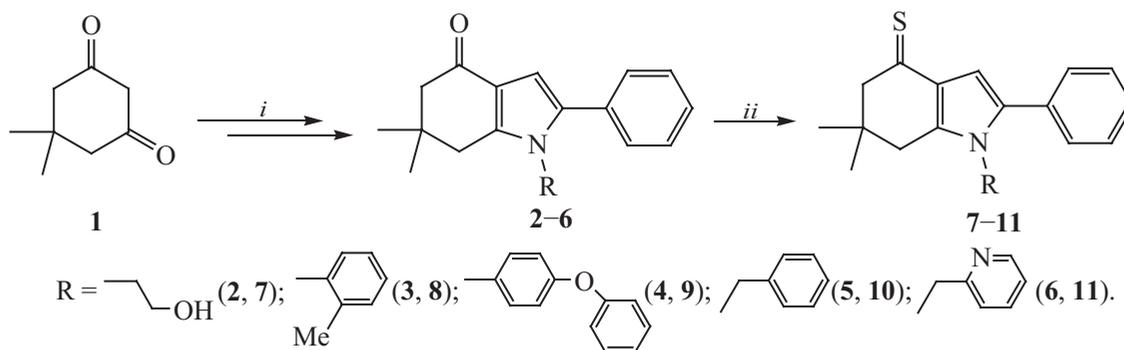
Таким образом, целью настоящей работы является синтез производных тетрагидроиндол-4-она и тетрагидроиндол-4-тиона, *in vitro* определение их цитотоксических свойств в отношении условно-нормальных клеток НЕК293 (линия эмбриональной почки человека) и опухолевого происхождения – Jurkat (линия лимфобластного лейкоза человека) и MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека) с параллельной *in silico* оценкой способности вы-

явленных соединений-хитов взаимодействовать с активными сайтами CDK2, CDK5 и CDK9 [28–31].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез исходных тетрагидроиндолонов **2–6** (схема 1) осуществлен согласно литературным методикам [27, 32–34] реакцией димедона **1** с бромацетофеноном и далее с 3-хлор-, 2-метил-, 4-феноксианилинами и бензиламином. Следующую стадию, позволяющую получить тетрагидроиндолтионы **7–11**, осуществляли кипячением индолонов **2–6** с эквимольным количеством реагента Лавес-

Схема 1.



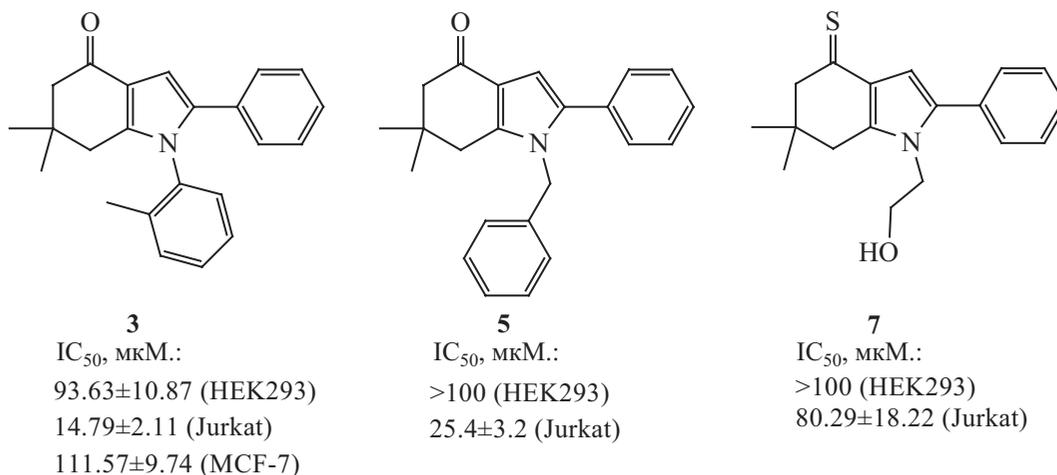
Условия реакции: *i*, бромацетофенон,  $\text{CHCl}_3$ , затем  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{AcOH}$ , кипячение; *ii*, реагент Лавессона, толуол,  $110^\circ\text{C}$ .

Таблица 1. Влияние соединений **2–11** на метаболическую активность клеток НЕК293, Jurkat и MCF-7.

Соединение	$\text{IC}_{50}$ , мкМ. <sup>a</sup>		
	НЕК293	Jurkat	MCF-7
<b>2</b>	>100	>100	>100
<b>3</b>	93.63±10.87	14.79±2.11	111.57±9.74
<b>4</b>	>100	>100	>100
<b>5</b>	>100	25.4±3.2	>100
<b>6</b>	>100	>100	>100
<b>7</b>	>100	80.29±18.22	>100
<b>8</b>	>100	>100	>100
<b>9</b>	>100	>100	>100
<b>10</b>	>100	>100	>100
<b>11</b>	>100	>100	>100

<sup>a</sup> Значения  $\text{IC}_{50}$  получены при оценке активности соединений с помощью красителя PrestoBlue® Cell Viability Reagent. Данные представлены в виде среднего значения трех измерений (два независимых эксперимента) для каждой концентрации ± стандартное отклонение, по отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

Схема 2.



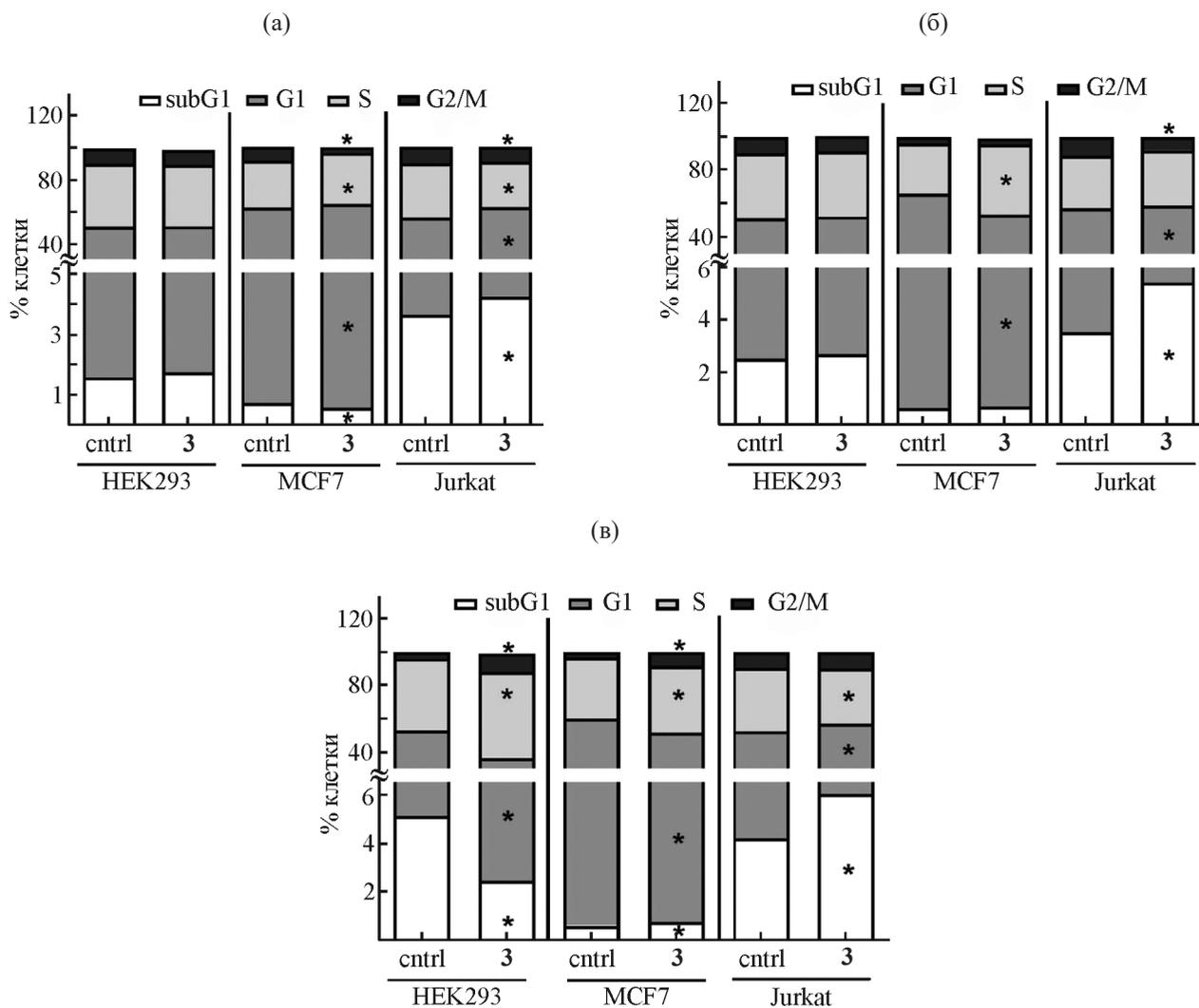
сона согласно работе [35]; тионы **7–11** получены с выходами 91–96%.

Цитотоксическую активность производных **2–11** оценивали в отношении клеток линий HEK293 (нормальные эмбриональные клетки почки человека), Jurkat (клеточная линия лимфобластного лейкоза) и MCF-7 (клетки аденокарциномы молочной железы). Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1. Установлено, что соединения **5** и **7** ингибировали метаболическую активность клеток Jurkat со значениями  $IC_{50} = 25.4 \pm 3.2$  и  $80.29 \pm 18.22$  мкМ. соответственно. Соединение **3** оказалось активным в отношении двух клеточных линий опухолевого происхождения – Jurkat с  $IC_{50} = 14.79 \pm 2.11$  и MCF-7 с  $IC_{50} = 111.57 \pm 9.74$  мкМ., а также в отношении условно-нормальных клеток HEK293 ( $IC_{50} = 93.63 \pm 10.87$  мкМ., схема 2).

С целью изучения механизма цитотоксического действия наиболее активного соединения **3** проведен анализ его влияния на прогрессию клеточного цикла. Показано, что в клетках линии Jurkat соединение **3** в течение всего эксперимента (через 24, 48, 72 ч) вызывает увеличение количества апоптотических клеток, о чем судили по их накоплению в популяции subG1, сопровождающееся незначительным снижением содержания клеток в фазах G1 и S, что свидетельствует об индукции апоптоза, без влияния на параметры клеточного цикла. В клетках линии аденокарциномы молоч-

ной железы MCF-7 инкубация с соединением **3** в течение 24 ч приводит к повышению содержания клеток в S фазе и снижению количества клеток в фазе G2/M (рис. 1а); через 48 ч инкубации наблюдается снижение количества клеток в G1 и накопление клеток в S-фазе (рис. 1б). Данный эффект соединения **3** в отношении клеточной линии MCF-7 сохраняется в течение 72 ч, что сопровождается одновременно накоплением апоптотических клеток (рис. 1в). Таким образом, снижение жизнеспособности клеток линии MCF-7 при действии **3** может быть обусловлено цитостатическим действием вследствие ареста S фазы цикла и подавления клеточной пролиферации. В совокупности полученные результаты свидетельствуют о различном, зависимом от клеточной линии, действии соединения **3**: в клетках линии Jurkat соединение индуцирует апоптоз, не оказывая влияния на прогрессию клеточного цикла (цитотоксическое действие), тогда как антипролиферативный эффект соединения в клетках MCF-7 реализуется за счет ареста S-фазы клеточного цикла.

В дополнение к оценке цитотоксических свойств синтезированных соединений и с целью определения возможных молекулярных мишеней соединения-хита **3**, связанных с его цитотоксическим действием (рис. 1), *in silico* была осуществлена процедура молекулярного докинга **3** в активные центры циклинзависимых



**Рис. 1.** Оценка влияния соединения **3** на прогрессию клеточного цикла клеток HEK293, MCF-7, и Jurkat. Клетки с тестируемым соединением в концентрации  $IC_{50}$ , определенной для каждой клеточной линии, инкубировали в течение 24 (а), 48 (б), 72 ч (в). Данные, полученные в двух независимых экспериментах ( $N = 2$ ,  $n = 6$ ), представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение; \* –  $p < 0.05$  (t-критерий Уилкоксона).

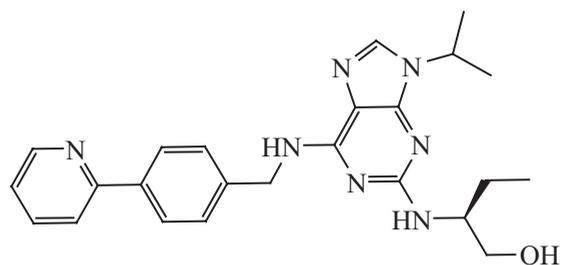
киназ CDK2, CDK5 и CDK9 (PDB коды: 4GCI, 3O0G, и 3LQ5 [28–31]. В качестве оценочных критериев использовали рассчитанные значения  $\Delta G_{\text{bind}}$  (энергия связывания лиганда и белка в лиганд-белковый комплекс), а также количество совпадающих для соединения **3** и референсных лигандов взаимодействий с аминокислотами. Согласно результатам выполненных расчетов (табл. 2) значения  $\Delta G_{\text{bind}}$  соединения **3** и референсного лиганда S-CR8 (схема 3) оказались наиболее близки в случае CDK9 (–58.84 и –59.64 ккал/моль соответственно).

Кроме того, соединение **3** и лиганд S-CR8 образуют по две водородные связи с аминокислотной последовательностью активного сайта (лиганд S-CR8 с GLN27 и CYS106, а соединение **3** с ASP167, PHE168, табл. 2). Докинг-позы референсного лиганда S-CR8 и тетрагидроиндолона **3** внутри 3LQ5 сайта связывания CDK9, представлены на рис. 2. Все вышесказанное в совокупности с полученными ранее результатами [27] позволяет предположить, что CDK9 может являться подходящей молекулярной мишенью для направленного синтеза ее ингибиторов на основе тетрагидроиндол-4-оной системы.

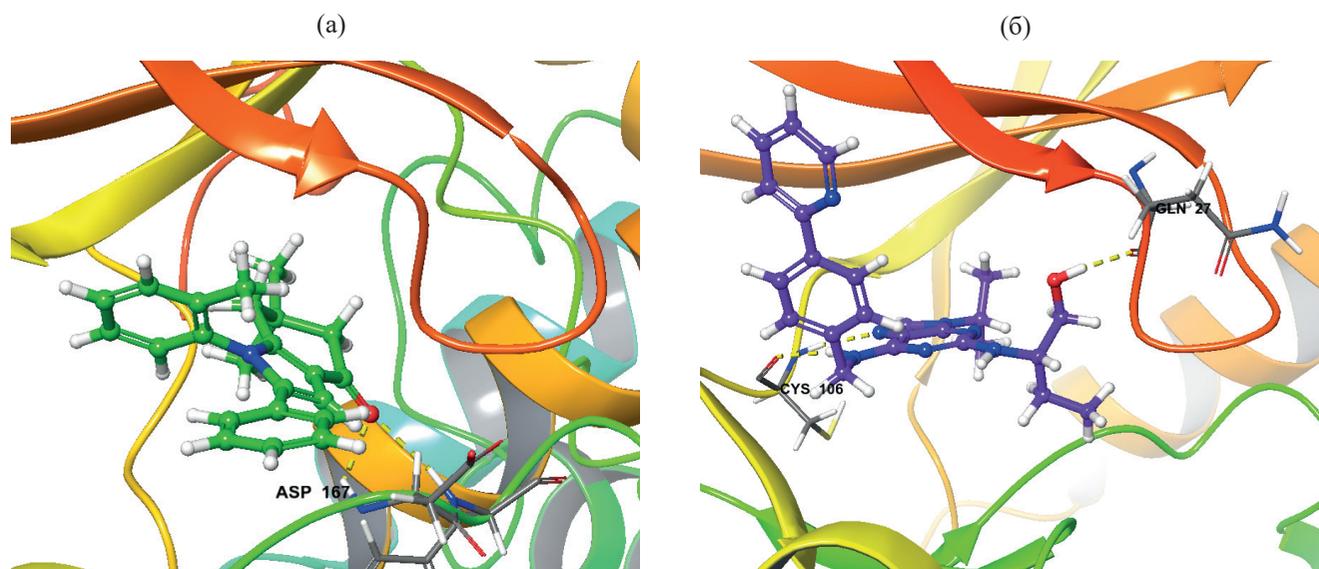
**Таблица 2.** Результаты докинга соединения-хита **3** в 4GCJ, 3O0G и 3LQ5 сайты связывания циклин-зависимых киназ CDK2, CDK5 и CDK9.

PDB	Лиганд	H-связи	Другие взаимодействия	$\Delta G$ MM-GBSA
4GCJ	CDK2 (RMSD = 0.215 Å)			
	RC-3-89	GLU81, LEU83, ASP86	солевой мостик: ASP145	-69.43
	<b>3</b>	LEU 83	-	-52.47
3O0G	CDK5 (3O0G) (RMSD = 0.335 Å)			
	АТФ-аналог	LYS33, GLU81, CYS83	солевой мостик: LYS33	-67.57
	<b>3</b>	-	$\pi$ -катионное: LYS89	-53.35
3LQ5	CDK9 (3LQ5) (RMSD = 0.803 Å)			
	S-CR8	GLN27, CYS106	-	-59.64
	<b>3</b>	ASP167, PHE168	-	-58.84

**Схема 3.**



S-CR8  
CDK9 (PDB ID: 3LQ5)



**Рис. 2.** Докинг-позиы производного **3** (а) и референсного лиганда S-CR8 (б) в 3LQ5 сайте связывания CDK9; водородные связи обозначены пунктирными линиями.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезирована серия новых производных тетрагидроиндол-4-она и их тиоаналогов. Проведена оценка цитотоксической активности полученных соединений в отношении клеточных линий НЕК293, Jurkat и MCF-7, в результате которой обнаружено соединение-хит – 6,6-диметил-1-(2-метилфенил)-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-он **3** – с цитотоксической активностью в отношении клеток линии Jurkat ( $IC_{50} = 14.79 \pm 2.11$  мкМ.) и клеток MCF-7 ( $IC_{50} = 111.57 \pm 9.74$  мкМ.). *In silico* показано, что механизм цитотоксического действия соединения **3**, предположительно, может реализовываться за счет его взаимодействия с активным сайтом циклин-зависимой киназы CDK9 (PDB код – 3LQ5).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах ALUGRAM®. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле (0.05–0.1 мм, MACHEREY-NAGEL, Германия). Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{15}N$  и  $^{13}C$  записывали на импульсном спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 500.13 ( $^1H$ ), 50.67 ( $^{15}N$ ) и 125.47 МГц ( $^{13}C$ ). Элементный анализ выполняли на CHNS анализаторе Euro 3000 (Nekatech).

Физико-химические константы соединений **2–6, 11** соответствовали литературным [27, 32–34].

**Общая методика синтеза тетрагидроиндолтионов 7–10.** К суспензии 1 ммоль соответствующего тетрагидроиндола в 5 мл толуола добавляли 0.5 ммоль реагента Лавессона. Полученную смесь кипятили в течение 30 мин. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу концентрировали, остаток хроматографировали на  $SiO_2$  (элюент – бензол).

**1-(2-Гидроксиэтил)-6,6-диметил-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индол-4-тион (7)** получали из 0.20 г (0.84 ммоль) тетрагидроиндола **2**. Выход 0.23 г (91%), аморфное вещество. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 с (6H,  $H^{8(9)}$ ), 2.73 с (2H,  $H^7$ ), 2.88 с (2H,  $H^5$ ), 3.62 т (2H,  $H^2$ , *J* 5.7), 4.05 т (2H,  $H^1$ , *J* 5.7), 6.80 с (1H,  $H^3$ ), 7.36 т (1H,  $H^{пара-Ph}$ , *J* 7.8), 7.39 д. д (2H,  $H^{мета-Ph}$ , *J* 7.8, 7.4), 7.42 д (2H,  $H^{орто-Ph}$ , *J* 7.4). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.:

28.15 ( $C^{8(9)}$ ), 36.14 ( $C^6$ ), 37.28 ( $C^7$ ), 46.34 ( $C^1$ ), 60.79 ( $C^5$ ), 61.61 ( $C^2$ ), 108.56 ( $C^3$ ), 128.19 ( $C^{пара-Ph}$ ), 128.70 ( $C^{орто-Ph}$ ), 129.36 ( $C^{мета-Ph}$ ), 131.10 ( $C^{3a}$ ), 132.02 ( $C-Ph$ ), 137.47 ( $C^2$ ), 140.02 ( $C^{7a}$ ), 225.40 ( $C^4$ ). Спектр ЯМР  $^{15}N$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_N$ , м. д.: 159.67 ( $N^1$ ). Найдено, %: C 72.18; H 7.08; N 4.65; S 10.69.  $C_{18}H_{21}NOS$ . Вычислено, %: C 72.20; H 7.07; N 4.68; S 10.71.

**6,6-Диметил-1-(2-метилфенил)-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-инден-4-тион (8)** получали из 0.20 г (0.61 ммоль) тетрагидроиндола **3**. Выход 0.19 г (95%), аморфное вещество. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 с (3H,  $H^8$ ), 1.09 с (3H,  $H^9$ ), 1.88 с (3H,  $CH_3^2$ ), 2.16 д (1H,  $H_A^7$ , *J* 16.9), 2.45 д (1H,  $H_B^7$ , *J* 6.9), 2.90 д (1H,  $H_A^5$ , *J* 16.8), 2.97 д (1H,  $H_B^5$ , *J* 16.8), 7.07 с (1H,  $H^3$ ), 7.11 д (2H,  $H^{орто-Ph}$ , *J* 7.9), 7.14–7.15 м (3H,  $H^{мета-Ph}$ ,  $H^{пара-Ph}$ ), 7.24 д. д (1H,  $H^6$ , *J* 7.4, *J* 1.5), 7.25 д. д (1H,  $H^3$ , *J* 7.4, *J* 1.7), 7.31 т. д (1H,  $H^5$ , *J* 7.4, *J* 7.4, *J* 1.7), 7.36 т. д (1H,  $H^4$ , *J* 7.4, *J* 7.4, *J* 1.5). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 17.44 ( $CH_3^2$ ), 27.17 ( $C^8$ ), 28.73 ( $C^9$ ), 36.19 ( $C^6$ ), 37.22 ( $C^7$ ), 61.04 ( $C^5$ ), 107.43 ( $C^3$ ), 127.04 ( $C^5$ ), 127.19 ( $C^{пара-Ph}$ ), 127.46 ( $C^{орто-Ph}$ ), 128.21 ( $C^{мета-Ph}$ ), 128.47 ( $C^6$ ), 129.38 ( $C^4$ ), 131.31 ( $C^3$ ), 131.36 ( $C^{3a}$ ), 131.63 ( $C-Ph$ ), 135.97 ( $C^2$ ), 136.61 ( $C^1$ ), 137.89 ( $C^2$ ), 140.18 ( $C^{7a}$ ), 226.00 ( $C^4$ ). Спектр ЯМР  $^{15}N$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_N$ , м. д.: 171.39 ( $N^1$ ). Найдено, %: C 79.97; H 6.70; N 4.06; S 9.29.  $C_{23}H_{23}NS$ . Вычислено, %: C 79.96; H 6.71; N 4.05; S 9.28.

**6,6-Диметил-1-(4-феноксифенил)-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-инден-4-тион (9)** получали из 0.20 г (0.49 ммоль) тетрагидроиндола **4**. Выход 0.20 г (96%), аморфное вещество. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.08 с (6H,  $H^{8(9)}$ ), 2.50 с (2H,  $H^7$ ), 2.93 с (2H,  $H^5$ ), 6.99 д (2H,  $H^{2(6)}$ , *J* 8.8), 7.01 с (1H,  $H^3$ ), 7.05 д (2H,  $H^{2(6)}$ , *J* 7.7), 7.07 д (2H,  $H^{3(5)}$ , *J* 8.8), 7.11 д (2H,  $H^{орто-Ph}$ , *J* 7.9), 7.17–7.19 м (4H,  $H^4$ ,  $H^{пара-Ph}$ ,  $H^{мета-Ph}$ ), 7.38 т (2H,  $H^{3(5)}$ , *J* 7.7, *J* 7.7). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_C$ , м. д.: 28.03 ( $C^{8(9)}$ ), 36.16 ( $C^6$ ), 37.64 ( $C^7$ ), 61.00 ( $C^5$ ), 107.94 ( $C^3$ ), 118.70 ( $C^{2(6)}$ ), 119.63 ( $C^{2(6)}$ ), 124.27 ( $C^4$ ), 127.19 ( $C^{пара-Ph}$ ), 128.18 ( $C^{мета-Ph}$ ), 128.24 ( $C^{орто-Ph}$ ), 128.90 ( $C^{3(5)}$ ), 130.00 ( $C^{3(5)}$ ), 131.34 ( $C^{3a}$ ), 131.52 ( $C-Ph$ ), 131.95 ( $C^1$ ), 137.83 ( $C^2$ ), 140.04 ( $C^{7a}$ ), 156.04 ( $C^1$ ), 157.59 ( $C^4$ ), 226.13 ( $C^4$ ). Спектр ЯМР  $^{15}N$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta_N$ , м. д.: 171.97 ( $N^1$ ). Найдено, %: C 79.39; H 5.96; N 3.33; S 7.54.  $C_{28}H_{25}NOS$ . Вычислено, %: C 79.40; H 5.95; N 3.31; S 7.57.

**1-Бензил-6,6-диметил-2-фенил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-инден-4-тион (10)** получали из 0.20 г (0.61 ммоль) тетрагидроиндола **5**. Выход 0.19 г (92%), аморфное вещество. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.04 с (6H,  $\text{H}^{8(9)}$ ), 2.47 с (2H,  $\text{H}^7$ ), 2.90 с (2H,  $\text{H}^5$ ), 5.10 с (2H,  $\text{H}^1$ ), 6.91 с (1H,  $\text{H}^3$ ), 6.93 д (2H,  $\text{H}^{2(6)}$ ), *J* 7.4), 7.25–7.33 м (8H,  $\text{H}^{3(5)}$ ),  $\text{H}^{\text{орто-Ph}}$ ,  $\text{H}^{\text{пара-Ph}}$ ,  $\text{H}^{\text{мета-Ph}}$   $\text{H}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 27.99 ( $\text{C}^{8(9)}$ ), 36.18 ( $\text{C}^6$ ), 36.82 ( $\text{C}^7$ ), 47.96 ( $\text{C}^1$ ), 60.88 ( $\text{C}^5$ ), 107.91 ( $\text{C}^3$ ), 125.61 ( $\text{C}^{2(6)}$ ), 127.67 ( $\text{C}^4$ ), 128.07 ( $\text{C}^{\text{пара-Ph}}$ ), 128.58 ( $\text{C}^{\text{мета-Ph}}$ ), 128.99 ( $\text{C}^{3(5)}$ ), 129.00 ( $\text{C}^{\text{орто-Ph}}$ ), 131.36 ( $\text{C}^{3a}$ ), 131.66 ( $\text{C-Ph}$ ), 136.85 ( $\text{C}^{1''}$ ), 138.28 ( $\text{C}^2$ ), 139.34 ( $\text{C}^{7a}$ ), 225.73 ( $\text{C}^4$ ). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{N}}$ , м. д.: 160.62 ( $\text{N}^1$ ). Найдено, %: C 79.95; H 6.73; N 4.04; S 9.30.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NS}$ . Вычислено, %: C 79.96; H 6.71; N 4.05; S 9.28.

**Цитотоксические свойства** соединений в отношении условно-нормальных (НЕК293) и клеток опухолевого происхождения (Jurkat, MCF-7) оценивали с использованием красителя PrestoBlue® Cell Viability Reagent (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу изготовителя. Для этого клетки линии НЕК293 и MCF-7 культивировали в среде DMEM (Биолот, Россия), клетки линии Jurkat – в среде RPMI (Биолот, Россия) в присутствии 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки, 2 мМ. L-глутамин, 50 мкг/мл гентамицина сульфата. После 24 ч культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ. (в 0.1%-ном растворе ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч, после чего добавляли PrestoBlue® Cell Viability Reagent в количестве, рекомендованном производителем (1:9). Флуоресценцию красителя (степень редукции красителя) измеряли при длине волны 590 нм, используя мультипланшетный анализатор 2300 EnSpire® Multimode Plate Reader (PerkinElmer, США). Метаболическую активность клеток рассчитывали по отношению к контролю (0.1% ДМСО), который принимали за 100%. Значение концентрации соединения, вызывающее 50%-ное подавление жизнеспособности клеток ( $\text{IC}_{50}$ ), определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPadPrism v.5.02 (GraphPad Software Inc., США). Данные, полученные в 2 независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения трех измерений для каждой концентрации  $\pm$  стандартное отклонение, по

отношению к значениям контроля (0.1% ДМСО), принятого за 100%.

**Анализ клеточного цикла.** Клетки рассаживали в 6-луночные планшеты в питательной среде DMEM или RPMI, содержащей 10%-ную эмбриональную бычью сыворотку, 2 мМ. L-глутамин. Через 24 ч клетки промывали PBS (2 раза) и меняли среду на DMEM/RPMI, содержащую 2 мМ. L- глутамин и инкубировали в течение 24, 48, 72 ч. По истечении времени инкубации клетки трипсинизировали, отмывали PBS и фиксировали 70%-ным этанолом в течение >24 ч при  $-20^\circ\text{C}$ . Анализ клеточного цикла осуществляли методом проточной цитофлуориметрии после окрашивания клеток пропидиййодидом (PI). Для этого зафиксированные клетки отмывали от этанола 2 раза PBS (3 мин, при 1000g), инкубировали с РНКазой А (100 мкг/мл) 5 мин при комнатной температуре и затем с PI (25 мкг/мл) дополнительные 15 мин (при комнатной температуре, в темноте). Анализ распределения клеток по фазам клеточного цикла проводили на проточном цитофлуориметре Novocyte® 2060 (ACEA Bioscience Inc., США). Численную обработку гистограмм флуоресценции и определение процента клеток, соответствующих по количеству ДНК фазам клеточного цикла, проводили с помощью модуля для оценки клеточного цикла программы NovoExpress 1.2.5 (ACEA Bioscience Inc., США). Эксперименты проводили в 2 биологических повторностях. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в рамках стандартного пакета методов статистического анализа Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США), GraphPad Prism 5.0. (GraphPad Software, США).

**Молекулярный докинг** синтезированных соединений в активные сайты циклин-зависимых киназ CDK-2, CDK-5 и CDK-9 был проведен с помощью модулей программного комплекса Schrödinger Suites 2018-1 [36]. Соответствующие перечисленным циклин-зависимым киназам PDB-коды 4GCJ, 3O0G и 3LQ5, были загружены из базы данных RCSB PDB [28], в качестве референсных лигандов использованы соединения RC-3-89, АТР-аналог и S-CR8 [29–31]. Для подготовки соединения **3** и референсных лигандов был применен модуль LigPrep, геометрическая оптимизация силовым

полем OPLS3e [37] для подготовки протеинов 4GCJ, 3O0G и 3LQ5 – модули Protein Preparation Wizard [38] и Prime [39, 40]. Процедуру докинга проводили сначала в режиме Glide (протокол Extra Precision) в соответствующие 4GCJ, 3O0G и 3LQ5 сайты, вкпе с соответствующими референсными лигандами [41–43], затем в режиме Induced Fit Docking. После чего «улучшенные» позы лигандов были подвергнуты оценке ММ-GBSA (в модуле Prime) для расчета значений  $\Delta G_{\text{bind}}$ ; на этом этапе оценки применяли модель сольватации VSGB (OPLS3e), все аминокислотные остатки в радиусе 3 Å от лигандов рассматривали как «гибкие». Отметим, что рассчитанные в процессе выполнения ре-докинга референсных лигандов RC-3-89, АТР-аналога и S-CR8 значения RMSD оказались приемлемыми и составили 0.215, 0.335 и 0.803 Å соответственно (табл. 1), что свидетельствует о корректности воспроизведения их поз внутри активных сайтов и соответствии кристаллографическим данным [29–31] в процессе моделирования.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сорокина Валерия Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5311-9580>

Цыпышев Дмитрий Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4551-0226>

Ковальская Алёна Витальевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7772-2894>

Цыпышева Инна Петровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5025-8742>

Вахитов Венер Абсатгарович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8805-9872>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Все эксперименты выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского исследовательского центра РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского исследовательского центра РАН.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра

Российской академии наук (№ 122031400260-7) и государственного задания Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (№ 122041400169-2).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gomsyan A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 7. doi 10.1007/s10593-012-0960-z
2. Sperry J.B., Wright D.L. // Curr. Opin. Drug. Discov. Devel. 2005. Vol. 8. P. 723
3. Shiro T, Fukaya T, Tobe M. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 397. doi 10.1016/j.ejmech.2014.12.004
4. Huigens R.W. 3rd, Brummel B.R., Tenneti S., Garrison A.T., Xiao T. // Molecules. 2022. Vol. 27. P. 1112. doi 10.3390/molecules27031112
5. Raffa D. Maggio B., Raimondi M.V., Cascioferro S., Plescia F., Cancemi G., Daidone G. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 732. doi 10.1016/j.ejmech.2014.12.023
6. Afzal O., Kumar S., Haider M.R., Ali M.R., Kumar R., Jaggi M., Bawa S. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 871. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.044
7. Маишковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2021. 1216 с.
8. Almagro L., Fernández-Pérez F., Pedreño M.A. // Molecules. 2015. Vol. 20. P. 2973. doi 10.3390/molecules20022973
9. Fernández-Pérez F., Almagro L., Pedreño M.A., Gómez Ros L.V. // Pharm. Biol. 2013. Vol. 51. P. 304. doi 10.3109/13880209.2012.722646
10. Yu H., Jin H., Gong W., Wang Z., Liang H. // Molecules. 2013. Vol. 18. P. 1826. doi 10.3390/molecules18021826
11. Sachdeva H., Mathur J., Guleria A. // J. Chil. Chem. Soc. 2020. Vol. 65. P. 4900. doi 10.4067/s0717-97072020000204900
12. Sibel S. // Curr. Org. Chem. 2017. Vol. 21. P. 2068. doi 10.2174/1385272821666170809143233
13. Aggarwal B.B., Ichikawa H. // Cell Cycle. 2005. Vol. 4. P. 1201. doi 10.4161/cc.4.9.1993
14. Jia Y., Wen X., Gong Y., Wang X. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 200. P. 112359. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112359
15. Hong Y., Zhu Y.Y., He Q., Gu S.X. // Bioorg. Med. Chem. 2022. Vol. 55. P. 116597. doi 10.1016/j.bmc.2021.116597
16. Kaur B., Venugopal S., Verma A., Sahu S.K., Wadhwa P., Kumar D., Sharma A. // Curr. Org. Synth. 2023. Vol. 20. P. 376. doi 10.2174/1570179419666220509215722

17. Wan Y., Li Y., Yan C., Yan M., Tang Z. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 183. P. 111691. doi 10.1016/j.ej-mech.2019.111691
18. Asati V., Bhupal R., Bhattacharya S., Kaur K., Gupta G.D., Pathak A., Mahapatra D.K. // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2023. Vol. 23. P. 404. doi 10.2174/1871520622666220607143040
19. Badopra A.H. // *J. Appl. Chem.* 2018. Vol. 7. P. 299.
20. Choi S.J., Lee J.E., Jeong S.Y., Im I., Lee S.D., Lee E.J., Lee S.K., Kwon S.M., Ahn S.G., Yoon J.H., Han S.Y., Kim J.I., Kim Y.C. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 3696. doi 10.1021/jm100080z
21. Jacquemard U., Dias N., Lansiaux A., Bailly C., Logé C., Robert J.M., Lozach O., Meijer L., Mérour J.Y., Routier S. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 4932. doi 10.1016/j.bmc.2008.03.034
22. Choi S.J., Lee J.E., Jeong S.Y., Im I., Lee S.D., Lee E.J., Lee S.K., Kwon S.M., Ahn S.G., Yoon J.H., Han S.Y., Kim J.I., Kim Y.C. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 3696. doi 10.1021/jm100080z
23. Martínez R., Avila-Zarraga G., Ramirez M.T., Perez A. // *Arkivoc.* 2003. N 11. P. 48. doi 10.3998/ark.5550190.0004.b06
24. Martínez R., Avila J.G., Ramírez M.T., Pérez A., Martínez A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 4007. doi 10.1016/j.bmc.2006.02.012
25. Martínez R., Clara-Sosa A., Ramírez Apan M.T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 3912. doi 10.1016/j.bmc.2006.12.018
26. Martínez R., Arzate M.M., Ramírez-Apan M.T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 1849. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.056
27. Сорокина В.А., Цыпышев Д.О., Ковальская А.В., Цыпышева И.П. // *Вестн. Башкирск. унив.* 2021. Т. 26. С. 304. doi 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.6
28. RCSB Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org>
29. Schonbrunn E., Betzi S., Alam R., Martin M.P., Becker A., Han H., Francis R., Chakrasali R., Jakkaraj S., Kazi A., Sebt S.M., Cubitt C.L., Gebhard A.W., Hazlehurst L.A., Tash J.S., Georg G.I. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. P. 3768. doi 10.1021/jm301234k
30. Ahn J.S., Radhakrishnan M.L., Mapelli M., Choi S., Tidor B., Cuny G.D., Musacchio A., Yeh L.A., Kosik K.S. // *Chem. Biol.* 2005. Vol. 12. P. 811. doi 10.1016/j.chem-biol.2005.05.011
31. Bettayeb K., Baunbæk D., Delehouze C., Loaëc N., Hole A.J., Baumli S., Endicott J.A., Douc-Rasy S., Bernard J., Oumata N., Galons H., Meijer L. // *Genes Cancer.* 2010. Vol. 1. P. 369. doi 10.1177/1947601910369817
32. Положенцева И.А., Ковальская А.В., Цыпышев Д.О., Лобов А.Н., Назаров А.М., Данилко К.В., Катаев В.А. // *Баш. хим. ж.* 2018. Том 25. С. 59. doi 10.17122/bcj-2018-1-59-66
33. Ramadas S.R., Padmanabhan S. // *J. Prakt. Chem.* 1978. Vol. 320. P. 863. doi 10.1002/prac.19783200520
34. Khalafy J., Badparvar F., Marjani A.P. // *J. Chil. Chem. Soc.* 2016. Vol. 61. P. 3112. doi 10.4067/s0717-97072016000300021
35. Koval'skaya A.V., Petrova P.R., Tsyypyshev D.O., Lobov A.N., Tsyypysheva I.P. // *Nat. Prod. Res.* 2022. Vol. 36. P. 3538. doi 10.1080/14786419.2020.1868460
36. Schrödinger Release 2018-1: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, 2018 (демо-версия от 03.03.2021 для ФГБУ «Институт фармакологии им. А.В. Закусова», Москва)
37. Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J.Y., Wang L., Lupyán D., Dahlgren M.K., Knight J.L., Kaus J.W., Cerutti D.S., Krilov G., Jorgensen W.L., Abel R., Friesner R.A. // *J. Chem. Theory. Comput.* 2016. Vol. 12. P. 281. doi 10.1021/acs.jctc.5b00864
38. Sastry G.M., Adzhigirey M., Day T., Annabhimoju R., Sherman W. // *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2013. Vol. 27. P. 221. doi 10.1007/s10822-013-9644-8
39. Jacobson M.P., Pincus D.L., Rapp C.S., Day T.J., Honig B., Shaw D.E., Friesner R.A. // *Proteins.* 2004. Vol. 55. P. 351. doi 10.1002/prot.10613
40. Jacobson M.P., Friesner R.A., Xiang Z., Honig B. // *J. Mol. Biol.* 2002. Vol. 320. P. 597. doi 10.1016/s0022-2836(02)00470-9
41. Friesner R.A., Murphy R.B., Repasky M.P., Frye L.L., Greenwood J.R., Halgren T.A., Sanschagrin P.C., Mainz D.T. // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 6177. doi 10.1021/jm051256o
42. Halgren T.A., Murphy R.B., Friesner R.A., Beard H.S., Frye L.L., Pollard W.T., Banks J.L. // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 1750. doi 10.1021/jm030644s
43. Friesner R.A., Banks J.L., Murphy R.B., Halgren T.A., Klicic J.J., Mainz D.T., Repasky M.P., Knoll E.H., Shelly M., Perry J.K., Shaw D.E., Francis P., Shenkin P.S. // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 1739. doi 10.1021/jm0306430

# Synthesis and Cytotoxic Activity of 1,5,6,7-Tetrahydroindol-4-one Derivatives and Its Thio Analogue

V. A. Sorokina<sup>1</sup>, D. O. Tsypyshev<sup>1</sup>, A. V. Koval'skaya<sup>1</sup>, V. A. Vakhitov<sup>2</sup>, and I. P. Tsypysheva<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
Ufa, 450054 Russia

<sup>2</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,  
Ufa, 450054 Russia

\*e-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

Received July 7, 2024; revised August 5, 2024; accepted August 8, 2024

Derivatives of 1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one and its thio analogue were synthesized and their cytotoxicity against HEK293, Jurkat and MCF-7 cells was investigated *in vitro*. The hit compound, 6,6-dimethyl-1-(2-methylphenyl)-2-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indol-4-one, was found to inhibit the metabolic activity of lymphoblastic leukemia cells (Jurkat) with  $IC_{50} = 14.8 \mu\text{M}$  and normal human embryonic kidney cells (HEK293) with  $IC_{50} = 93.63 \mu\text{M}$ . The proposed mechanism of cytotoxic action of the most active compound was shown *in silico* to be mediated by interaction with the cyclin-dependent kinase CDK9 site.

**Keywords:** 1,5,6,7-tetrahydroindol-4-one, Lawesson reagent, cytotoxicity, molecular docking, CDKs

# СИНТЕЗ 1-АМИНОАЛКИЛ-5,6-ДИАРИЛ-2-ОКСОПИРРОЛО[3,4-*c*]ПИРАЗОЛОВ

© 2024 г. Н. Н. Касимова<sup>1,\*</sup>, В. Л. Гейн<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Пермь, 614990 Россия  
\*e-mail: pufmail135@gmail.com

Поступило в редакцию 18 июля 2024 г.

После доработки 18 августа 2024 г.

Принято к печати 20 августа 2024 г.

Реакция замещенных 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в кипящей ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолов. Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР <sup>13</sup>C и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.

**Ключевые слова:** 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолы

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050064, **EDN:** FKFQEC

## ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические системы пиррола и пиразола представляют постоянный интерес в качестве перспективных объектов фармакологических исследований. Различные соединения, содержащие ядро пирроло[2,3-*d*]пиримидина, демонстрируют антидепрессивную активность [1] или рассматриваются в качестве перспективных агентов для терапии онкологических заболеваний [2–4]. Соединения на основе пиразоло[3,4-*d*]пиримидина проявляют антимикробное действие [5] и сродство к аденозиновым рецепторам [6], позволяющее предполагать наличие у них антиаритмических свойств. Биологическая активность этих молекул обусловлена ингибированием либо активацией соответствующих белков. В частности поэтому синтез производных пиррола, в том числе и с разнообразными алкильными заместителями [7], – одно из обширных направлений современной медицинской химии. Среди представителей класса пирроло[3,4-*c*]пиразолов обнаружены ингибиторы киназ [8], которые могут служить объектами для испытаний противораковой активности. Имеются данные о том,

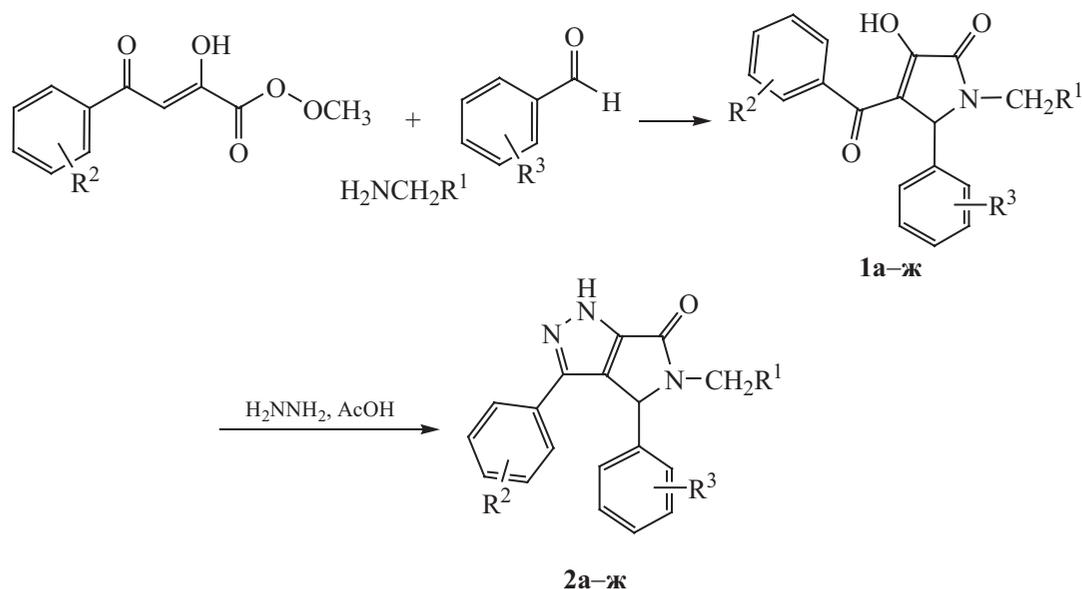
что пирроло[3,4-*c*]пиразолы обладают выраженным анальгетическим действием [9].

Учитывая сказанное выше, поиск новых лекарственных веществ среди 1-алкилзамещенных пирроло[3,4-*c*]пиразолов имеет смысл продолжать в направлении синтеза производных с различной структурой аминоалкильного фрагмента в положении 1. Распространенный метод синтеза этих соединений – взаимодействие пиррол-2,3-дионов с гидразином [10]. Описаны также другие способы, в частности пример получения взаимодействием 5-аминопиразолов с изоцианатами [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений для синтеза новых производных пирроло[3,4-*c*]пиразолов известной трехкомпонентной реакцией [10] получены 5-арил-4-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны **1a–ж**, содержащие в положении 1 2-аминопропильный, 3-диметиламинопропильный или 3-дибутиламинопропильный остаток (схема 1). Реакция протекает при кратковременном нагревании в 1,4-диоксане или 96%-ном этаноле. Соединения **1a–e** получали в форме соответствующих гидрохлоридов.

Схема 1.



$R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br}$ ,  $R^3 = 4\text{-Cl}$  (**а**);  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Br}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**б**);  $R^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-Cl}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**в**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = 4\text{-F}$  (**г**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = 4\text{-}t\text{C}_4\text{H}_9$  (**д**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ ,  $R^2 = 4\text{-NO}_2$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**е**);  $R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ ,  $R^2 = 4\text{-OCH}_3$ ,  $R^3 = 2\text{-Cl}$  (**ж**).

Соединения **1a–ж** представляют собой бесцветные или светло-желтые кристаллические вещества, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и кислотах, и дают интенсивное вишневое окрашивание со спиртовым раствором хлорида железа(III). Гидрохлориды **1a–е** растворимы в воде.

Строение соединений **1a–ж** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ранее 1-(2-аминопропил)-5-арил-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны были успешно введены нами в реакцию с гидразингидратом как в форме гидрохлоридов, так и в форме оснований [10]. В то же время для 1-(2-аминоэтил)производных в форме оснований реакция с нуклеофильными реагентами по атому углерода карбонильной группы в положении 3 затруднена, взаимодействие протекает преимущественно в виде гидрохлоридов [12].

Вновь синтезированные гидрохлориды 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **1a–е** вводили во взаимодействие с гидразингидратом при кипя-

чении в ледяной уксусной кислоте в течение 1.5 ч. Во всех случаях с выходами 50–92% образуются пирроло[3,4-*c*]пиразолы **2a–е**, растворимые в этаноле, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и воде. Однако целевой продукт **2ж** был выделен лишь после 3-часового кипячения в том же растворителе с выходом 8% в форме ацетата.

Строение соединений **2a–ж** подтверждено данными ИК, ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В ИК спектрах присутствуют полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями лактамного карбонила при 1635–1704  $\text{cm}^{-1}$ , протонированной первичной (2892–2980  $\text{cm}^{-1}$ , **2a–в**) или третичной (3107–3260  $\text{cm}^{-1}$ , **2г–ж**) аминогруппы боковой цепи, а также вторичной аминогруппы пиразольного цикла при 3385–3405  $\text{cm}^{-1}$ .

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  имеется удвоенный набор сигналов протонов бокового аминокильного фрагмента в области 0.77–3.81 м. д. и метинового протона в положении 4 при 6.02–6.21 м. д., что объясняется присутствием в молекуле 2 хиральных центров; аналогичная картина наблюдалась ранее [10].

Присутствуют также группа сигналов ароматических протонов в области 6.81–8.13 м. д., уширенный синглет протонов первичной (8.79–9.18 м. д., **2а–в**) и третичной (9.30–10.81 м. д., **2г–ж**) протонированных аминогрупп боковой цепи, а также синглет протона вторичной аминогруппы пиразольного цикла (**2д–ж**) при 13.83–14.29 м. д. Последний в спектрах остальных соединений отсутствует вследствие обменных процессов. По этой же причине отсутствуют и сигналы протонов енольных гидроксильных групп в спектрах всех исходных соединений **1а–ж** [10].

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **2а–в** наблюдаются характерные сигналы амидного углерода при 161.07–163.80 м. д., азометинового углерода при 148.41–148.72 м. д. и третичного углерода в положении 4 гетероцикла при 44.42–46.08 м. д. Для соединений **1а–д** и **2а–г** получены масс-спектры высокого разрешения. Во всех спектрах присутствуют пики молекулярного иона, подтверждающие указанную структуру. Состав остальных соединений подтвержден данными элементного анализа.

Соединения, полученные нами реакцией новых 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразином, планируется использовать для скрининга противовоспалительной, анальгетической и других видов нейротропной активности.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, реакцией замещенных 1-аминоалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов с гидразингидратом в кипящей ледяной уксусной кислоте получены 1-аминоалкил-5,6-диарил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразолы. Данная работа продолжает исследования в области комбинаторной химии биологически активных соединений ряда 2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu в таблетках KBr (соединения **1а–д** и **2а–г**) и SPECORD-85 в виде суспензии в вазелиновом масле (соединения **1ж** и **2е, ж**). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Bruker Avance ПИИД (рабочая частота – 400 МГц, внутренний стандарт – ТМС, соединения **1а–е** и **2а–е**) и Bruker DRX-500 (рабочая частота – 500 МГц, внутренний стандарт – ГМДС, соединения **1ж** и **2ж**). Спектры

ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений снимали на Фурье-спектрометре Bruker Avance ПИИД [100 МГц,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ , внутренний стандарт – ТМС]. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе Bruker maXis в режиме электроспрей-ионизации. Элементный анализ выполняли на приборе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определяли на приборе ВУСНІ М-565.

### Общая методика синтеза соединений **1а–в**.

К раствору 0.02 моль 1,2-диаминопропана и 0.02 моль ароматического альдегида в 30 мл 1,4-диоксана при 40°C добавляли раствор 0.02 моль метилового эфира ароилпировиноградной кислоты в 50 мл 1,4-диоксана и оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 96%-ного этанола и сушили на воздухе. Далее 0.01 моль полученного вещества растворяли на кипящей водяной бане в 40 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, затем упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали.

### Гидрохлорид **1-(2-аминопропил)-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она (1а)**.

Выход 50%, т. пл. 215–217°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (C=O), 1684 (CON), 2917 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3435 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.21 уш. с и 8.35 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.64 м (4H, Ar), 7.40 м (4H, Ar), 5.59 с и 5.57 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.76 м и 3.60 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.49 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.94 м и 2.75 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.15 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 45.39, 45.99, 60.47, 60.88, 128.52, 129.67, 129.80, 130.57, 131.80, 132.87, 137.39, 166.49, 187.58. Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 449.0262, 450.0292, 451.0233 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ : 449.0262).

### Гидрохлорид **1-(2-аминопропил)-4-(4-бромбензоил)-3-гидрокси-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-она (1б)**.

Выход 46%, т. пл. 224–226°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1632 (C=O), 1698 (CON), 2938 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3407 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.12 уш. с и 8.25 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.65 м (4H, Ar), 7.44 м (2H, Ar), 7.15 м (2H, Ar), 5.58 с и 5.57 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.75 м и 3.59 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.46 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.93 м и 2.72 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 1.15 д и 1.13 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.4 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 433.0557, 434.0791 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ : 433.0558).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-3-гидрокси-5-(4-фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-она (1в).** Выход 65%, т. пл. 228–230°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1634 (C=O), 1684 (CON), 2935 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3406 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 8.23 уш. с и 8.10 уш. с (3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7.71 м (2H, Ar), 7.51 м (2H, Ar), 7.45 м (2H, Ar), 7.16 м (2H, Ar), 5.59 с и 5.58 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.75 м и 3.59 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.46 м и 3.37 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 2.94 м и 2.73 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ) 1.15 д и 1.13 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 389.1065, 390.1098, 391.1042 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_2\text{O}_3$ : 389.1063).

**Общая методика синтеза соединений 1г–е.** К раствору 0.02 моль *N,N*-диметил-1,3-пропандиамина и 0.02 моль ароматического альдегида в 30 мл 1,4-диоксана при 40°C добавляли раствор 0.02 моль метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты в 50 мл 1,4-диоксана. Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 96%-ного этанола. Далее 0.01 моль полученного вещества растворяли на кипящей водяной бане в 40 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 4-бензоил-3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-5-(4-фторфенил)-3-пирролин-2-она (1г).** Выход 81%, т. пл. 203–205°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1631 (C=O), 1689 (CON), 3117 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 3411 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 10.93 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 7.71 м (2H, Ar), 7.55 т (1H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.44 м (4H, Ar), 7.15 т (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 5.63 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.63 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.97 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 2.76 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.68 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.90 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 383.1765, 384.1801 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_3$ : 383.1765).

**Гидрохлорид 4-бензоил-5-(4-трет-бутилфенил)-3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-3-пирролин-2-она (1д).** Выход 92%, т. пл. 255–257°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1605 (C=O), 1695 (CON), 3012 ( $\text{N}^+\text{H}$ ), 3418 (OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 10.70 уш. с (1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 7.72 м (2H, Ar), 7.56 т (1H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.46 т (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.37 д (2H, Ar,  $J$  8.4 Гц), 7.31 д (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 5.56 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.60 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.95 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ),

2.78 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 2.66 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.83 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1.24 с (9H, 4- $\text{C}_4\text{H}_9$ -*t*). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta_\text{C}$ , м. д.: 22.57, 31.03, 34.18, 37.60, 53.92, 60.45, 125.47, 127.49, 128.10, 128.68, 132.46, 133.01, 150.74, 165.39, 188.88. Масс-спектр (HRMS-ESI+),  $m/z$ : 421.2483, 422.2516 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ : 421.2486).

**Гидрохлорид 3-гидрокси-1-(3-диметиламинопропил)-4-(4-нитробензоил)-5-фенил-3-пирролин-2-она (1е).** Выход 52%, т. пл. 197–199°C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.87 д (2H, Ar), 8.38 д (2H, Ar), 7.51 м (5H, Ar), 5.65 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.67 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.40 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.07 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 2.79 с [6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1.90 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ). Найдено, %: C 59.20, 59.28; H 5.40, 5.44; N 9.40, 9.48.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 59.26; H 5.43; N 9.42.

**3-Гидрокси-1-(3-дибутиламинопропил)-4-(4-метоксибензоил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-он (1ж).** К раствору 0.01 моль (1.13 мл) 2-хлорбензальдегида и 0.01 моль (2.36 г) метилового эфира 4-метоксибензоилпировиноградной кислоты в 10 мл 96%-ного этанола при 40°C добавляли 0.01 моль (2.24 мл) *N,N*-дибутил-1,3-пропандиамина. Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Выход 41%, т. пл. 200–202°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609 (C=O), 1688 (CON). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],  $\delta$ , м. д.: 7.85 д (2H, Ar), 7.42 м (4H, Ar), 6.91 д (2H, Ar,  $J$  7.6 Гц), 5.82 с (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.92 с (3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.72 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.25 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ ), 3.08 м [6H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_3$ ], 1.63 м (2H,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 1.39 м (4H,  $\text{CH}_2^{\text{Bu}}$ ), 1.32 м (4H,  $\text{CH}_2^{\text{Bu}}$ ), 0.94 т (6H,  $\text{CH}_3^{\text{Bu}}$ ,  $J$  6.6 Гц). Найдено, %: C 67.89, 67.93; H 7.28, 7.30; N 5.46, 5.50.  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 67.88; H 7.27; N 5.46.

**Общая методика синтеза соединений 2а–е.** Смесь 0.005 моль соединения 1а–е и 0.0055 моль 98%-ного гидразингидрата кипятили в 5 мл ледяной уксусной кислоты в течение 1.5 ч. Реакционную смесь после охлаждения упаривали, остаток обрабатывали смесью  $\text{EtOH}-\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), затем перекристаллизовывали.

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-5-(4-бромфенил)-6-(4-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2а).** Выход 50%, т. пл. 236–240°C (этанол–этоксиэтан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1691 (CON), 2980 ( $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 3404 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ],

$\delta$ , м. д.: 8.98 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.52–7.37 м (8H, Ar), 6.13 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м и 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.47 м и 3.39 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.96 м и 2.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 м (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 16.74, 44.44, 46.08, 59.09, 128.15, 129.59, 130.47, 132.27, 148.41, 162.23. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 445.0425, 446.0454, 447.0403 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>4</sub>O: 445.0425).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-5-(4-бромфенил)-6-(4-фторфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2б).** Выход 54 %, т. пл. 226–230°C (этанол–этоксизтан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1691 (CON), 2892 (N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3405 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 9.18 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.49 м (4H, Ar), 7.40 м (2H, Ar), 7.17 м (2H, Ar), 6.12 с и 6.11 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м и 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.47 м и 3.38 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.97 м и 2.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 д и 1.16 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  6.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 16.74, 44.42, 46.08, 59.12, 116.42, 128.14, 130.71, 132.24, 148.72, 161.36, 162.21, 163.79. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 429.0722, 431.0704 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrFN<sub>4</sub>O: 429.0721).

**Гидрохлорид 1-(2-аминопропил)-6-(4-фторфенил)-5-(4-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2в).** Выход 92%, т. пл. 275–278°C (этанол–этоксизтан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1704 (CON), 2964 (N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3395 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 8.79 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7.53 м (2H, Ar), 7.40 м (4H, Ar), 7.17 м (2H, Ar), 6.12 с и 6.11 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.81 м, 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.48 м и 3.39 м (1H, C<sup>2</sup>H), 2.98 м и 2.79 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.18 д и 1.16 д (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  6.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta_C$ , м. д.: 16.72, 44.42, 45.97, 59.26, 116.34, 127.88, 129.34, 130.85, 148.42, 161.07, 162.26, 163.80. Масс-спектр (HRMS-ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 385.1226, 386.1263, 387.1209 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>4</sub>O: 385.1226).

**Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-5-фенил-6-(4-фторфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2г).** Выход 80%, т. пл. 275–278°C (этанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1698 (CON), 3107 (N<sup>+</sup>H), 3385 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 60°C),  $\delta$ , м. д.: 10.81 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.31 м (3H, Ar), 7.18 т (2H, Ar,  $J$  8.8 Гц), 7.51 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.41 м (2H, Ar), 6.08 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.71 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.87 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 3.03 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.73 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.00 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.94 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>). Масс-спектр (HRMS-

ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 379.1929, 380.1964 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O: 379.1929).

**Гидрохлорид 6-(4-трет-бутилфенил)-1-(3-диметиламинопропил)-5-фенил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2д).** Выход 75%, т. пл. 274–275°C (этанол–этоксизтан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 14.04 с (1H, N<sup>1</sup>H), 10.75 с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.29 м (5H, Ar), 7.49 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.39 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 6.02 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.67 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.78 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.98 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.67 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.92 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.84 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.24 с (9H, 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-*t*). Найдено, %: C 68.93, 68.91; H 7.38, 7.32; N 12.40, 12.36. C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 68.93; H 7.34; N 12.37.

**Гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-5-(4-нитрофенил)-6-фенил-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2е).** Выход 52%, т. пл. 197–199°C (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1635 (CON), 3260 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 14.29 с (1H, N<sup>1</sup>H), 10.65 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 8.13 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 7.34 м (5H, Ar), 7.71 д (2H, Ar,  $J$  7.2 Гц), 6.12 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.70 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.81 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.99 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.69 с [6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.95 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.87 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>). Найдено, %: C 59.81, 59.75; H 5.45, 5.48; N 15.88, 15.89. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 59.79; H 5.47; N 15.85.

**Ацетат 1-(3-дибутиламинопропил)-5-(4-метоксифенил)-6-(2-хлорфенил)-2-оксопирроло[3,4-*c*]пиразола (2ж).** Смесь 0.002 моль (0.99 г) 3-гидрокси-1-(3-дибутиламинопропил)-4-(4-метоксибензоил)-5-(2-хлорфенил)-3-пирролин-2-она **1ж** и 0.0022 моль (0.1 мл) 98%-ного гидразингидрата в 5 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 3 ч. Реакционную смесь после охлаждения упаривали, затирали с гексаном и перекристаллизовывали. Выход 0.4 г (8%), т. пл. 143–145°C (ацетонитрил). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1695 (CON), 3125 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO],  $\delta$ , м. д.: 13.83 уш. с (1H, N<sup>1</sup>H), 9.30 уш. с (1H, N<sup>+</sup>H), 7.90 м (1H, Ar), 7.51 д (1H, Ar,  $J$  7.8 Гц), 7.30 д (2H, Ar,  $J$  8.1 Гц), 7.19 т (1H, Ar,  $J$  7.5 Гц), 6.81 м (3H, Ar), 6.21 с (1H, C<sup>4</sup>H), 3.67 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>O), 3.54 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.65 м (1H, C<sup>1</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 2.21 м [6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>], 1.85 с (3H, H<sub>3</sub>CCO<sup>-</sup>), 1.61 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.41 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>A</sub>H<sub>B</sub>), 1.17 м (8H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub><sup>Bu</sup> + C<sup>3</sup>H<sub>2</sub><sup>Bu</sup>), 0.77 т (6H, CH<sub>3</sub><sup>Bu</sup>,  $J$  6.6 Гц). Найдено, %: C 65.48, 65.39; H 7.21, 7.25; N 9.90, 9.82. C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 65.42; H 7.26; N 9.84.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Касимова Наталья Нурисламовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6348-7333>

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

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Du Y., Gao F., Sun H., Wu C., Zhu G., Zhu M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 262. 115855. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115855
2. Wu F., Li H., An Q., Sun Y., Yu J., Cao W., Sun P., Diao X., Meng L., Xu S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 254. Art. no. 115355. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115355
3. Bjørnstad F., Havik S., Aarhus T.I., Mahdi I., Unger A., Habenberger P., Degenhart C., Eickhoff J., Klebl B.M., Sundby E., Hoff B.H. // *Eur. J. Med. Chem.* 2024. Vol. 265. Art. no. 116053. doi 10.1016/j.ejmech.2023.116053
4. Moi D., Bonanni D., Belluti S., Linciano P., Citarella A., Franchini S., Sorbi C., Imbriano C., Pinzi L., Rastelli G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 260. Art. no. 115730. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115730
5. Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Abdel-Aziem A., Ghorab M.M. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. N 8. P. 1795. doi 10.1080/10426500307825
6. Harden F.A., Quinn R.J., Scammells P.J. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34. N 9. P. 2892. doi 10.1021/jm00113a031
7. Traynelis S.F., Mullasseril P., Garnier E.C., Liotta D.C., Zimmerman S. Pat. WO2014/025942A1 (2014).
8. Fancelli D., Forte B., Moll J., Varasi M., Vianello P. Pat. WO2005/005427A1 (2005).
9. Пат. 2744162 (2020) РФ // Бюл. № 7. 2021.
10. Гейн В.Л., Касимова Н.Н., Алиев З.Г., Вахрин М.И. // *ЖОрХ.* 2010. Т. 46. Вып. 6. С. 879; Gein V.L., Kasimova N.N., Aliev Z.G., Vakhrin M.I. // *Russ. J. Org. Chem.* 2010. Vol. 46. P. 875. doi 10.1134/s1070428010060163
11. Вознюк Е.А., Шихалиев Х.С., Пономарева Л.Ф., Презент М.А. // *Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация.* 2013. № 1. С. 69.
12. Гейн В.Л., Касимова Н.Н. // *ЖОХ.* 2005. Т. 75. Вып. 2. С. 282; Gein V.L., Kasimova N.N. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2005. Vol. 75. P. 254. doi 10.1007/s11176-005-0209-y

## Synthesis of 1-Aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo-[3,4-c]pyrazoles

N. N. Kasimova<sup>1,\*</sup> and V. L. Gein<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

\*e-mail: [pufmail135@gmail.com](mailto:pufmail135@gmail.com)

Received July 18, 2024; revised August 18, 2024; accepted August 20, 2024

The reaction of substituted 1-aminoalkyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones with hydrazine hydrate in boiling glacial acetic acid leads to the formation of 1-aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazoles. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR, <sup>13</sup>C NMR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy methods.

**Keywords:** 1-aminoalkyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, 1-aminoalkyl-5,6-diaryl-2-oxopyrrolo[3,4-c]pyrazoles

# 1,1,3,3-ТЕТРАФЕНИЛ-1,3-БИС(N-МЕТИЛ-АЦЕТАМИДОМЕТИЛ)-1,3-ДИСИЛОКСАН

© 2024 г. Н. Ф. Лазарева<sup>1,\*</sup>, И. В. Стерхова<sup>1</sup>, И. М. Лазарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия

\*e-mail: nataly\_lazareva@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 8 августа 2024 г.

После доработки 3 сентября 2024 г.

Принято к печати 5 сентября 2024 г.

1,1,3,3-Тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксан образуется в результате мягкого гидролиза N-[хлор(дифенил)силил]метил-N-метилацетамида. Его строение изучено методами спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Это первый пример нейтрального (O–Si) хелатного силоксана с координационным узлом C=O→SiC<sub>3</sub>OSi.

**Ключевые слова:** N-[хлор(дифенил)силил]метил-N-метилацетамид, гидролиз, 1,1,3,3-тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксан, рентгеноструктурный анализ

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050071, **EDN:** FKALPP

## ВВЕДЕНИЕ

Устойчивое развитие и высокая актуальность исследований в области кремнийорганических соединений, содержащих гипервалентный атом кремния, обусловлены их уникальными структурными особенностями, высокой реакционной способностью, возможностью применения в синтетической органической химии и химии материалов как в качестве исходных реагентов, так и генерированных *in situ* активных интермедиатов [1–9]. (O–Si) Хелатные N-силилметилированные производные карбоксамидов и родственных соединений А (схема 1) являются типичными представителями соединений гипервалентного кремния [1–3, 10–28]. Среди них наиболее изучены

соединения с координационным узлом C=O→SiC<sub>3</sub>X, в которых аксиальный заместитель является либо атомом галогена либо электроноакцепторной группой [X = Hlg, OTf, OAr, OC(O)R]. Следует отметить, что (O–Si) хелаты, содержащие атом хлора в качестве аксиального заместителя, легко гидролизуются с образованием соответствующих силоксанов с тетракоординированным атомом кремния (схема 2) [20, 27, 29–36]. Их строение доказано методами ИК, ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, а механизм их образования в результате гидролиза подробно обсуждается в работе [35].

В 90-е годы прошлого столетия было показано, что N-триметилсилиламида и -лактамы реагируют с бис(хлорметил)дихлорсиланом (в соотношении

Схема 1.

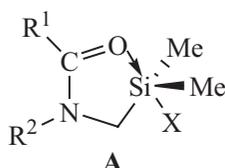


Схема 2.

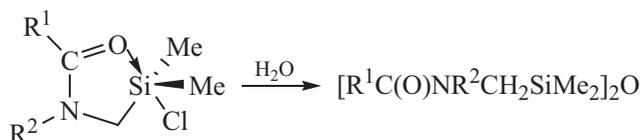
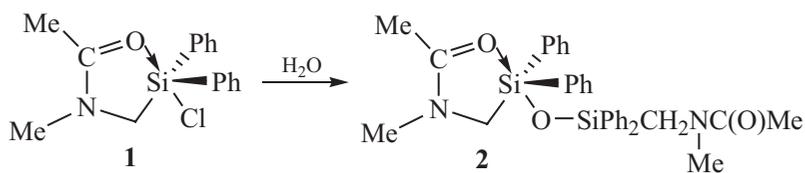


Схема 3.



2:1), образуя бис(карбоксамидометил)дихлорсиланы – соединения с гексакоординированным атомом кремния. Последующий гидролиз как этих соединений, так и их производных привел к получению комплексов  $[(LCH_2)_2SiO(CH_2L)_2]^{2+} \cdot 2X^-$  ( $LCH_2$  – лактамометильный или карбоксамидный бидентатный хелатирующий лиганд,  $X^- = Cl^-, TfO^-, HgCl_3^-, HgCl_4^-$ ). Методом РСА однозначно доказано, что дикатионы дисилоксана  $[(LCH_2)_2SiO(CH_2L)_2]^{2+}$  содержат пентакоординированные бис-С,О-хелатные силилиевые ионы, стабилизированные дативным взаимодействием  $C=O \rightarrow Si$  [37–40]. Мы не нашли в литературе сведений о нейтральных силоксанах, содержащих (О–Si) хелатную группу с пентакоординированным атомом кремния.

Недавно нами был синтезирован N-[хлор(дифенил)силлил]метил-N-метилацетамид **1** [41]. Оказалось, что это соединение медленно гидролизруется влагой воздуха с образованием моно-(О–Si) хелатного 1,1,3,3-тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксана **2** (схема 3). Цель этой работы заключалась в изучении его строения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью исследования молекулярной структуры и межмолекулярных взаимодействий в твердом состоянии был проведен рентгеноструктурный анализ соединения **2**. Монокристалл получен перекристаллизацией силоксана **2** из раствора хлороформа. Молекулярная структура силоксана **2** показана на

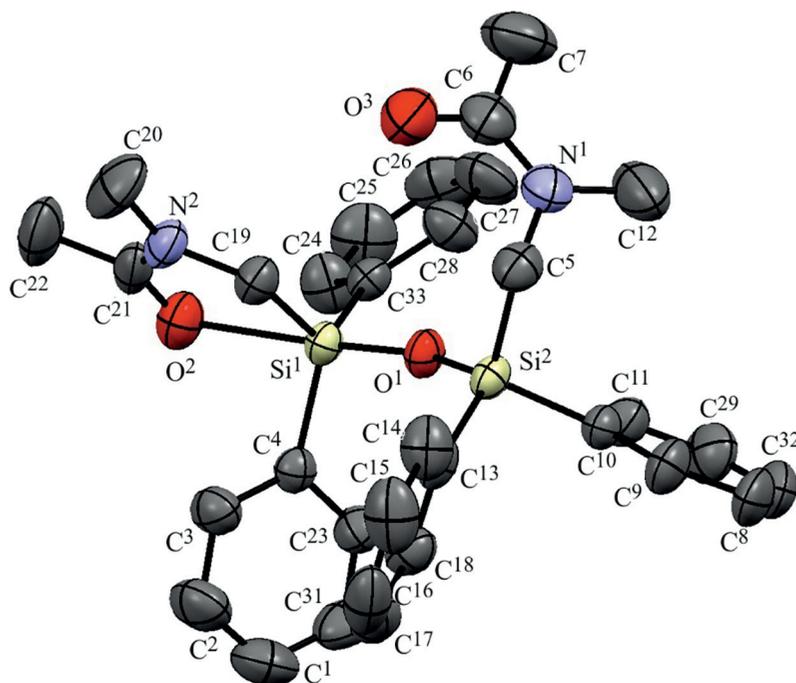


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **2** в кристалле (ORTEP, 20%). Атомы водорода не показаны.

рис. 1. Детали рентгеноструктурного эксперимента приведены в табл. 1.

Элементарная ячейка содержит четыре молекулы соединения **2**. Основные длины связей, валентные углы и торсионные углы представлены в табл. 2. Координационный полиэдр атома кремния Si<sup>1</sup> можно описать как почти идеальную тригональную бипирамиду. Атомы O<sup>1</sup> и O<sup>2</sup> занимают аксиальные положения, причем длины связей Si<sup>1</sup>–O<sup>1</sup> и Si<sup>1</sup>–O<sup>2</sup> существенно различаются [1.689(2) и 2.302(2) Å

**Таблица 1.** Кристаллические данные и детали рентгеноструктурного анализа соединения **2**.

Эмпирическая формула	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>2</sub>
<i>M</i> , г/моль	552.81
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	16.935(9)
<i>b</i> , Å	9.587(5)
<i>c</i> , Å	18.758(9)
β, град	96.527(17)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	3026(3)
<i>Z</i>	4
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.207
μ, мм <sup>-1</sup>	0.152
Излучение, Å	MoK <sub>α</sub> (0.71073)
<i>T</i> , К	293(2)
2θ, град	4.65–61.64
Размер кристалла, мм	0.14 × 0.16 × 0.30
Цвет кристалла	Бесцветные призмы
<i>F</i> (000)	1160
Диапазон изменения индексов	–23 ≤ <i>h</i> ≤ 23, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 13, –26 ≤ <i>l</i> ≤ 22
Число измеренных отражений	74824
Число независимых отражений	9033
<i>T</i> <sub>min</sub> / <i>T</i> <sub>max</sub>	0.6917/0.7460
Число уточняемых параметров	379
<i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.0587/0.1296
<i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub>	0.1633/0.1623
Критерий согласия по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.021
Остаточная электронная плотность ρ <sub>min</sub> /ρ <sub>max</sub> , e/Å <sup>3</sup>	0.200/–0.270

соответственно]. Связь Si<sup>1</sup>–O<sup>2</sup> является дативной и ее длина лежит в области значений типичных соединений пентакоординированного кремния, а длина связи Si<sup>1</sup>–O<sup>1</sup> близка к значениям длин силосановых связей [2]. Хелатный гетероцикл имеет почти плоское строение (рис. 2). Отклонение атома Si<sup>1</sup> от плоскости, образованной экваториальными атомами, составляет 0.04 Å, угол O<sup>1</sup>Si<sup>1</sup>O<sup>2</sup> равен 173.2°. Анализ геометрических параметров соединения **2** подтверждает пентакоординацию атома кремния, возникающую в результате образования внутримолекулярной дативной связи C=O→Si.

(O–Si) хелаты **A**, содержащие в качестве аксиального заместителя кислородсодержащую группу OR, все еще мало изучены. На схеме 4 приведены соединения, строение которых доказано методами спектроскопии и/или рентгеноструктурного анализа [12, 27, 31, 42–45]. Значения геометрических параметров хелатной группы силосана **2** и соединений **6**, **8**, **11–15** с кислородсодержащей аксиальной группой (схема 4, табл. 3) находятся в хорошем согласии [27, 31, 43, 45].

Следует отметить, что значение угла Si<sup>2</sup>O<sup>1</sup>Si<sup>1</sup> составляет 156.9(1)° и существенно отличается от линейного угла 180°. Последнее значение характерно для большинства ациклических 1,3-дисилоксанов [47], в том числе дигидрохлорида 1,1,3,3-тетраметил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксана [MeC(O)NMeCH<sub>2</sub>SiMe<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O·2HCl и нейтральных 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилоксанов, содержащих у атома кремния лактамометильную или имидометильную группы [35].

Молекулы 1,1,3,3-тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксана связаны между собой двумя короткими контактами: между атомом водорода фенильной группы и некоординированной карбонильной группой C<sub>Ar</sub>H···O=C (2.629 Å) и атомами водорода фенильных групп C<sub>Ar</sub>H···NC<sub>Ar</sub> (2.375 Å) (рис. 3). Эти слабые взаимодействия обеспечивают существование кристаллической структуры соединения **2**.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>29</sup>Si соединения **2**, зарегистрированных при комнатной температуре в растворе дейтерохлороформа, присутствует единственный набор сигналов, что указывает на эквивалентность двух групп MeC(O)NMeCH<sub>2</sub>SiPh<sub>2</sub>. Известно, что в (O–Si) хелатных соединениях наблюдается

Таблица 2. Геометрические параметры соединения 2.

Связь	$d, \text{Å}$	Угол	$\varphi, \text{град}$	Торсионный угол	$\theta, \text{град}$
Si <sup>1</sup> –O <sup>1</sup>	1.689(2)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>4</sup>	99.9(1)	C <sup>13</sup> Si <sup>2</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup>	23.2(3)
Si <sup>1</sup> –C <sup>4</sup>	1.880(2)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>19</sup>	96.7(10)	C <sup>11</sup> Si <sup>2</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup>	143.2(2)
Si <sup>1</sup> –C <sup>19</sup>	1.883(3)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>19</sup>	116.5(11)	C <sup>5</sup> Si <sup>2</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup>	–98.6(3)
Si <sup>1</sup> –C <sup>33</sup>	1.883(2)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup>	98.8(1)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup>	–69.7(3)
Si <sup>1</sup> –O <sup>2</sup>	2.302(2)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup>	116.6(10)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup>	48.8(3)
Si <sup>2</sup> –O <sup>1</sup>	1.607(2)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup>	120.5(11)	C <sup>33</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup>	171.2(2)
Si <sup>2</sup> –C <sup>13</sup>	1.869(2)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>2</sup>	173.2(1)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>24</sup>	153.7(2)
Si <sup>2</sup> –C <sup>11</sup>	1.874(2)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>2</sup>	83.6(1)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>24</sup>	47.9(2)
Si <sup>2</sup> –C <sup>5</sup>	1.888(2)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>2</sup>	76.5(1)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>24</sup>	–103.0(2)
O <sup>2</sup> –C <sup>21</sup>	1.245(3)	C <sup>33</sup> Si <sup>1</sup> O <sup>2</sup>	84.6(1)	O <sup>2</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>24</sup>	–32.1(2)
N <sup>1</sup> –C <sup>6</sup>	1.333(4)	O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>13</sup>	113.5(1)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>28</sup>	–23.7(2)
N <sup>1</sup> –C <sup>12</sup>	1.449(4)	O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>11</sup>	108.1(1)	C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>28</sup>	–129.56(19)
N <sup>1</sup> –C <sup>5</sup>	1.476(3)	C <sup>13</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>11</sup>	108.2(1)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>28</sup>	79.5(2)
O <sup>3</sup> –C <sup>6</sup>	1.240(3)	O <sup>1</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>5</sup>	109.5(1)	O <sup>2</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>33</sup> C <sup>28</sup>	150.4(2)
C <sup>20</sup> –N <sup>2</sup>	1.457(4)	C <sup>13</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>5</sup>	108.8(1)	C <sup>23</sup> C <sup>31</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup>	2.0(5)
C <sup>31</sup> –C <sup>1</sup>	1.375(4)	C <sup>11</sup> Si <sup>2</sup> C <sup>5</sup>	108.6(1)	C <sup>31</sup> C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>3</sup>	–1.6(5)
C <sup>1</sup> –C <sup>2</sup>	1.372(4)	Si <sup>2</sup> O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup>	156.9(1)	C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> C <sup>3</sup> C <sup>4</sup>	–0.1(5)
C <sup>19</sup> –N <sup>2</sup>	1.459(3)	C <sup>21</sup> O <sup>2</sup> Si <sup>1</sup>	109.3(2)	C <sup>2</sup> C <sup>3</sup> C <sup>4</sup> C <sup>23</sup>	1.2(4)
N <sup>2</sup> –C <sup>21</sup>	1.328(3)	C <sup>6</sup> N <sup>1</sup> C <sup>12</sup>	124.2(3)	C <sup>2</sup> C <sup>3</sup> C <sup>4</sup> Si <sup>1</sup>	–172.3(2)
C <sup>21</sup> –C <sup>22</sup>	1.508(3)	C <sup>12</sup> N <sup>1</sup> C <sup>5</sup>	117.0(2)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>4</sup> C <sup>3</sup>	116.7(2)
C <sup>24</sup> –C <sup>25</sup>	1.374(4)	O <sup>3</sup> C <sup>6</sup> N <sup>1</sup>	122.7(3)	C <sup>19</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>4</sup> C <sup>3</sup>	14.0(2)
C <sup>25</sup> –C <sup>26</sup>	1.359(4)	O <sup>3</sup> C <sup>6</sup> C <sup>7</sup>	119.1(3)	O <sup>2</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>4</sup> C <sup>3</sup>	–57.4(2)
C <sup>26</sup> –C <sup>27</sup>	1.371(4)	N <sup>1</sup> C <sup>6</sup> C <sup>7</sup>	118.2(3)	O <sup>1</sup> Si <sup>1</sup> C <sup>4</sup> C <sup>23</sup>	–56.50(19)

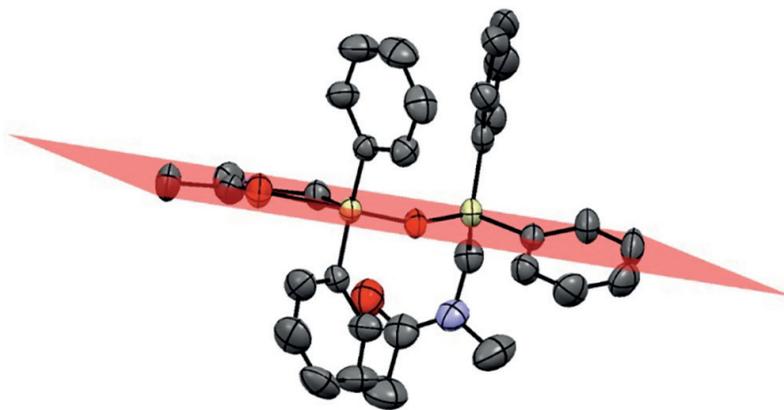
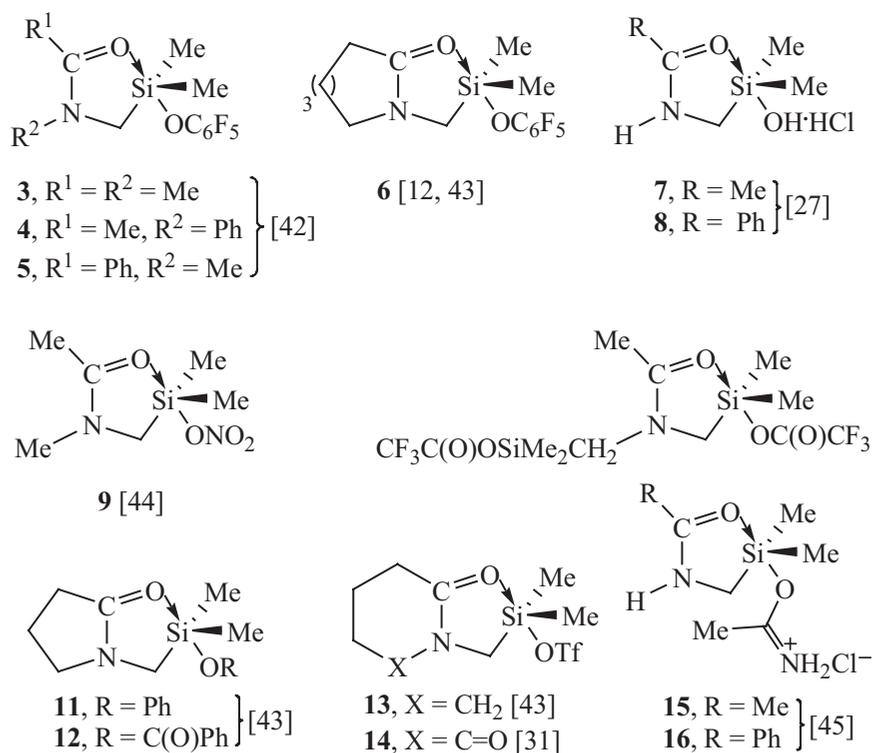


Рис. 2. Плоскость хелатного гетероцикла соединения 2.

пермутационная изомеризация – стереодинамический процесс быстрого (в шкале ЯМР) позиционного обмена заместителей в координационном узле [15]. По-видимому, в растворе соединения 2 протекает аналогичный процесс. Судя по результатам рентге-

ноструктурного анализа, дативная связь C=O→Si в соединении 2 является слабой, ее длина только на 0.065 Å меньше, чем в соединении 11 [2.302(2) и 2.367(2) Å соответственно]. Поэтому в растворе хлороформа возможен разрыв дативной связи C=O→Si<sup>1</sup>

Схема 4.

Таблица 3. Геометрические параметры (O–Si) хелатного гетероцикла соединений **2** и **6, 8, 11–15**.

№	$d, \text{Å}$						$\varphi, \text{град}$ O–Si–O	$\eta_c, \%$ <sup>a</sup>	Ссылка
	C=O→Si	Si–O	C=O	C–N	NCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Si			
<b>2</b>	2.302(2)	1.689(2)	1.245(4)	1.327(5)	1.459(4)	1.882(3)	173.2(1)	99.5	Данная работа [43] [27] [43] [43] [43] [43] [31] [45]
<b>6</b>	1.904(4)	2.031(4)	1.269(7)	1.340(7)	1.479(7)	1.888(6)	171.2(2)	100	
<b>8</b>	1.906(6)	1.979(6)	1.283(8)	1.318(8)	1.457(1)	1.902(7)	169.2(2)	99.7	
<b>11</b>	2.367(2)	1.711(2)	1.237(3)	1.315(4)	1.456(3)	1.897(3)	169.1(1)	76.5	
<b>12</b>	2.228(2)	1.778(2)	1.240(2)	1.326(3)	1.448(3)	1.893(2)	167.8(1)	88.6	
<b>13</b>	1.753(2)	2.785(2)	1.314(3)	1.284(3)	1.467(3)	1.883(3)	165.0(1)	75.2	
<b>14</b>	2.078(2)	1.787(2)	1.282(4)	1.323(4)	1.461(4)	1.895(4)	166.8(1)	93.3	
<b>15</b>	1.931(3)	1.931(3)	1.273(4)	1.301(5)	1.452(4)	1.888(3)	172.2(1)	99.5	

<sup>a</sup>  $\eta_c$  – степень пентакоординации по формуле Тамао–Кано [46].

с образованием силоксана **Б** с двумя тетракоординированными атомами кремния и формирование новой дативной связи C=O→Si<sup>2</sup> (схема 5).

Значение химического сдвига сигнала в спектре ЯМР <sup>29</sup>Si находится в более сильном поле по сравнению с силоксаном (MePh<sub>2</sub>Si)<sub>2</sub>O, содержащим тетракоординированный атом кремния (–18.03 и

–9.8 м. д. [48] соответственно). В табл. 4 приведены химические сдвиги в спектрах ЯМР <sup>29</sup>Si (O–Si) хелатов с координационным узлом C=O→SiC<sub>3</sub>OR. К сожалению, изучить соединение **2** методом динамического ЯМР не удалось. Вопрос о том, существует ли это соединение в растворе в форме (O–Si) хелата или в форме **Б** остается открытым.

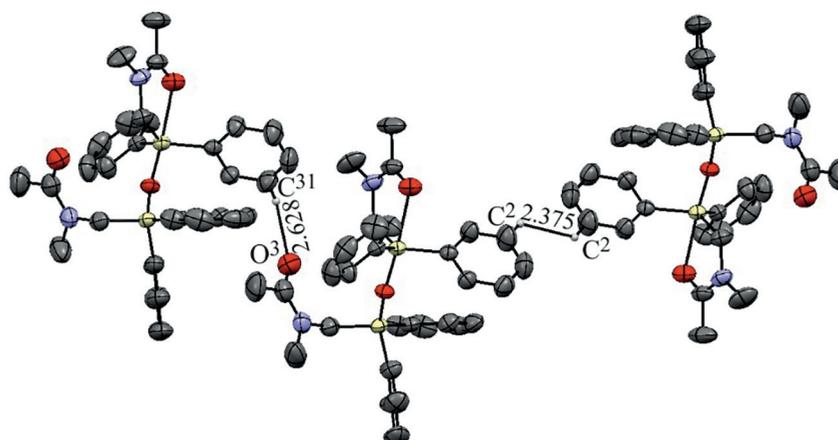
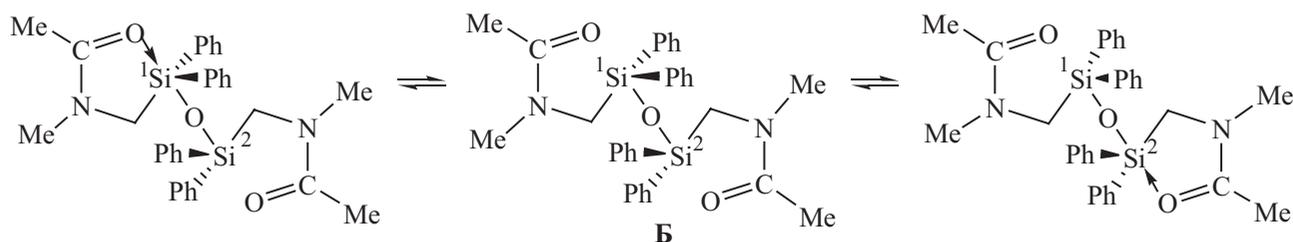


Рис. 3. Короткие контакты в кристалле соединения 2.

Схема 5.

Таблица 4. Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^{29}\text{Si}$  соединения 2 и (O–Si) хелатов с координационным узлом  $\text{C}=\text{O} \rightarrow \text{SiC}_3\text{OR}$ .

Соединение	$\delta_{\text{Si}}$ , м. д.	Ссылка
2	–18.07	Данная работа
3	–29.9	[43]
4	–26.2	[43]
5	–23.7	[43]
6	–27.6	[12]
7 <sup>a</sup>	4.70	[27]
9	–37.4	[44]
10	–42.2	[12]
14	–27.6	[31]
15	–26.15	[45]
16	–24.73	[45]

<sup>a</sup> В  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

## ВЫВОДЫ

Таким образом, гидролиз N-[хлор(дифенил)-силил]метил-N-метилацетамида влагой воздуха приводит к образованию 1,1,3,3-тетрафенил-1,3-бис(N-метилацетамидометил)-1,3-дисилоксана. Рентгеноструктурный анализ показал, что этот силиоксан в кристалле существует в виде нейтрального (O–Si) монохелатного пентакоординированного соединения кремния с аксиальной силиоксановой группой.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{29}\text{Si}$  записаны в растворе  $\text{CDCl}_3$  при комнатной температуре на Bruker DPX 400 спектрометре (400.13, 100.61 и 79.50 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС и циклогексан. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе

CHNS Thermo Scientific Flash 2000. Перед использованием растворители очищали стандартными методами [49].

Исследование методом РСА выполнено на дифрактометре Bruker D8 Venture с излучением  $\text{MoK}_\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$ ) с использованием  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирований. Структура расшифрована и уточнена прямым методом с использованием комплекса программ SHELX [50]. Данные были скорректированы на эффекты поглощения с использованием метода мультисканирования (SADABS). Неводородные атомы уточнены анизотропно с использованием набора программ SHELX [50]. Кристаллографические данные зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (CCDC 2174792).

Соединение **1** синтезировано по методике, описанной ранее [41].

**Гидролиз соединения 1.** Соединение **1** 0.30 г (0.001 моль) выдерживали на воздухе при комнатной температуре в течение 3 месяцев. Перекристаллизацией из хлороформа выделено 0.21 г кристаллов соединения **2**, т. пл. 164–166°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.18 с [6H, MeC(O)], 2.81 с (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.27 с (6H, NMe) 7.17–7.96 м (20H, PhSi). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.3 [MeC(O)], 36.9 (NCH<sub>2</sub>), 41.8 (NMe), 172.7 (C=O), 173.4 (C=O). Спектр ЯМР  $^{29}\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{Si}}$  –18.0 м. д. Найдено, %: C 69.83; H 6.74; N 4.91.  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ . Вычислено, %: C 69.53; H 6.56; N 5.07.

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена с использованием аналитического оборудования Байкальского центра коллективного пользования СО РАН.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kost D., Kalikhman I. In: The Chemistry of Organic Silicon Compounds/ Eds Z. Rappoport, Y. Apeloig. Chichester: Wiley, 1998. P. 1339. doi 10.1002/0470857250.ch23
2. Лукевич Э., Пудова О.А. // ХГС. 1996. № 11–12. С. 1605; Lukevics E., Pudova O.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 1996. Vol. 32. N 11–12. P. 1381. doi 10.1007/BF01169969
3. Chuit C., Corriu R.J.P., Reyé C., Young J.C. // Chem. Rev. 1993. Vol. 93. N 4. С. 1371. doi 10.1021/cr00020a003
4. Singh G., Kaur G., Singh J. // Inorg. Chem. Commun. 2018. Vol. 88. P. 11. doi 10.1016/j.inoche.2017.12.002
5. Kung M.C., Riofski M.V., Missaghi M.N., Kung H.H. // Chem. Commun. 2014. Vol. 50. N 25. P. 3262. doi 10.1039/C3CC48766K
6. Furin G.G., Vyazankina Q.A., Gostevsky B.A., Vyazankin N.S. // Tetrahedron. 1988. Vol. 44. N 10. P. 2675. doi 10.1016/S0040-4020(88)90008-7
7. Wagler J., Böhme U., Kroke E. In: Structure and Bonding Functional Molecular Silicon Compounds I / Ed. D. Scheschkewitz. Cham: Springer, 2013. P. 29. doi 10.1007/430\_2013\_118
8. Sivaramakrishna A., Pete S., Mhaskar C.M., Ramann H., Ramanaiah D.V., Arbaaz M., Niyaz M., Janardan S., Suman P. // Coord. Chem. Rev. 2023. Vol. 485. 215140. doi 10.1016/j.ccr.2023.215140
9. Kano N. In: Organosilicon Compounds / Ed. V.Ya. Lee. London: Academic Press, 2017. P. 645. doi 10.1016/b978-0-12-801981-8.00011-3
10. Байков Ю.И., Крамарова Е.П., Шупов А.Г., Оленева Г.И., Артамкина О.Б., Алюанов А.И., Воронков М.Г., Пестунович В.А. // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 1. С. 110.
11. Воронков М.Г., Пестунович В.А., Байков Ю.И. // Металлоорг. хим. 1991. Т. 4. № 6. С. 1210; Voronkov M.G., Pestunovich V.A., Baukov Yu.I. // J. Organometal. Chem. (USSR). 1991. Vol. 4. N 6. P. 593.
12. Негребецкий В.В., Байков Ю.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1997. № 11. С. 1912; Negrebetsky V.V., Baukov Yu.I. // Russ. Chem. Bull. 1997. Vol. 46. N 11. P. 1807. doi 10.1007/BF02503766
13. Николин А.А., Негребецкий В.В. // Усп. хим. 2014. Т. 83. № 9. С. 848; Nikolin A.A., Negrebetsky V.V. // Russ. Chem. Rev. 2014. Vol. 83. N 9. P. 848. doi 10.1070/RC2014v083n09ABEH004385
14. Bassindale A.R. In: Progress in organosilicon chemistry / Eds B. Marciniec, J. Chojnowski. Basel: Gordon & Breach, 1995, P. 191.
15. Негребецкий В.В., Тандура С.Н., Байков Ю.И. // Усп. хим. 2009. Т. 78. № 1. С. 24; Negrebetsky V.V., Tandura S.N., Baukov Yu.I. // Russ. Chem. Rev. 2009. Vol. 78. N 1. P. 21. doi 10.1070/10.1070/RC2009v078n01ABEH003888
16. Nikolin A.A., Kramarova E.P., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A., Lagunin A.A., Bylikin S.Yu., Bassindale A.R., Taylor P.G. // RSC Adv. 2016. Vol. 6. N 79. P. 75315. doi 10.1039/c6ra14450k
17. Nikolin A.A., Korlyukov A.A., Kramarova E.P., Romanenko A.R., Arkhipov D.E., Tarasenko D.V., Bylikin S.Yu., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V. // Mendeleev Commun. 2022. Vol. 32. N 1. P. 37. doi 10.1016/j.mencom.2022.01.011

18. *Negrebetsky V.V., Kramarova E.P., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Bassindale A.R., Taylor P.G., Bylikin S.Yu.* // *J. Organometal. Chem.* 2018. Vol. 872. P. 31. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.07.027
19. *Николин А.А., Корлюков А.А., Крамарова Е.П., Архипов Д.Е., Шишов А.Г., Бауков Ю.И., Негребецкий В.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 7. С. 1299; *Nikolin A.A., Korlyukov A.A., Kramarova E.P., Arkhipov D.E., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 7. P. 1299. doi 10.1007/s11172-018-2215-3
20. *Николин А.А., Корлюков А.А., Крамарова Е.П., Архипов Д.Е., Шишов А.Г., Бауков Ю.И., Негребецкий В.В.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 8. С. 1504; *Nikolin A.A., Korlyukov A.A., Kramarova E.P., Arkhipov D.E., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Negrebetsky V.V.* // *Russ. Chem. Bull.* 2018. Vol. 67. N 8. P. 1504. doi 10.1007/s11172-018-2247-8
21. *Soldatenko A.S., Sterkhova I.V., Lazareva N.F.* // *J. Organometal. Chem.* 2023. Vol. 987–988. Article ID 122634. doi 10.1016/j.jorganchem.2023.122634
22. *Lazareva N.F., Sterkhova I.V., Lazarev I.M.* // *J. Organometal. Chem.* 2024. Vol. 1006. Article ID 123000. doi 10.1016/j.jorganchem.2023.123000
23. *Lazareva N.F., Chipanina N.N., Oznobikhina L.P., Shainyan B.A.* // *J. Organometal. Chem.* 2018. Vol. 876. P. 66. doi 10.1016/j.jorganchem.2018.09.007
24. *Chipanina N.N., Lazareva N.F., Oznobikhina L.P., Shainyan B.A.* // *J. Phys. Chem. (A).* 2019. Vol. 123. N 24. P. 5178. doi 10.1021/acs.jpca.9b03876
25. *Soldatenko A.S., Sterkhova I.V., Lazareva N.F.* // *J. Organometal. Chem.* 2021. Vol. 940. Article ID 121788. doi 10.1016/j.jorganchem.2021.121788.
26. *Корлюков А.А., Архипов Д.Е., Володин А.Д., Негребецкий В.В., Николин А.А., Крамарова Е.П., Шишов А.Г., Бауков Ю.И.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 1. С. 137; *Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Volodin A.D., Negrebetskii V.V., Nikolin A.A., Kramarova E.P., Shipov A.G., Baukov Yu.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 1. P. 137. doi 10.1007/s11172-019-2429-z
27. *Korlyukov A.A., Pogozhikh S.A., Ovchinnikov Yu.E., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu., Shipov A.G., Zamyshlyayeva O.A., Kramarova E.P., Negrebetsky V.V., Yakovlev I.P., Baukov Yu.I.* // *J. Organometal. Chem.* 2006. Vol. 691. P. 3962. doi 10.1016/j.jorganchem.2006.05.047.
28. *Yoder C.H., Ryan C.M., Martin G.F., Ho P.S.* // *J. Organometal. Chem.* 1980. Vol. 190. N 1. P. 1. doi 10.1016/S0022-328X(00)82874-0
29. *Sohail M., Bassindale A.R., Taylor P.G., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Male L., Coles S.J., Hursthouse M.B.* // *Organometallics.* 2013. Vol. 32. N 6. P. 1721. doi 10.1021/om301137b
30. *Bassindale A.R., Borbaruah M., Glynn S.J., Parker D.J., Taylor P.G.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1999. N 10. P. 2099. doi 10.1039/A904402G
31. *Sohail M., Panisch R., Bowden A., Bassindale A.R., Taylor P.G., Korlyukov A.A., Arkhipov D.E., Male L., Callear S., Coles S.J., Hursthouse M.B., Harrington R.W., Clegg W.* // *Dalton Trans.* 2013. Vol. 42. N 30. P. 10971. doi 10.1039/c3dt50613d
32. *Овчинников Ю.Э., Погужих С.А., Разумовская И.В., Шишов А.Г., Крамарова Е.П., Быликин С.Ю., Негребецкий В.В., Бауков Ю.И.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1998. № 5. 997; *Ovchinnikov Yu.E., Pogozhikh S.A., Razumovskaya I.V., Shipov A.G., Kramarova E.P., Bylikin S.Yu., Negrebetsky V.V., Baukov Yu.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 1998. Vol. 47. P. 967. doi 10.1007/BF02498170
33. *Шишов А.Г., Крамарова Е.П., Артамкина О.Б., Негребецкий В.В., Калашикова Н.А., Овчинников Ю.Э., Погужих С.А., Бауков Ю.И.* // *ЖОХ.* 2000. Т. 70. Вып. 6. С. 954.
34. *Shklover V.E., Buergi H.B., Raselli A., Armbruster T., Hummel W.* // *Acta Crystallogr. (B).* 1991. Vol. 47. N 4. P. 544. doi 10.1107/s0108768191002707
35. *Шишов А.Г., Крамарова Е.П., Мурашева Т.П., Корлюков А.А., Погужих С.А., Тарасенко С.А., Негребецкий В.В., Яковлев И.П., Бауков Ю.И.* // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. Вып. 12. С. 2428; *Shipov A.G., Kramarova E.P., Murasheva T.P., Korlyukov A.A., Pogozhikh S.A., Tarasenko S.A., Negrebetskii V.V., Yakovlev I.P., Baukov Yu.I.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2011. Vol. 81. N 12. P. 1979. doi 10.1134/S1070363211120048
36. *Kertsus-Banchik E., Gostevskii B., Botoshansky M., Kalikhman I., Kost D.* // *Organometallics.* 2010. Vol. 29. N 21. P. 5435. doi 10.1021/om100461b.
37. *Крамарова Е.П., Смирнова И.С., Артамкина О.Б., Шишов А.Г., Бауков Ю.И., Овчинников Ю.Э., Мозжухин А.О., Стручков Ю.Т.* // *ЖОХ.* 1993. Т. 63. № 10. С. 2275; *Kramarova E.P., Smirnova L.S., Artamkina O.B., Shipov A.G., Baukov Yu.I., Ovchinnikov Yu.E., Mozzhukhin A.O., Struchkov Yu.T.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 1993. Vol. 63. N 10. P. 1580.
38. *Шишов А.Г., Крамарова Е.П., Погужих С.А., Негребецкий В.В., Смирнова Л.С., Артамкина О.Б., Быликин С.Ю., Овчинников Ю.Э., Бауков Ю.И.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2007. № 3. С. 446; *Shipov A.G., Kramarova E.P., Pogozhikh S.A., Negrebetskii V.V., Smirnova L.S., Artamkina O.B., Bylikin S.Yu., Ovchinnikov Yu.E., Baukov Yu.I.* // *Russ. Chem. Bull.* 2007. Vol. 56. N 3. P. 461. doi 10.1007/s11172-007-0075-3
39. *Gostevskii B., Zamstein N., Korlyukov A.A., Baukov Yu.I., Botoshansky M., Kaftory M., Kocher N., Stalke D., Kalikhman I., Kost D.* // *Organometallics.* 2006. Vol. 25. N 22. P. 5416. doi 10.1021/om060629w
40. *Шишов А.Г., Корлюков А.А., Крамарова Е.П., Архипов Д.Е., Быликин С.Ю., Хунзе Ф., Погужих С.А., Мурашева Т.П., Негребецкий В.В., Хрусталев В.Н., Овчинников Ю.Э., Бассиндейл А.Р., Тейлор П.Г.А., Бауков Ю.И.* // *ЖОХ.* 2011. Т. 81. Вып. 12. С. 1963;

- Shipov A.G., Korlyukov F.F., Kramarova E.P., Arkhipov D.E., Bylikin S.Yu., Hunze F., Pogozhikh S.A., Murasheva T.P., Negrebetskii V.V., Khrustalev V.N., Ovchinnikov Yu.E., Bassindale A.R., Taylor P.G.A., Baukov Yu.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2011. Vol. 81. N 12. P. 2412. doi 10.1134/S1070363211120036
41. *Лазарева Н.Ф., Лазарев И.М.* // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 8. С. 1309; *Lazareva N.F., Lazarev I.M.* // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1721. doi 10.1134/S107036321708014X.
42. *Солдатенко А.С., Лазарева Н.Ф.* // Изв. АН. Сер. хим. 2023. № 9. С. 2148; *Soldatenko A.S., Lazareva N.F.* // Russ. Chem. Bull. 2023. Vol. 72. N 9. P. 2148. doi 10.1007/s11172-023-4010-z
43. *Овчинников Ю.Э., Мачарашвили А.А., Стручков Ю.Т., Шипов А.Г., Бауков Ю.И.* // ЖСХ. 1994. Т. 35. № 1. С. 100; *Ovchinnikov Yu.E., Macharashvili A.A., Struchkov Yu.T., Shipov A.G., Baukov Yu.I.* // J. Struct. Chem. 1994. Vol. 35. T. 1. P. 91. doi 10.1007/BF02578506
44. *Лазарева Н.Ф., Беляева В.В., Лазарев И.М.* // Изв. АН. Сер. хим. 2015. № 9. С. 2265; *Lazareva N.F., Belyaeva V.V., Lazarev I.M.* // Russ. Chem. Bull. 2015. Vol. 64. N 9. P. 2265. doi 10.1007/s11172-015-1150-9
45. *Soldatenko A.S., Sterkhova I.V., Lazareva N.F.* // J. Organometal. Chem. 2024. Vol. 1018. 123286. doi 10.1016/j.jorganchem.2024.123286.
46. *Kano N., Kikuchi A., Kawashima T.* // Chem. Commun. 2001. N 48. P.2096. doi 10.1039/b106501g
47. Кембриджский банк структурных данных. <https://www.ccdc.cam.ac.uk>
48. *Shankar R., Sharma A., Jangir B., Chaudhary M., Kociok-Koehn G.* // New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 2. P. 813. doi 10.1039/c8nj04223c
49. *Armarego W.L.F., Chai C.L.L.*, Purification of Laboratory Chemicals. Butterworth-Heinemann: Elsevier, 2009. 752p.
50. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (D). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

## 1,1,3,3-Tetraphenyl-1,3-bis(*N*-methylacetamidomethyl)-1,3-disiloxane

N. F. Lazareva<sup>1,\*</sup>, I. V. Sterkhova<sup>1</sup>, and I. M. Lazarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia

\*e-mail: [nataly\\_lazareva@irioch.irk.ru](mailto:nataly_lazareva@irioch.irk.ru)

Received August 8, 2024; revised September 3, 2024; accepted September 5, 2024

1,1,3,3-Tetraphenyl-1,3-bis(*N*-methylacetamidomethyl)-1,3-disiloxane is formed as a result of mild hydrolysis *N*-[chloro(diphenyl)silyl]methyl-*N*-methylacetamide. Its structure was studied by NMR spectroscopy and X-ray diffraction analysis. This is the first example of a neutral (O–Si) chelate siloxane with the coordination unit C=O→SiC<sub>3</sub>OSi.

**Keywords:** *N*-[chloro(diphenyl)silyl]methyl-*N*-methylacetamide, hydrolysis, 1,1,3,3-tetraphenyl-1,3-bis(*N*-methylacetamidomethyl)-1,3-disiloxane, X-ray diffraction

# СИНТЕЗ ФОСФИНОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА Met-Glu-His-Phe

© 2024 г. В. П. Шевченко<sup>1</sup>, А. В. Бородачев<sup>2</sup>, М. Э. Дмитриев<sup>2</sup>, К. В. Шевченко<sup>1</sup>, И. П. Калашникова<sup>2</sup>, А. Н. Иванов<sup>3</sup>, И. Ю. Нагаев<sup>1</sup>, В. В. Рагулин<sup>2,\*</sup>, Н. Ф. Мясоедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

<sup>2</sup> Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, 142432 Россия

<sup>3</sup> Университет «Синергия», Москва, 129090 Россия

\*e-mail: rvalery@dio.ru

Поступило в редакцию 2 августа 2024 г.

После доработки 15 августа 2024 г.

Принято к печати 20 августа 2024 г.

Предложен синтез фосфинового структурного аналога тетрапептида Met-Glu- $\gamma$ -His-Phe путем присоединения дипептидной компоненты His-Phe к адамантиловому эфиру фосфинового псевдо-Met-[P]-Glu-пептида в форме циклического глутаматного ангидрида. Найдены условия взаимодействия фосфинового псевдо-Met-[P]-Glu-ангидрида с His-Phe в свободной форме с образованием фосфинового Met-[P]-Glu- $\gamma$ -His-Phe тетрапептида. Проведены хромато-масс-спектральное, включая MS2, и ЯМР исследования фосфинового тетрапептида на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.

**Ключевые слова:** семакс, адренкортикотропный гормон, амидоалкилирование, фосфиновые кислые псевдопептиды, циклический ангидрид, фосфиновый псевдометионилглутамилгистидилфенилаланин

**DOI:** 10.31857/S00444460X24050087, **EDN:** FJXPXF

## ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине просматривается тенденция в разработке лекарственных препаратов двойного назначения. В одних сочетаниях и дозах они оказывают помощь больным пациентам, в других – помогают здоровым людям адаптироваться в неблагоприятных условиях, которые могут возникнуть на работе и в быту. Большой интерес, в связи с этим, привлекают нейропептиды, компоненты адренкортикотропного гормона [1]. Эти соединения способны участвовать в процессах, связанных с функционированием центральной нервной системы. Одним из таких пептидов является фрагмент адренкортикотропного гормона Met-Glu-His-Phe. Несмотря на свою привлекательность в качестве биологически активного соединения, этот пептид

оказался ферментативно лабильным и нуждался в модифицировании для увеличения стабильности при медицинском применении. Удачным подходом к решению проблемы защиты C-терминальной составляющей этого пептида оказалась его конденсация с «коллагеновым» трипептидом Pro-Gly-Pro. Образовавшийся препарат Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, получивший название Семакс, является более, чем в 50 раз более устойчивым к воздействию карбокси-пептидаз по сравнению с исходным пептидом [1, 2]. Это позволило использовать Семакс в медицинской практике для стимулирования умственной работоспособности, лечения острого ишемического инсульта и других заболеваний ЦНС [3]. Повышение устойчивости Met-Glu-His-Phe можно ожидать и при модификации самой молекулы этого пептида, например, превращая альфа-глутамилпептиды в гам-

ма-глутамилпептиды. Оба типа пептидных аналогов являются биологически активными соединениями. Найдено, что (*R*)-2-амино-5-{{[(*S*)-1-карбокси-2-(1*H*-индол-3-ил)этил]амино}-5-оксопентановая кислота, состоящая из остатков гамма-глутаминовой кислоты и триптофана, оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, нетоксична и не обладает мутагенными и тератогенными свойствами [4, 5].

Кроме того, устойчивость Met-Glu-His-Phe по отношению к аминопептидазам можно повысить путем фосфиновой модификации N-терминальной составляющей этого пептида (схема 1). Замена природной пептидной NHC(O) связи негидролизующим  $\text{CH}_2\text{P(O)OH}$  фрагментом при сохранении исходной аминокислотной последовательности приводит к имитации переходного состояния пептидного гидролиза с тетракоординированным атомом углерода [6–8] и придает фосфиновым кислым пептидам свойства мощных ингибиторов Zn-металлопротеиназ [9–12]. Таким образом, фосфоизомеры пептидов характеризуется повышенной устойчивостью псевдопептидной связи к гидролитическому воздействию аминопептидаз [9–12]. Следовательно, можно ожидать более длительное сохранение молекулы фосфоизомера Met-[P]-Glu, где [P] =  $\psi[\text{P(O)(OH)CH}_2]$ , на пути к

биомишени, по сравнению с исходным пептидом Met-Glu, лабильным в условиях протеолиза [1–3]. Подобные модификации Met-Glu-His-Phe могут придать его фосфиновому аналогу не только высокую ферментативную и гидролитическую устойчивость, но и интересные биологические свойства, что наблюдалось при изучении фосфинового аналога Pro-[P]-Gly-Pro [13].

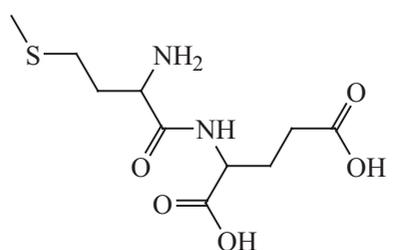
В данной работе осуществлен синтез ранее не описанного фосфинового тетрапептида EtOC(O)-Met- $\psi[\text{P(O)(OAd)CH}_2]$ -Glu- $\gamma$ -His-Phe-OH **1** и проведено хромато-масс-спектральное и ЯМР исследование этого уникального соединения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

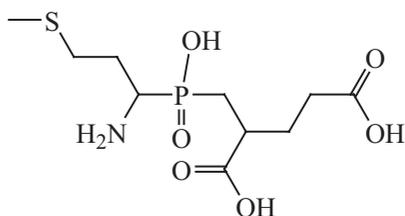
Синтез тетрапептида **1** основан на разработанной ранее процедуре получения N,P-дизащищенного строительного блока Met- $\psi[\text{P(O)OAd}]$ -Glu **2** с карбоновыми функциями, связанными в ангидридный глутаматный цикл (схема 2). Ангидрид **2** синтезирован согласно опубликованной ранее методике [14], представленной в Дополнительных материалах. В соответствии с развиваемой нами методологией синтеза фосфиновых пептидов мы осуществили синтез N-защищенного фосфинового изомера Met-Glu, дипептидной составляющей Семакса [15–18]. Последующее получение адамантилового эфира образовавшейся фосфиновой кислоты, содержащей структурный изомер глутамата и образование глутаматного ангидридного цикла дает структурный блок **2** [14].

Синтез EtOC(O)-Met- $\psi[\text{P(O)OAd}]$ - $\gamma$ -Glu-His-Phe **1** проводили конденсацией пептида His-Phe **3** с ангидридом **2** в растворе метанола. После очистки методом ВЭЖХ был получен тетрапептид **1** в виде порошкообразного вещества с отсутствием четкой температуры плавления, что, вероятно можно объяснить наличием четырех асимметрических центров на атомах углерода и одного на атоме фосфора (не считая наличие асимметрии на углеродах адамантилового фрагмента). Это позволяет предположить, что исследуемый фосфиновый тетрапептид может существовать в виде смеси достаточно большого числа (>10) диастереомеров, в различной степени проявляющихся в спектрах ЯМР. В этой связи был необходим детальный ЯМР-спектральный анализ тетрапептида **1**.

Схема 1.

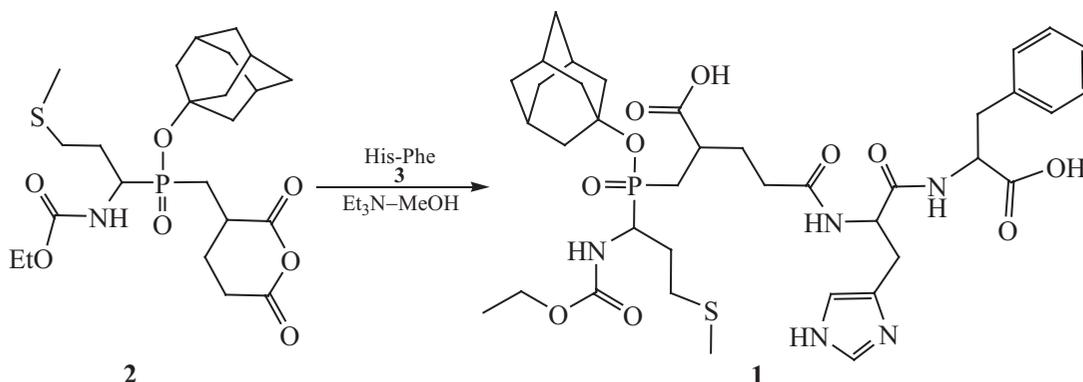


Met-Glu



Met-[P]-Glu

Схема 2.



Наблюдаемое экспериментально с применением методов двумерного ЯМР усложнение спектров дополнительно обусловлено наличием различных конформерных (ротамерных) состояний, связанных с затрудненным вращением вокруг амидной и карбаматной связей. Возможно также наличие стерических затруднений вращению, обусловленных наличием объемного эфирного адамантилового фрагмента при атоме фосфора. Различные конформерные состояния связаны с особенностями сольватации различными растворителями, это позволило найти оптимальную среду для съемки спектров ЯМР исследуемого фосфинового тетрапептида **1**. Наиболее наглядно наличие диастереомерных и конформерных форм проявляется в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$ . На рис. 1 представлены спектры  $^{31}\text{P}$  ЯМР в  $\text{CDCl}_3$ , ацетоне- $d_6$ , смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) в области сигналов целевой молекулы **1**.

Амфифильность тетрапептида **3** приводит к агрегации с образованием мицелл или подобных

надмолекулярных структур, что ведет к уширению спектральных линий, особенно в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ . Однако степень агрегации снижается в ряду растворителей  $\text{CDCl}_3 > \text{ацетон-}d_6 > \text{ацетон-}d_6\text{-D}_2\text{O}$ , что подтверждает общий вид спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{CDCl}_3$ , ацетоне- $d_6$ , смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) (рис. 2).

Наилучшее разрешение в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) позволило сделать отнесение большинства сигналов характерных фрагментов молекулы фосфинового тетрапептида **1** (рис. 3), привлекая данные двумерного ЯМР (см. Дополнительные материалы). Сигналы растворителя (ацетон- $d_6$ ) частично маскируют сигналы соединения как в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , так и в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ . Однако большинство сигналов характерных фрагментов молекулы тетрапептида **1** удалось достоверно отнести в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , снятом в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) (рис. 4–8),

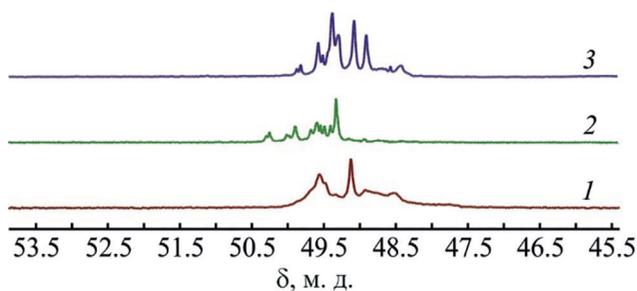


Рис. 1. Спектры ЯМР  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (202.48 МГц) тетрапептида **1** в  $\text{CDCl}_3$  (1), ацетоне- $d_6$  (2), смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) (3).

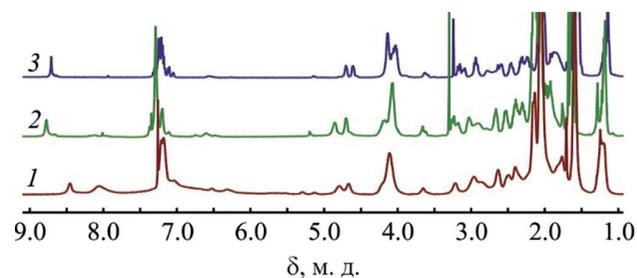


Рис. 2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (500.2 МГц) тетрапептида **1** в  $\text{CDCl}_3$  (1), ацетоне- $d_6$  (2), смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.) (3).

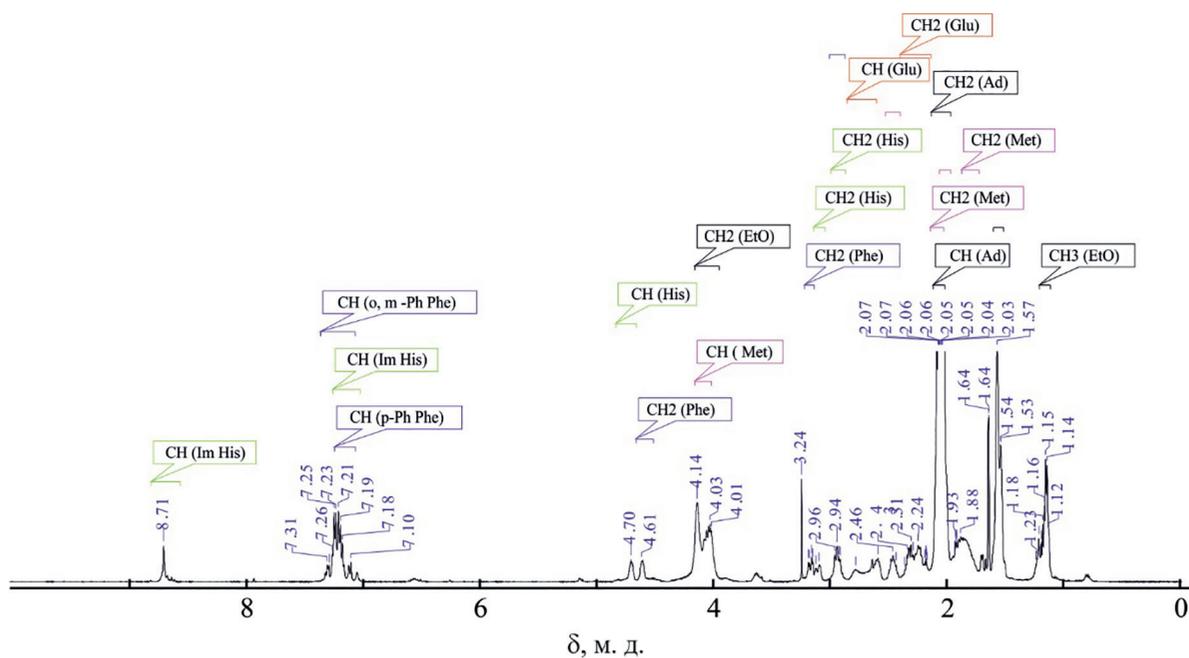


Рис. 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.).

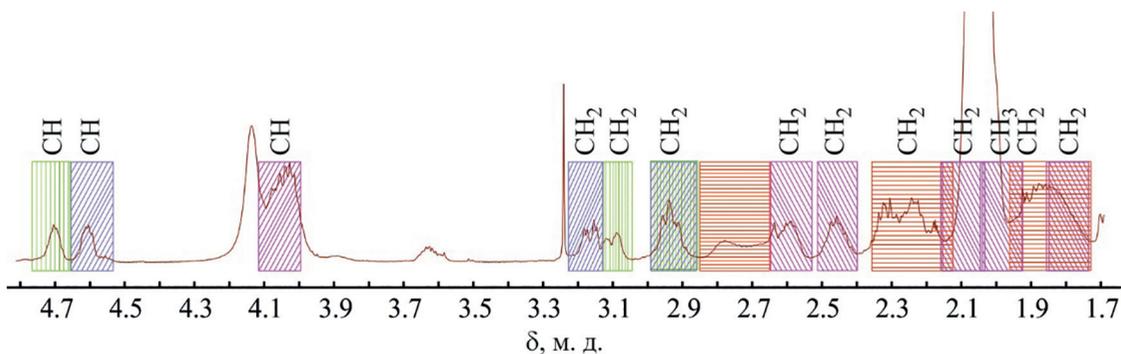


Рис. 4. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.). Зеленым отмечены сигналы гистидина, синим – фенилаланина, красным – псевдоглутамина, сиреневым – псевдометионина.

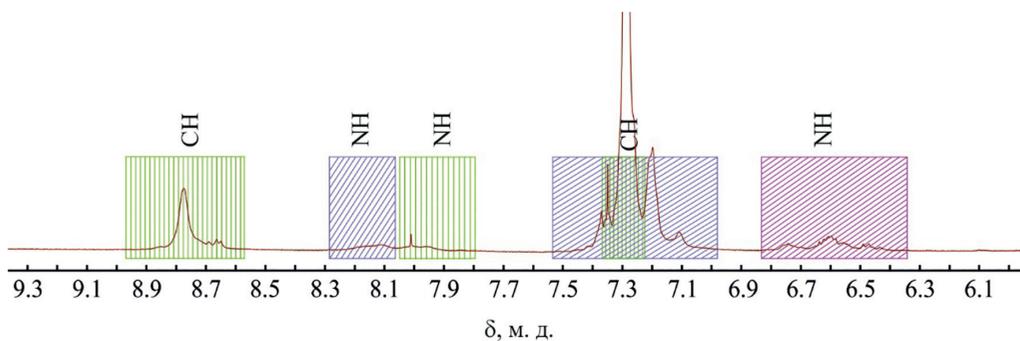


Рис. 5. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (500.2 МГц) тетрапептида **1** в ацетоне- $d_6$  (область NH и CH= протонов).

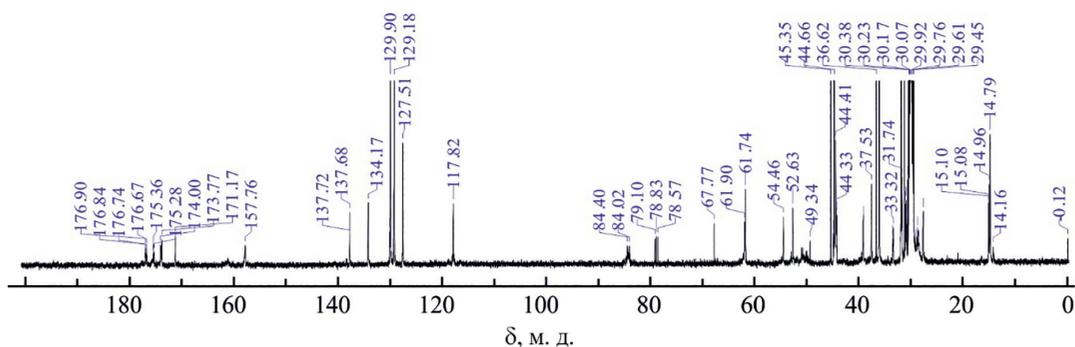


Рис. 6. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.).

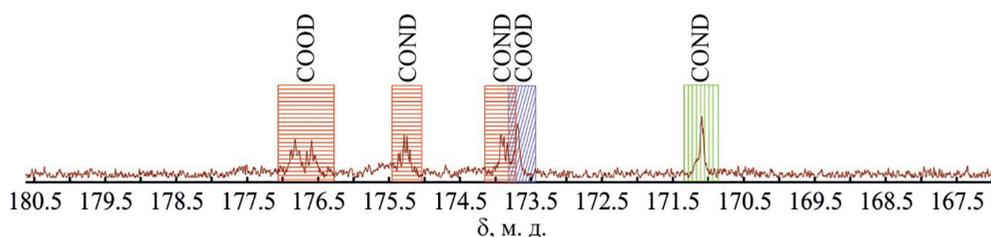


Рис. 7. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.). Приведена область карбоксильных и амидных углеродов. Усложнение сигналов обусловлено различными диастереомерными и конформерными формами.

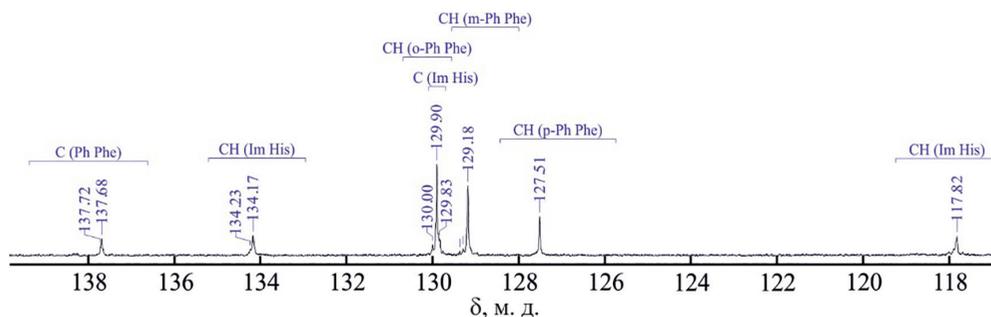


Рис. 8. Фрагмент спектра ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (125.79 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.). Приведена область ароматических углеродов.

на основе данных двумерного ЯМР. Отнесение сигналов сделано с помощью корреляций  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (рис. 9–12).

Использование  $\text{D}_2\text{O}$  для большей дезагрегации молекулы **1** позволяет подтвердить отнесение сигналов NH-групп, которые подавляются из-за обмена протонов на дейтерий, что наблюдается во фрагменте спектра ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  в области амидных (пептидных углеродов) (рис. 5, 6).

Кроме того, тетрапептид **1** был дополнительно исследован с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения. На схеме 3 особенности фрагментации молекулы фосфинового тетрапептида **1** в условиях масс-спектрометрии на основе сигналов идентифицированных фрагментов. Черным отмечена фрагментация в условиях ионизации электроспреем, зеленым фрагментация в условиях тандемной масс-спектрометрии. Детальные данные масс-спектрометрии HRMS приведены в Дополнительных материалах.

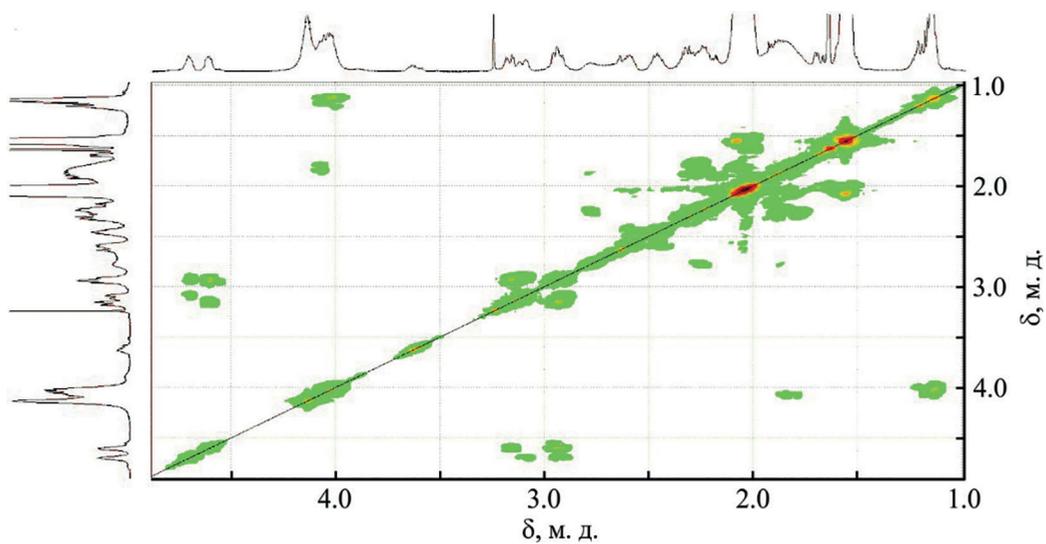


Рис. 9. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500.2 МГц) тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.).

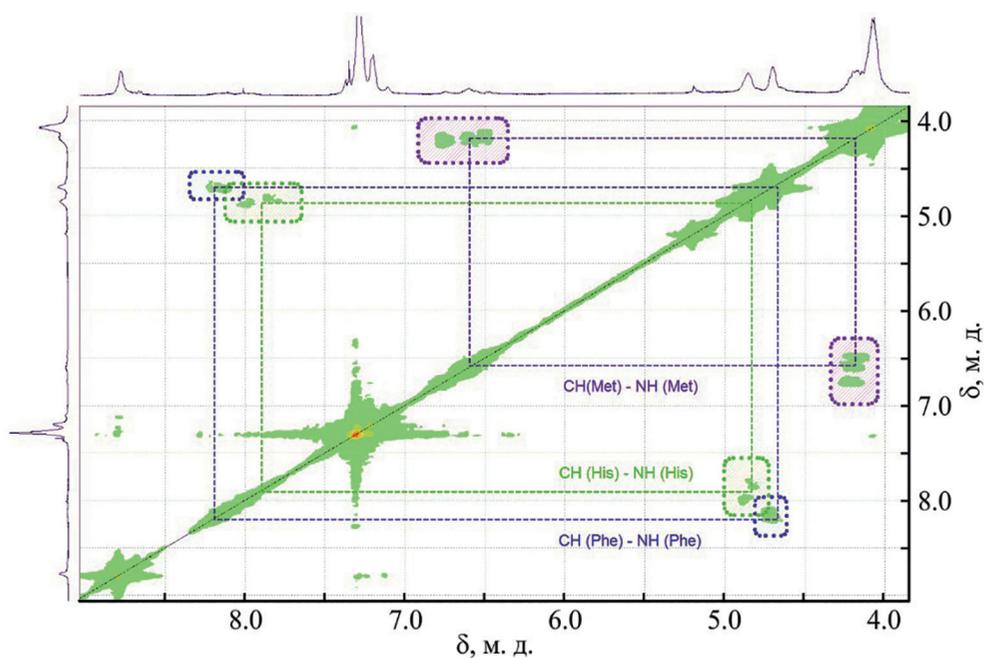


Рис. 10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (500.2 МГц) тетрапептида **1** в ацетоне- $d_6$ . Приведена область сигналов группы NH.

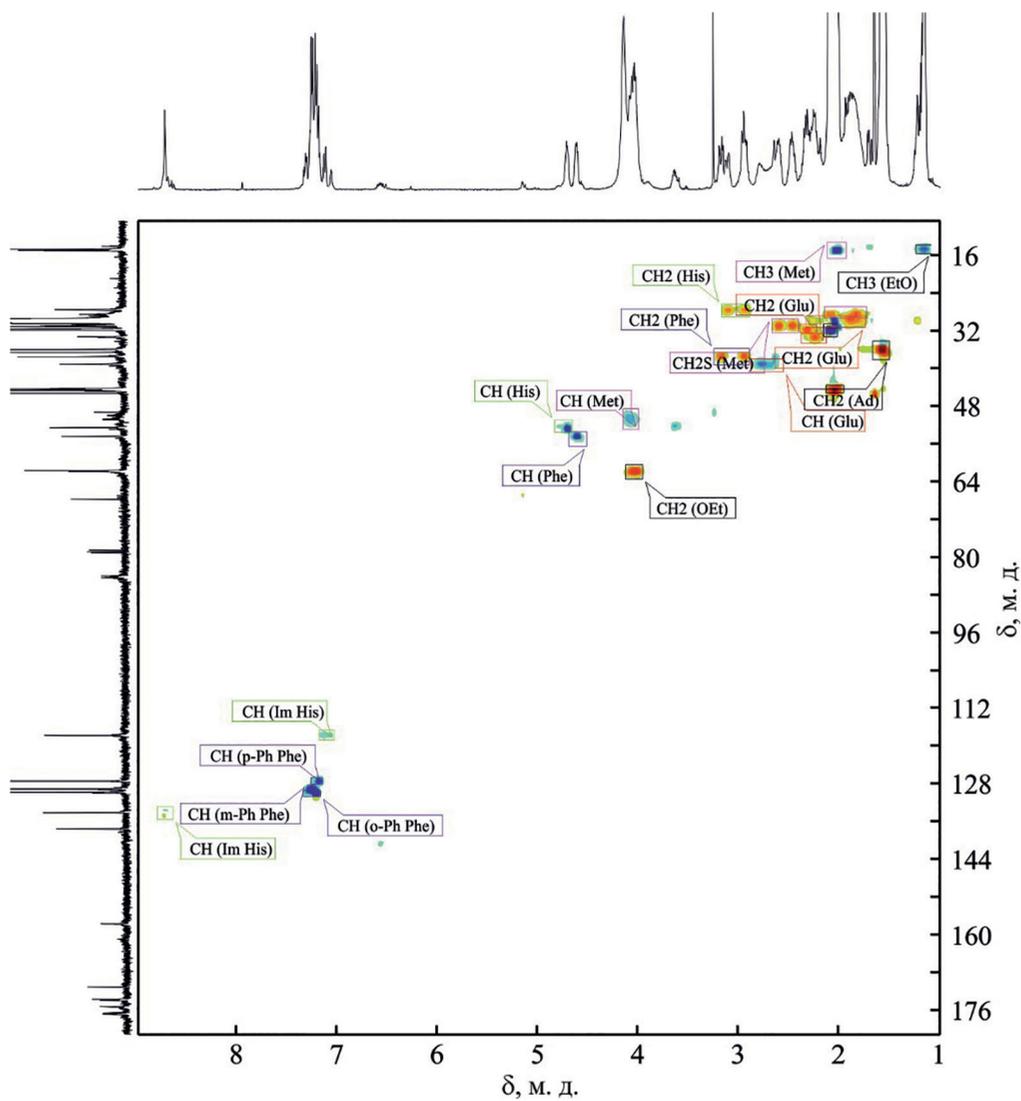


Рис. 11. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.).

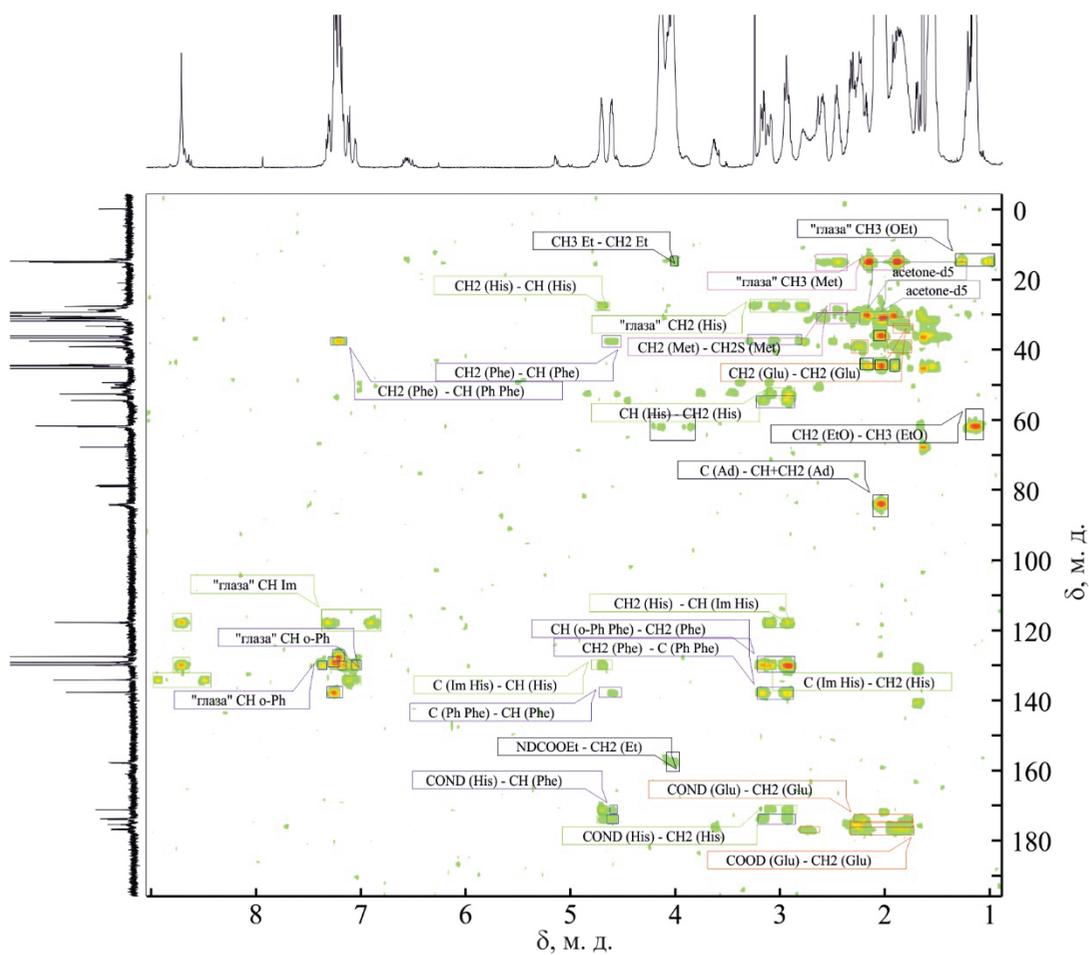
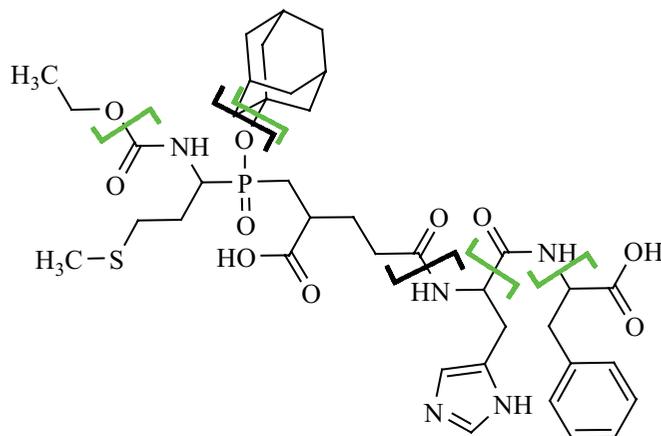


Рис. 12. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС тетрапептида **1** в смеси ацетон- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$  (8:2, об.).

Схема 3.



## ВЫВОДЫ

Таким образом, осуществлен синтез нового фосфинового аналога тетрапептида EtOC(O)-Met-ψ[P(O)(OAd)CH<sub>2</sub>]-Glu-γ-His-Phe-OH **1**, структура которого подробно исследована методами хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные реагенты предоставлены компанией «Реакор» (Alfa Aesar). Соединения и полупродукты анализировали на приборе Милихром А-02 на колонке Prontosil-120C<sub>18</sub> AQ, система А – 200 мМ LiClO<sub>4</sub> + 5 мМ HClO<sub>4</sub>, система В – метанол, линейный градиент от 0 до 100% В за 12.5 мин, скорость потока – 0.15 мл/мин.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC регистрировали на Фурье-спектрометре AVANCE III 500 MHz Bruker. Внутренний стандарт для спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – сигнал растворителя (ацетон-*d*<sub>6</sub>), внешний стандарт для спектров ЯМР <sup>31</sup>P – 85%-ная H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Масс-спектрометрические данные получали на приборе LCQ Advantage MAX (Термоэлектрон, США) с ионизацией электрораспылением, прямым вводом раствора образца с концентрацией 10 мкг/мл в метаноле и дальнейшей фрагментацией молекулярного пика в анализаторе методом ионных соударений при 35 эВ. Масс-спектры высокого разрешения получены с помощью масс-спектрометра AB Sciex TripleTOF 5600+. Использовали источник ионов Duospray с ионизацией электрораспылением. Образцы вводили в виде разбавленного раствора в метаноле непосредственно в источник со скоростью 20 мкл/мин.

**Синтез тетрапептида 1.** Гидрохлорид His-Phe (68 мг) растворяли в 2 мл метанола, содержащего 0.2 мл триэтиламина, и к образовавшемуся раствору добавляли при перемешивании 62.5 мг ангидрида **2**. Через 30 мин образуется осадок гидрохлорида триэтиламина, который растворялся при добавлении 0.6 мл воды. Реакционную смесь в водном метаноле перемешивали 15 ч, затем метанол упаривали в вакууме, воду удаляли лиофилизацией. Избыток аминокислотного дипептидного реагента удаляли, пропуская реакционную массу, растворенную в смеси метанол–вода (1:5) через патрон с Ser-Pack C<sub>18</sub>. Искомый тетрапептид **1** смывали метанолом.

Очистку соединения **1** проводили методом ВЭЖХ на колонке Reprosil pur C18aq [10 мкм, 20×150 мм, элюент А: метанол–вода–уксусная кислота–трифторуксусная кислота (50:50:0.1:0.01), элюент В: метанол, градиент В от 0 до 100% за 11 мин, скорость потока – 20 мл/мин]. Анализ химической чистоты методами ВЭЖХ и масс-спектрометрии приведен в Дополнительных материалах. Выход EtOC(O)-Met-ψ[P(O)OAd]-γ-Glu-His-Phe-OH составил 29.6 мг (30%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500.2 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 80:20), δ, м. д.: 1.11–1.20 м (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.50–1.67 м (6H, CH<sub>2</sub>, Ad), 1.73–1.92 м (1H, CH<sub>2</sub>, Glu), 1.75–1.88 м (1H, CH<sub>2</sub>, Met), 1.97–2.07 м (3H, CH<sub>3</sub>, Met), 1.97–2.10 м (6H, CH<sub>2</sub>, Ad), 2.00–2.11 м (3H, CH, Ad), 2.00–2.12 м (1H, CH<sub>2</sub>, Met), 2.14–2.34 м (2H, CH<sub>2</sub>, Glu), 2.14–2.29 м (1H, CH<sub>2</sub>, Glu), 2.18–2.37 м (2H, CH<sub>2</sub>, Glu), 2.40–2.50 м (1H, CH<sub>2</sub>S, Met), 2.55–2.62 м (1H, CH<sub>2</sub>S, Met), 2.58–2.83 м (1H, CH, Glu), 2.89–2.96 м (1H, CH<sub>2</sub>, His), 2.89–2.97 м (1H, CH<sub>2</sub>, Phe), 3.06–3.14 м (1H, CH<sub>2</sub>, His), 3.10–3.14 м (1H, CH<sub>2</sub>, Phe), 3.95–4.11 м (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.00–4.13 м (1H, CH, Met), 4.53–4.65 м (1H, CH, Phe), 4.66–4.82 м (1H, CH, His), 7.02–7.16 м (1H, CH, Im, His), 7.19–7.26 м (1H, *p*-CH, Ph, Phe), 7.19–7.28 м (2H, *m*-CH, Ph, Phe), 7.14–7.34 м (2H, *o*-CH, Ph, Phe), 8.60–8.76 м (1H, CH, Im, His). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (125.79 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 80:20), δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.72–14.80 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 14.96, 15.08, 15.10 (CH<sub>3</sub>S, Met); 27.62 (CH<sub>2</sub>, His), 28.40–29.16 (CH<sub>2</sub>, Met), 29.40–30.00 (CH<sub>2</sub>, Glu), 30.73–31.01 (CH<sub>2</sub>S, Met), 31.67–31.98 (CH, Ad), 31.67–31.98 (CH<sub>2</sub>, Glu), 33.28–33.50 (CH<sub>2</sub>, Glu), 36.08 (CH<sub>2</sub>, Ad), 37.53 (CH<sub>2</sub>, Phe), 39.04–39.22 (CH, Glu), 44.20–44.90 (CH<sub>2</sub>, Ad), 50.36 д (CH, Met, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 106.0 Гц), 50.42 д (CH, Met, <sup>1</sup>J<sub>PC</sub> 106.0 Гц); 52.59, 52.63 (CH, His); 54.44, 54.46 (CH, Phe); 61.74, 61.90 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 83.94–84.46 (C, Ad), 117.82 (CH, Im, His), 127.51 (*p*-CH, Ph, Phe), 129.18 (*m*-CH, Ph, Phe), 129.90 (*o*-CH, Ph, Phe), 129.90 (C, Im, His), 134.17 (CH, Im, His), 137.68 (C, Ph, Phe), 157.69–157.95 (NHCOOEt), 171.10–171.27 (COND, His), 173.73–174.00 (COOD, Phe), 175.28–175.42 (CONH, Glu), 176.60–176.98 (COOD, Glu). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (202.48 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>P</sub> 50.00–47.50 м. д. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (202.48 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>), δ<sub>P</sub>, м. д.: 50.30, 50.26, 50.01, 49.98, 49.90, 49.68, 49.60, 49.55, 49.49, 49.41, 49.33, 49.31, 49.16, 48.94. Спектр ЯМР <sup>31</sup>P (202.48 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 80:20), δ<sub>P</sub>, м. д.: 49.87, 49.58, 49.51, 49.38, 49.30, 49.08, 48.90, 48.68, 49.49, 48.57, 48.43.

## ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 23-23-00158).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24050087 для авторизованных пользователей.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пономарева-Степная М.А., Бахарев В.Д., Незавибатько В.Н., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Потаман В.Н. // Хим.-фарм. ж. 1986. Т. 20. № 6. С. 667.
2. Пономарева-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В., Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Потаман В.Н., Каменский А.А., Ашмарин И.П. // Хим.-фарм.ж. 1984. Т. 18. № 7. С. 790.
3. Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф., Каменский А.А., Гривенников И.А., Пономарева-Степная М.А., Андреева Л.А., Каплан А.Я., Кошелев В.Б., Рясина Т.В. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. № 2. С. 420.
4. Amino Y., Nakazawa M., Kaneko M., Miyaki T., Miyamura N., Maruyama Y., Eto Y. // Chem. Pharm. Bull. 2016. Vol. 64. N 8. P. 1181. doi 10.1248/cpb.c16-00293
5. Государственный реестр лекарственных средств. М.: Медицинский совет, 2009. Т. 2. Ч. 1, 2.
6. Collinsova M., Jiracek J. // Curr. Med. Chem. 2000. Vol. 7. N 6. P. 629. doi 10.2174/0929867003374831
7. Mucha A. // Molecules. 2012. Vol. 17. N 11. P. 13530. doi 10.3390/molecules171113530
8. Georgiadis D., Dive V. // Top. Curr. Chem. 2015. Vol. 360. P. 1. doi 10.1007/128\_2014\_571
9. Zinc Metalloproteases in Health and Disease / Ed. N.M. Hooper. London: Taylor and Francis, 1996. P. 153.
10. Hori M., Nishida K. // Cardiovasc. Res. 2009. Vol. 81. N 3. P. 457. doi 10.1093/cvr/cvn3359
11. Whittaker M., Ayscough A. // Celltransmissions. 2001. Vol. 17. N 1. P. 3.
12. Pirad B., Matter H. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. N 1. P. 51. doi 10.1021/jm050363f
13. Vinyukov A.V., Dmitriev M.E., Andreeva L.A., Ustyugov A.A., Shevchenko V.P., Sidoruk K.N., Lednev B.V., Freyman V.M., Dobrovolskiy Y.A., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2021. Vol. 539. P. 15. doi 10.1016/j.bbrc.2020.12.087
14. Дмитриев М.Э., Шевченко К.В., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Калашишникова И.П., Рагулин В.В., Мясоедов Н.Ф. // ЖОХ. 2023. Т. 93. № 8. С. 1253. doi 10.31857/S0044460X23080103; Dmitriev M.E., Shevchenko K.V., Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Kalashnikova I.P., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. N 8. P. 2022. doi 10.1134/S1070363223080108
15. Дмитриев М.Э., Винокуров А.В., Рагулин В.В., Мясоедов Н.Ф. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1576; Dmitriev M.E., Vinyukov A.V., Ragulin V.V., Myasoedov N.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. N 9. P. 2215. doi 10.1134/S1070363215090315
16. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. N. 19. P. 2613. doi 10.1016/j.tetlet.2010.03.02013.
17. Dmitriev M.E., Ragulin V.V. // Tetrahedron Lett. 2012. Vol. 53. N. 13. P. 1634. doi 10.1016/j.tetlet.2012.01.09414.
18. Dmitriev M.E., Golovash S.R., Borodachev A.V., Ragulin V.V. // J. Org. Chem. 2021. Vol. 86. N 1. P. 593. doi 10.1021/acs.joc.0c02259

## Synthesis of Phosphinic Structural Analogue of Met-Glu-His-Phe

V. P. Shevchenko<sup>1</sup>, A. V. Borodachev<sup>2</sup>, M. E. Dmitriev<sup>2</sup>, K. V. Shevchenko<sup>1</sup>, I. P. Kalashnikova<sup>2</sup>, A. N. Ivanov<sup>3</sup>, I. Yu. Nagaev<sup>1</sup>, V. V. Ragulin<sup>2,\*</sup>, and N. F. Myasoedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

<sup>2</sup> Institute of Physiologically Active Compounds, Federal Research Center of Problems of Chemical Physics and Medicinal Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow, 142432 Russia

<sup>3</sup> University "Synergy", Moscow, 129090 Russia

\*e-mail: rvalery@dio.ru

Received August 2, 2024; revised August 15, 2024; accepted August 20, 2024

The synthesis of a phosphinic structural analogue of the tetrapeptide Met-Glu- $\gamma$ -His-Phe by adding the dipeptide component His-Phe to the adamantyl ester of the phosphinic pseudo-Met-[P]-Glu-peptide in the form of cyclic glutamate anhydride is proposed. The conditions for the interaction of phosphinic pseudo-Met-[P]-Glu-anhydride with His-Phe in free form to form phosphinic Met-[P]-Glu- $\gamma$ -His-Phe tetrapeptide have been found. A chromatographic mass-spectrometry study, including MS2, and NMR of the phosphinic tetrapeptide on <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P nuclei was carried out using the methods of two-dimensional <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC and <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC NMR spectroscopy.

**Keywords:** semax, adrenocorticotropic hormone, amidoalkylation, phosphinic acid pseudopeptides, cyclic anhydride, phosphinic pseudo-methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanine

# СИНТЕЗ ИОДПОЛИФТОРАРЕНОВ ИЗ ПОЛИФТОРАРЕНТИОЛОВ И КИО<sub>3</sub>

© 2024 г. П. В. Никульшин<sup>1,2</sup>, А. М. Максимов<sup>2</sup>, А. С. Виноградов<sup>2</sup>, В. Е. Платонов<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова  
Российской академии наук, Москва, 119334 Россия

<sup>2</sup> Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

\*e-mail: platonov@nioch.nsc.ru

Поступило в редакцию 25 июля 2024 г.

После доработки 30 августа 2024 г.

Принято к печати 2 сентября 2024 г.

Нагреванием полифторарентиолов с иодатом калия при 150–235°C в ампулах получен ряд иодполифтораренов в качестве основных продуктов наряду с диполифторарилсульфанами.

**Ключевые слова:** полифторарентиолы, иодполифторарены, диполифторарилсульфаны, термические превращения, иодат калия

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050098, **EDN:** FJXCYX

## ВВЕДЕНИЕ

Среди полифторароматических соединений определенный интерес представляют иодполифторарены. Эти соединения вступают в реакции Pd-катализируемого кросс-сочетания. Таким путем в реакциях алкинирования иодполифтораренов были получены производные в результате замены атомов иода на терминальные алкины [1–4]. При кросс-сочетании иодпентафторбензола **1** с триметилсилилпентафторфенилацетиленом синтезирован дипентафторфенилацетилен [1]. Из иодарена **1**, 2-(триметилсилил)фурана в присутствии Pd-катализатора и основания синтезирован 2-пентафторфенилфуран [5]. При взаимодействии 1,2-диодтетрафторбензола с Sn-производными тиофена в присутствии Pd-катализатора получены соответствующие бистиофеновые производные тетрафторбензола [6]. Иодполифторарены представляют интерес для получения сокристаллов [7], жидких кристаллов [8], органических полупроводниковых материалов [9], перовскитовых солнечных элементов [10, 11]. Среди методов синтеза иодполифтораренов

с участием иода известно получение соединения **1** и его некоторых производных. Так, электрофильным иодированием пентафторбензола **2** в 20%-ном олеуме получен иодарен **1** с выходом 71% [12]. В реакции 2,3,5,6-тетрафторфенола с I<sub>2</sub> в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> образуется 4-иод-2,3,5,6-тетрафторфенол (выход 26%) [13]. 1,2-Дииодтетрафторбензол получен взаимодействием 1,2,3,4-тетрафторбензола с иодом в 65% олеуме с выходом 82% [14]. Смесь I<sub>2</sub> и HIO<sub>3</sub> в диоксане была использована для введения атома иода в полифторанилины. Таким способом, например, из 2,3,5,6-тетрафторанилина, 2,3,5-трифтор-4-трифторметиланилина получены 4-иод-2,3,5,6-тетрафторанилин и 2-иод-3,5,6-трифтор-4-трифторметиланилин соответственно [2]. Соединение **1** синтезировано и при взаимодействии пентафторфенилмагнийхлорида с иодом [15]. Нагреванием пентафторбензоата серебра с иодом получен иодарен **1** с выходом 55% [16].

Ранее нами был разработан удобный метод введения атомов хлора и брома в полифторарены путем термической замены легко и селективно вводимой в полифторарен с помощью реакций

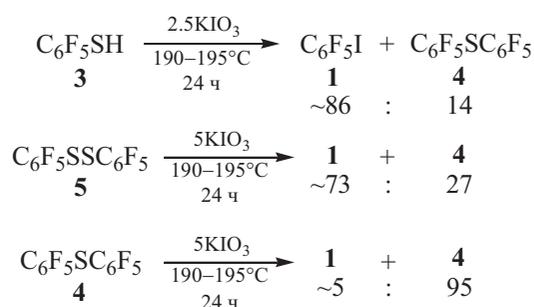
нуклеофильного замещения тиольной группы [17] на атом хлора и брома, заключающийся в нагревании полифторарентиолов при температуре 200–240°C с  $\text{PCl}_5$  либо  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  и с  $\text{VBr}_2$  либо  $\text{PBr}_5$  в ампулах [2, 18]. При изучении замены тиольной группы на атомы хлора было высказано соображение, что в процессе замещения происходит промежуточное образование полифтораренсульфенилхлоридов, которые, реагируя с атомом хлора, превращаются в полифтораренхлориды. Был предложен гомолитический механизм для этого процесса, как и для замещения тиольной группы на атом брома под действием  $\text{VBr}_2$  либо  $\text{PBr}_5$  в полифторарентиолах [2]. Замещение серосодержащего заместителя на атомы хлора и брома согласуется со сравнением данных по энергиям связи  $\text{C}-\text{Cl}$  (81 ккал),  $\text{C}-\text{Br}$  (68 ккал) и  $\text{C}-\text{S}$  (65 ккал) [19]. Менее прочная связь  $\text{C}-\text{S}$  превращается в более прочные связи  $\text{C}-\text{Cl}$  и  $\text{C}-\text{Br}$ . В то же время энергия связи  $\text{C}-\text{I}$  составляет 57 ккал [19], и возможность замены серосодержащего заместителя на атом иода гомолитически представляется менее вероятной по сравнению с заменой на атомы хлора и брома. Такому предположению не противоречат результаты реакций пентафторбензолтиола **3** и 4-замещенных тетрафторбензолтиолов с иодом и тетрафторэтиленом в проточной системе при 350–460°C, приводящих к получению перфтор-2,3-дигидробензо[*b*]тиофена через промежуточное образование под действием иода пентафторбензолтиильного радикала **A** и его производных [20]. Кроме того, в этом плане представляют интерес и результаты реакций замены атома иода в иодполифтораренах на атом серы. Так, при нагревании соединения **1** с серой при 230°C с выходом 70% получен декафтордифенилсульфан **4**. Аналогично, путем замены атомов иода на атомы серы в 2,2'-дииодоктафтордифениле при 320°C и в 1,2-дииодтетрафторбензоле при 250°C синтезированы октафтордифенилтиофен (выход 30%) и октафтортиоантрен (выход 60%) соответственно, вероятно, при участии радикалов [21]. В фотохимической реакции иодарена **1** с бистрифторметилдисульфидом атом иода был замещен на трифторметилсульфидную группу, возможно, при участии пентафторфенильного радикала [22]. Приведенные выше примеры замещения атома иода на серосодержащую функцию, происходящие, вероятно, при участии радикалов, а также замещение тиольных групп в полифторарентиолах на атомы хлора и брома по гомолитическому

механизму показывают, что замена тиольных групп в полифторарентиолах на атомы иода по гомолитическому механизму не является очевидной, хотя и полностью исключать такую возможность, видимо, нецелесообразно. Учитывая эти обстоятельства, представляло интерес исследовать возможность замены SH-группы в полифторарентиолах на атомы иода с помощью иодпроизводного, содержащего иод в окисленной форме. В этом случае повышается электрофильность иода [23]. При этом не исключено, что с помощью электрофильного иода увеличится вероятность его взаимодействия с атомом серы в полифторарентиолах. Это могло бы способствовать дальнейшим превращениям этих соединений. В этой связи нами впервые были изучены реакции полифторарентиолов с  $\text{KIO}_3$ . При этом синтез полифторарентиолов [17] является частью исследований серосодержащих фторорганических соединений, представляющих постоянный интерес для химиков [24]. Недавно был найден новый и общий подход к получению фторированных дибензо-1,2,5,6-тетратиоцинов конденсацией полифторароматических 1,2-дисульфенилхлоридов под действием  $\text{Cu}$ . Этот метод открывает путь к неизученному классу фторированных гетероциклов, содержащих атомы серы [25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нагревание тиола **3** с  $\text{KIO}_3$  при 190–195°C в течение 24 ч привело к получению реакционной смеси, содержащей преимущественно иодарен **1**, наряду с небольшим количеством сульфана **4**. В реакции декафтордифенилдисульфана **5** с  $\text{KIO}_3$  в этих условиях также образуется иодарен **1** в качестве основного продукта наряду с сульфидом **4**. В отличие

Схема 1.



Соотношение по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$

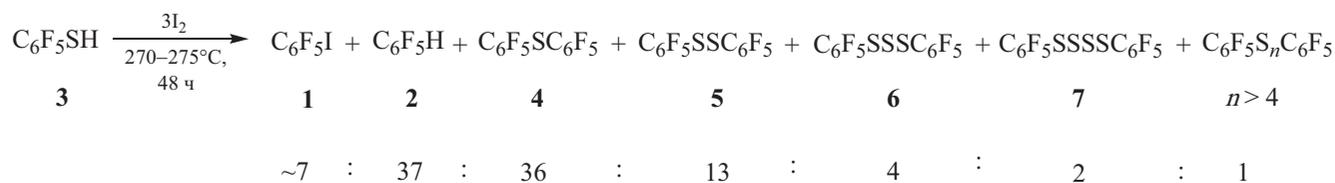
от этих превращений, из сульфана **4** с КЮ<sub>3</sub> в этих условиях образовывалось лишь очень небольшое количество соединения **1** (схема 1). Одним из путей образования сульфана **4** в реакции дисульфана **5** с КЮ<sub>3</sub>, возможно, является термический распад соединения **5** на сульфан **4** и серу. Ранее нами было описано термическое превращение дисульфана **5**, в основном, в сульфан **4**, наряду с образованием элементарной серы [26]. Процесс происходил при нагревании дисульфана **5** при 310–320°C. При этом в меньших количествах по сравнению с сульфаном **4** образовывались декафтордифенилтрисульфан **6**, декафтордифенилтетрасульфан **7** и, вероятно, декафтордифенилполисульфаны [26].

Предложенный путь образования сульфана **4** в реакции дисульфана **5** с КЮ<sub>3</sub>, по-видимому, не исключает и других превращений данного дисульфана в сульфан **4** с участием КЮ<sub>3</sub>. Информация о механизмах образования иодарена **1** и сульфана **4** в реакциях тиола **3** и дисульфана **5** с КЮ<sub>3</sub> может быть получена после дальнейших исследований в этом направлении. Экспериментальным доводом в пользу обоснованности использования КЮ<sub>3</sub> в реакциях тиола **3** и дисульфана **5** для получения иодарена **1** являются результаты нагревания тиола **3** и дисульфана **5** с I<sub>2</sub> при температуре 270–275°C в течение 48 ч. В этих превращениях образуются смеси лишь с небольшим содержанием иодарена **1** (схема 2). Основными продуктами реакции тиола **3** с

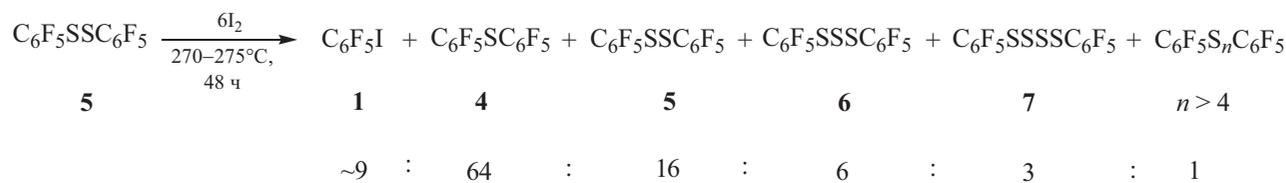
I<sub>2</sub> являются соединения **2** и **4**. Кроме того, образуется дисульфан **5**, а также три- и тетрасульфаны **6** и **7** и, вероятно, декафтордифенилполисульфаны (по данным ЯМР <sup>19</sup>F). Спектры соединений **6**, **7** согласуются со спектрами этих аренов, образование которых ранее было установлено методом добавок стандартных образцов [26]. При взаимодействии дисульфана **5** с I<sub>2</sub> основным продуктом является сульфан **4**.

Можно предположить путь протекания этих реакций, включающий взаимодействие иода с тиолом **3** и генерацией радикала **A** аналогично описанному ранее процессу взаимодействия тиола **3** с иодом в присутствии тетрафторэтилена в проточной системе [20]. Образующийся в результате димеризации радикала **A** дисульфан **5** термически мог бы превращаться в сульфан **4** и серу. При взаимодействии серы с дисульфаном **5** можно было ожидать образования трисульфана **6**, а затем аналогично и тетрасульфана **7** (схема 3). Кроме этих путей, по-видимому, не исключено взаимодействие радикала **A** с серой, приводящее сначала к пентафторбензолдитиильному радикалу **B**, а затем к тетрасульфану **7** в результате димеризации радикала **B** (схема 3). Другой путь образования радикала **B** и схемы синтеза три- и тетрасульфанов **6** и **7** предложены в работе [26]. Вероятно, образование более высокомолекулярных декафтордифенилполисульфанов происходит аналогично приведенным выше превращениям.

Схема 2.



Соотношение по данным ЯМР <sup>19</sup>F



Соотношение по данным ЯМР <sup>19</sup>F

Схема 3.

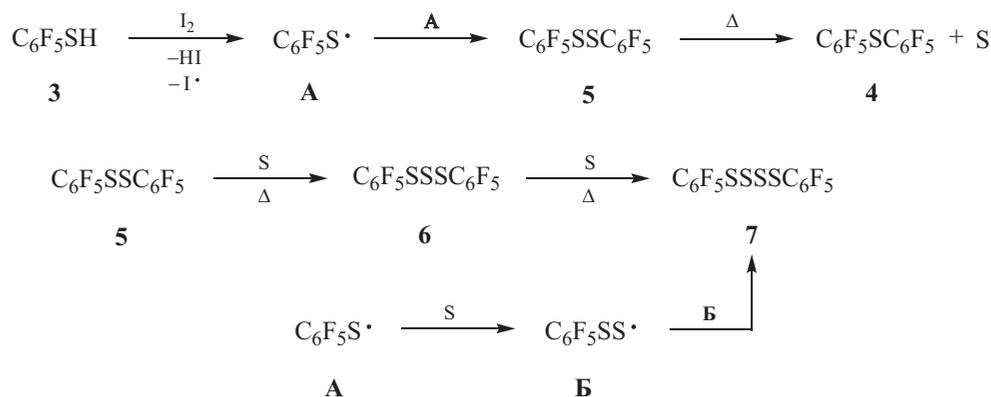
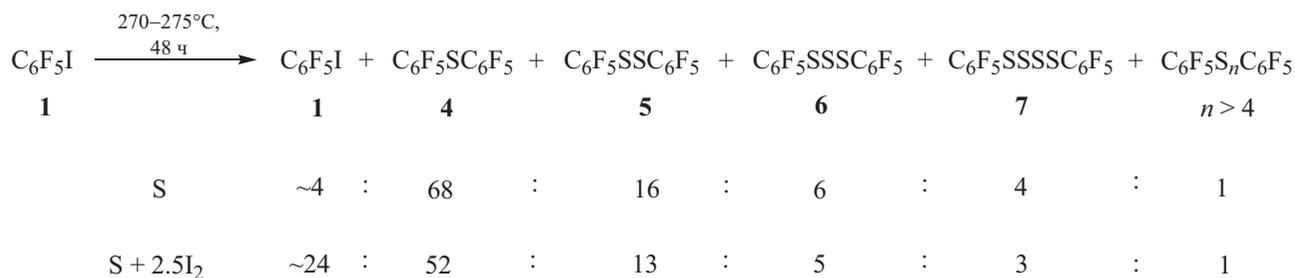


Схема 4.

Соотношение по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ 

Кроме рассмотренных реакций, вероятно, не исключаются также процессы взаимопревращения декафтордифенилполисульфанов, возможно, катализируемые молекулярным иодом [27]. Образование соединения **2** очевидно происходит при участии источников атома водорода. Таковыми могут явиться тиол **3**, а также иодистый водород, вероятно, образующийся при генерации пентафтортиильного радикала из тиола **3** и иода. Образование небольших количеств иодарена **1** в этих реакциях, видимо, происходит при замещении серосодержащей функции на атом иода. Возможность образования серы в реакциях соединений **3** и **5** с  $\text{I}_2$  не исключало также взаимодействие серы с иодареном **1** в условиях этих реакций. Действительно, при нагревании иодарена **1** с  $\sim 1$  эквивалентом серы образуется смесь, содержащая, в основном, сульфид **4** (схема 4). Этот результат согласуется с данными по реакции иодарена **1** с серой в работе [21]. Добавление  $\sim 2.5$

эквивалента  $\text{I}_2$  к этой смеси привело к увеличению содержания иодарена **1** в реакционной смеси, однако сульфид **4** оставался основным продуктом реакции (схема 4). Влияние иода в этой реакции может быть обусловлено его взаимодействием с серой за счет образования связей S–I при гомолитическом разрыве связи S–S в кольце  $\text{S}_8$  с образованием бирадикалов. Добавка иода может стабилизировать систему [28] и, вероятно, уменьшить процесс замены атома иода в иодарене **1** на серу с образованием сульфида **4**.

Учитывая эти обстоятельства, мы продолжили изучение реакций полифторарентиолов с  $\text{KIO}_3$ . Так, из *para*-производных тиола **3** и  $\text{KIO}_3$  также были получены в качестве основных продуктов соответствующие иодполифторарены наряду с диполифторарилсульфанидами. На схеме 5 приведены превращения 2,3,5,6-тетрафторфенилтиола **8**, 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенилтиола **9** и нафтафтордифенил-4-тиола **10** в 1-иод-2,3,5,6-

Схема 5.

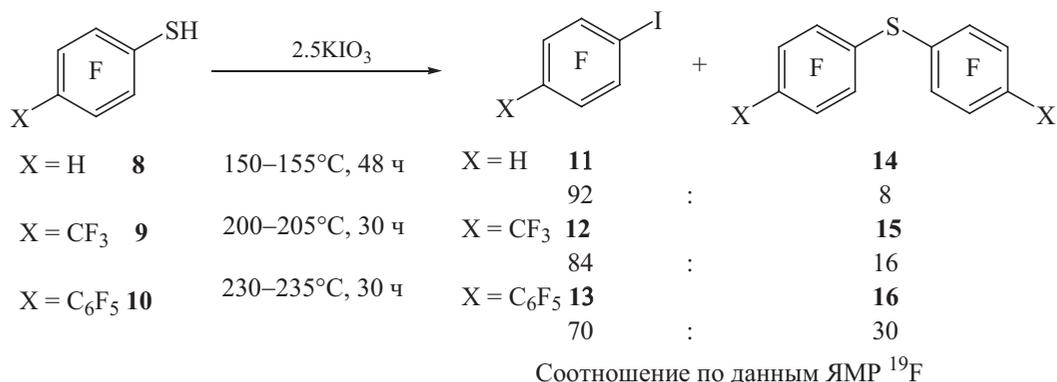
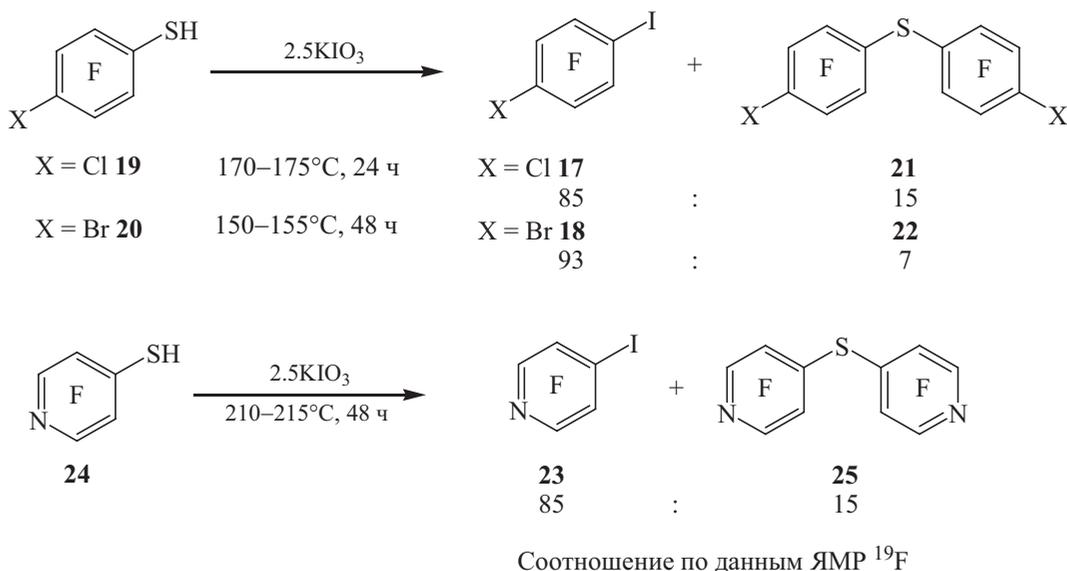


Схема 6.



тетрафторбензол **11**, 1-иод-2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)бензол **12** и 4-иоднафтордифенил **13** соответственно. При этом также образуются соответствующие сульфаны: 2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфан **14**, 4,4'-бис(трифторметил)-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфан **15** и бис(4,4'-нонафтордифенил)сульфан **16**. Можно отметить более низкую температуру для реакции тиола **8** по сравнению с превращениями тиолов **9** и **10**. Возможно, это связано с более легким воздействием КЮ<sub>3</sub> как электрофильного реагента для иодирования менее акцепторного тиола **8**.

Следует отметить, что образование 1-иод-2,3,5,6-тетрафтор-4-хлорбензола **17** и 1-бром-4-иод-2,3,5,6-тетрафторбензола **18** из 4-хлор-2,3,5,6-тетрафторбензолтиола **19** и 4-бром-2,3,5,6-тетрафторбензолтиола **20** с КЮ<sub>3</sub>, происходит при более низких температурах (схема 6), чем в аналогичных реакциях соединений **3**, **9** и **10**. При этом также получают 2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтор-4,4'-дихлордифенилсульфан **21** и 4,4'-дибром-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенилсульфан **22**. С целью распространения данной реакции на пентафторпиридин осуществлен синтез 4-иод-2,3,5,6-тетрафторпиридина **23** из 4-тиол-2,3,5,6-тетрафторпиридина

Схема 7.

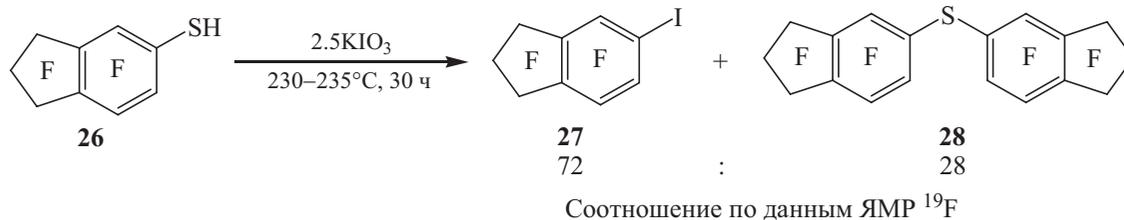
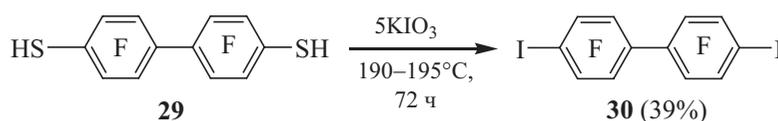


Схема 8.



**24** и  $\text{KIO}_3$  (схема 6). В реакции также образуется и (2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордипиридин-4,4'-ил)сульфан **25** (схема 6).

При нагревании нафталин-5-тиола **26** с  $\text{KIO}_3$  были получены 5-иодонафталин **27** и бис(нафталин-5-ил)сульфан **28** (схема 7).

На примере реакции октафтордифенил-4,4'-дитиола **29** с  $\text{KIO}_3$  осуществлена замена двух тиольных групп в полифторароматическом соединении на атомы иода, приводящая к 4,4'-дииодоктафтордифенилу **30** (схема 8). Наличие двух тиольных групп в соединении **29**, видимо, влияет на смягчение условий реакции этого соединения с  $\text{KIO}_3$  по сравнению с условиями превращения тиола **10**.

Индивидуальные соединения, указанные в схемах 4–7, выделены из смесей продуктов возгонкой в вакууме. Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, при исследовании реакции полифторарентиолов с  $\text{KIO}_3$ , а также реакции с иодом показано, что превращения с  $\text{KIO}_3$  приводят к получению иодполифтораренов в качестве основных продуктов наряду с диполифторарилсульфанами. Реакция тиола **3** с иодом оказалась малоэффективной для получения иодарена **1**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК и УФ спектры получены на приборах Bruker Vector 22 IR и Agilent Cary 5000 соответственно. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  записаны на приборах Bruker AV-400 (100.6 МГц) и Bruker DRX500 (125.8 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ . Внутренний стандарт –  $\text{CDCl}_3$ . Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  записаны на приборе Bruker AV-300 (282.4 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ . Химические сдвиги приведены относительно  $\text{CCl}_3\text{F}$  (внутренний стандарт  $\text{C}_6\text{F}_6$ ). Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Thermo Electron Corporation DFS (номинальная энергия ионизации – 70 эВ). ГХ-Анализ проводили на приборе ЛХМ-72, снабженном набивной колонкой длиной 2 м и внутренним диаметром 4 мм; колонка заполнена твердым инертным носителем типа Chromosorb W-AW-DMCS, пропитанным жидкой неподвижной фазой (диметилполисилоксан ВС-1 либо диметилтрифторпропилполисилоксан СКТФТ-50) в количестве 15% от массы носителя и детектором по теплопроводности (ДТП). Газ-носитель – гелий, 60 мл/мин. Температура испарителя – 280°C, детектора ДТП – 280°C, начальная температура колонки – 50°C (1 мин), нагрев со скоростью 10 град/мин до 280°C, затем изотерма при 280°C до выхода всех компонентов пробы.

Образование соединений **1** [29], **2** [29], **6** [26], **7** [26], **11** [13, 30], **12** [31], **13** [32], **14** [26], **15** [26], **21** [26], **24** [7], **25** [33], **30** [34] подтверждено сравнени-

ем химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия спектров ЯМР  $^{19}\text{F}$  этих соединений с литературными данными.

**Сравнительные реакции пентафторбензолтиола 3, декафтордифенилдисульфана 5 и декафтордифенилсульфана 4 с  $\text{KIO}_3$ .** а. В металлическом кожухе нагревали запаянную ампулу со смесью тиола **3** (0.212 г, 1.06 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (0.576 г, 2.69 ммоль) при 190–195°C в течение 24 ч. По окончании выдержки ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали ~2 мл  $\text{CHCl}_3$ . Согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , смесь содержала соединения **1** и **4** в соотношении 86:14.

б. Аналогичным способом из дисульфана **5** (0.211 г, 0.53 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (0.576 г, 2.69 ммоль) получили смесь, содержащую, по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , соединения **1** и **4** в соотношении 73:27. Из сульфана **4** (0.181 г, 0.49 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (0.539 г, 2.52 ммоль) получили смесь, содержащую, по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , соединения **1** и **4** в соотношении 5:95.

**Реакции пентафторбензолтиола 3 и декафтордифенилдисульфана 5 с  $\text{I}_2$ .** В металлическом кожухе нагревали запаянную ампулу со смесью тиола **3** (0.111 г, 0.56 ммоль) и  $\text{I}_2$  (0.437 г, 1.72 ммоль) при 270–275°C в течение 48 ч. По окончании выдержки ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали ~2 мл  $\text{CHCl}_3$ . Согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , смесь содержала соединения **1**, **2**, **4–7** и предполагаемые полисульфаны ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}_n\text{C}_6\text{F}_5$ ,  $n > 4$ ) в соотношении ~7:37:36:13:4:2:1 соответственно. Аналогично из дисульфана **5** (0.091 г, 0.23 ммоль) и  $\text{I}_2$  (0.364 г, 1.43 ммоль) получили смесь, содержащую соединения **1**, **4–7** и предполагаемые полисульфаны ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}_n\text{C}_6\text{F}_5$ ,  $n > 4$ ) в соотношении ~9:64:16:6:3:1 соответственно.

**Реакции иодпентафторбензола 1 с серой, а также с серой и иодом.** Нагревали запаянную ампулу со смесью иодарена **1** (0.146 г, 0.50 ммоль) с серой (0.016 г, 0.50 ммоль) при 270–275°C в течение 48 ч. По окончании выдержки ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое экстрагировали ~2 мл  $\text{CHCl}_3$ . Согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , смесь содержала соединения **1**, **4**, **5** в соотношении ~4:68:16 наряду с предполагаемыми сульфанами **6**, **7** и полисульфанами ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}_n\text{C}_6\text{F}_5$ ,  $n > 4$ ) в соотношении ~6:4:1 соответственно. В тех же условиях из смеси иодарена **1** (0.146 г, 0.50 ммоль), серы (0.016 г, 0.50 ммоль) и  $\text{I}_2$  (0.320 г, 1.26 ммоль) в растворе  $\text{CHCl}_3$ , по данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , получили смесь

продуктов **1**, **4–7** и предполагаемые полисульфаны ( $\text{C}_6\text{F}_5\text{S}_n\text{C}_6\text{F}_5$ ,  $n > 4$ ) в соотношении ~24:52:13:5:3:1 соответственно.

**Реакции полифторарентиолов с  $\text{KIO}_3$  (общая методика).** В ампулу помещали полифторароматический тиол (в случае твердых соединений их расплавляли), добавляли порциями  $\text{KIO}_3$ , по окончании выделения газа ампулу запаивали, помещали в металлический кожух, затем нагревали. По окончании реакции ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое переносили в колбу с водой (~50 мл), остаток  $\text{KIO}_3$  отмывали  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , органический продукт экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×15 мл), сушили  $\text{CaCl}_2$ , растворитель отгоняли на ротационном испарителе и далее продукты выделяли возгонкой в вакууме.

**Из пентафторбензолтиола 3** (1.59 г, 7.94 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (4.31 г, 20.14 ммоль) при 190–195°C в течение 24 ч получили смесь, содержащую, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , соединения **1** и **4** в соотношении 82:18, из которой возгонкой при 70°C (~12 мм рт. ст.) получили 1.48 г иодарена **1** (ГХ – 94.4%, выход 60%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.17 г соединения **4** (выход 11%).

**Из 2,3,5,6-тетрафторфенилтиола 8** (1.15 г, 6.31 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (3.21 г, 15.00 ммоль) при 150–155°C в течение 48 ч получили смесь, содержащую, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , соединения **11** и **14** в соотношении 92:8, из которой возгонкой при 70°C (~12 мм рт. ст.) получили 0.88 г соединения **11** (ГХ – 97.5%, выход 49%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.08 г соединения **14** (выход 8%).

**Из 2,3,5,6-тетрафтор-4-(трифторметил)фенилтиола 9** (2.65 г, 10.59 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (5.69 г, 26.59 ммоль) при 200–205°C в течение 30 ч получили смесь, которая, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержала соединения **12** и **15** в соотношении 84:16. Из этой смеси возгонкой при 70°C (~12 мм рт. ст.) получили 2.22 г соединения **12** (ГХ – 97.2%, выход 59%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.24 г соединения **15** (выход 10%).

**Из нонафтордифенил-4-тиола 10** (1.56 г, 4.48 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (2.42 г, 11.31 ммоль) при 230–235°C в течение 30 ч получили смесь, которая, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержала соединения **13** и **16** в соотношении 70:30. Из этой смеси возгонкой при 120°C (~12 мм рт. ст.) получили 0.71 г соеди-

нения **13** (ГХ – 98.8 %, выход 36%) и при 180°C (~2 мм рт. ст.) 0.41 г соединения **16** (выход 28%).

**Бис(4-нонафтордифенил)сульфан (16)**. Т. пл. 116–118°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1657, 1641, 1529, 1504, 1475, 1383, 1369, 1259, 1126, 1036, 1001, 964, 864, 725, 619. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 219 (4.39), 232 (4.40), 262 (4.35), 277 (4.35). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 107.8 м, 108.1 т ( $^2J_{\text{CF}} \sim 17.5$  Гц), 113.1 т ( $^2J_{\text{CF}} \sim 20.0$  Гц), 137.9 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 252.5$  Гц), 142.7 д. т. т ( $^1J_{\text{CF}} \sim 259$ ,  $^2J_{\text{CF}} = 13$ ,  $^3J_{\text{CF}}$  означает  $J_{\text{F}^4\text{F}^3(5)} = J_{\text{F}^4\text{F}^3(5')} = 5.0$  Гц), 144.2 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 255.0$  Гц), 144.4 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 257.0$  Гц), 147.0 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 250.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –161.2 м, –150.4 т. т ( $\text{F}^{4,4'}$ ,  $J_{\text{F}^4\text{F}^3(5)} = J_{\text{F}^4\text{F}^3(5')} = 21.0$ ,  $J_{\text{F}^4\text{F}^2(6)} = J_{\text{F}^4\text{F}^2(6')} = 3.0$  Гц), –138.0 м, –137.4 м, –132.8 м. Масс-спектр,  $m/z$ : 661.9425 [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 43.20; S 4.95.  $\text{C}_{24}\text{F}_{18}\text{S}$ . Вычислено, %: С 43.52; S 4.84.  $M$  661.9428.

**Из 4-хлортетрафторбензолтиола 19** (2.09 г, 9.65 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (5.17 г, 24.16 ммоль) при 170–175°C в течение 24 ч получили смесь, которая, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержала соединения **17** и **21** в соотношении 85:15. Из данной смеси возгонкой при 70°C (~12 мм рт. ст.) получили 2.01 г соединения **17** (ГХ – 99.9%, выход 67%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.31 г соединения **21** (выход 16%).

**1-Иод-2,3,5,6-тетрафтор-4-хлорбензол (17)**. Т. пл. 49–50°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1483, 1454, 1398, 1360, 1236, 989, 957, 931, 785, 586. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 211 пл (3.83), 232 пл (4.23), 238 (4.30), 272 (3.07). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 70.7 т ( $^2J_{\text{CF}} 28.0$  Гц), 113.0 т. т ( $^2J_{\text{CF}} \sim 19.0$ ,  $^3J_{\text{CF}} 2.0$  Гц), 143.5 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 253.0$  Гц), 147.2 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 246.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –139.7 м ( $\text{F}^{3,5}$ ), –119.9 м ( $\text{F}^{2,6}$ ) [34]. Масс-спектр,  $m/z$ : 309.8665 [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 23.46; F 24.48.  $\text{C}_6\text{ClF}_4\text{I}$ . Вычислено, %: С 23.22; F 24.48.  $M$  309.8664.

**Из 4-бромтетрафторбензолтиола 20** (2.34 г, 8.96 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (4.82 г, 22.52 ммоль) при 145–150°C в течение 48 ч получили смесь, которая, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержала соединения **18** и **22** в соотношении 93:7. Из этой смеси возгонкой при 90°C (~12 мм рт. ст.) получили 1.91 г соединения **18** (ГХ – 99.5%, выход 60%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.15 г соединения **22** (выход 7%).

**1-Бром-4-иод-2,3,5,6-тетрафторбензол (18)**. Т. пл. 85–86°C (т. пл. 87–88°C [34]). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1475, 1441, 1392, 1358, 1225, 1155, 987, 980, 953,

899, 773, 575. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 214 (3.89), 233 (4.23), 240 (4.30), 270 (3.17). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 71.6 т ( $^2J_{\text{CF}} 28.0$  Гц), 100.6 т ( $^2J_{\text{CF}} 22.5$  Гц), 144.3 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 252.0$  Гц), 147.3 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 247.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –132.0 м ( $\text{F}^{2,6}$ ), –119.5 м ( $\text{F}^{3,5}$ ) [35]. Масс-спектр,  $m/z$ : 353.8161 [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 20.80; Br 22.47.  $\text{C}_6\text{BrF}_4\text{I}$ . Вычислено, %: С 20.31; Br 22.52.  $M$  353.8159.

**4,4'-Дибром-2,2',3,3',5,5',6,6'-октафтордифенил-сульфан (22)**. Т. пл. 105–107°C (т. пл. 96.5–98°C [36]). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1470, 1387, 1375, 1263, 1248, 1240, 1022, 991, 595, 796, 732, 623, 595, 515. УФ спектр (гексан),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 224 (4.31), 245 (4.14), 255 (4.15), 272 (4.11). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 102.5 т ( $^2J_{\text{CF}} 22.5$  Гц), 110.2 т ( $^2J_{\text{CF}} 20.5$  Гц), 145.0 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 246$  Гц), 146.7 д. м ( $^1J_{\text{CF}} \sim 251.0$  Гц). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{F}}$ , м. д.: –132.6 м, –132.2 м. Масс-спектр,  $m/z$ : 485.7958 [ $M$ ] $^+$ . Найдено, %: С 29.40; Br 32.72; F 31.45; S 6.69.  $\text{C}_{12}\text{Br}_2\text{F}_8\text{S}$ . Вычислено, %: С 29.54; Br 32.75; F 31.15, S 6.57.  $M$  485.7954.

**Из тетрафторпиридин-4-тиола 24** (1.82 г, 9.94 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (5.34 г, 24.95 ммоль) при 210–215°C в течение 48 ч получили смесь, которая, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , содержала соединения **23** и **25** в соотношении 85:15. Из этой смеси возгонкой при 70°C (~12 мм рт. ст.) получили 0.75 г соединения **23** (ГХ – 93.8%, выход 26%) и при 120°C (~12 мм рт. ст.) 0.10 г соединения **25** (выход 6%).

**Из нафториндан-5-тиола 26** (2.02 г, 6.47 ммоль) и  $\text{KIO}_3$  (3.50 г, 16.35 ммоль) при 230–235°C в течение 30 ч получили смесь, содержащую, согласно данным ЯМР  $^{19}\text{F}$ , соединения **27** и **28** в соотношении 72:28, из которой возгонкой при 120°C (~12 мм рт. ст.) получили 0.51 г соединения **27** (ГХ – ~100%, выход 19%) и при 180°C (~2 мм рт. ст.) 0.38 г соединения **28** (выход 20%).

**5-Иоднафториндан (27)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1635, 1624, 1616, 1487, 1542, 1385, 1327, 1308, 1302, 1255, 1246, 1207, 1157, 1130, 1086, 1020, 947, 893, 845, 812, 735, 688, 677, 652, 604, 581, 557, 486, 463, 424. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ ): 217 (3.94), 247 (4.00), 271 (3.34), 281 (3.31). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 81.6 т ( $\text{C}^5$ ,  $^2J_{\text{CF}} \sim 28.0$  Гц), 112.4 т. квинтетов ( $2\text{-CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} 276.0$ ,  $^2J_{\text{CF}} 25.0$  Гц), 113.2 т. т. м [(1(3)- $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} \sim 261.0$ ,  $^2J_{\text{CF}} \sim 25.0$  Гц], 113.6 т. т. м [(1(3)- $\text{CF}_2$ ,  $^1J_{\text{CF}} \sim 261.5$ ,  $^2J_{\text{CF}} \sim 25.5$ ], 115.5 м, 122.2 м, 153.4 д. д. д ( $\text{C}^7$ ,  $^1J_{\text{CF}} 265.5$ ,  $^2J_{\text{CF}} 17.0$ ,  $^4J_{\text{CF}} \sim 4.5$  Гц), 154.6 д. д. д. т

(C<sup>6</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 258.0, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> 4.5, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> ~1.5 Гц), 154.9 д. т (C<sup>4</sup>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 258.0, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> 4.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>F</sub>, м. д.: -140.4 д. т (F<sup>7</sup>, J<sub>F<sup>7</sup>F<sup>6</sup></sub> 22.0, J<sub>F<sup>7</sup>F<sup>4</sup></sub> 19.0, J<sub>F<sup>7</sup>-1-CF<sub>2</sub></sub> 7.0 Гц), -130.7 квинтет (F<sup>2</sup>, J<sub>F<sup>2</sup>-1,3-CF<sub>2</sub></sub> 4.5 Гц), -108.6 м [1(3)-CF<sub>2</sub>], -108.1 м [1(3)-CF<sub>2</sub>], -101.4 д. м (F<sup>6</sup>, J<sub>F<sup>6</sup>F<sup>7</sup></sub> 22.0 Гц), -96.3 д. т. д (F<sup>4</sup>, J<sub>F<sup>4</sup>F<sup>7</sup></sub> 19.0, J<sub>F<sup>4</sup>-3-CF<sub>2</sub></sub> ~7.5, J<sub>F<sup>4</sup>F<sup>6</sup></sub> 5.0 Гц). Масс-спектр, m/z: 405.8890 [M]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>9</sub>F<sub>9</sub>I: 405.8896).

**Бис(нонафториндан-5-ил)сульфан (28).** Т. пл. 73–75°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1697, 1637, 1491, 1460, 1387, 1325, 1309, 1248, 1203, 1153, 1132, 1090, 1020, 957, 910, 849, 773, 754, 715, 675, 604, 582, 563, 480, 465. УФ спектр, λ<sub>max</sub>, нм (lgε), 219 (4.26), 257 (3.92), 280 (4.02). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>F</sub>, м. д.: -139.2 т. т (F<sup>7</sup>, J<sub>F<sup>7</sup>F<sup>4,6</sup></sub> 22.0, J<sub>F<sup>7</sup>-1-CF<sub>2</sub></sub> 7.0 Гц), -130.9 квинтет (F<sup>2</sup>, J<sub>F<sup>2</sup>-1,3-CF<sub>2</sub></sub> 4.5 Гц), -114.2 д. м (F<sup>6</sup>, J<sub>F<sup>6</sup>F<sup>7</sup></sub> 21.0 Гц), -108.7 м [1(3)-CF<sub>2</sub>], -108.6 д. т. д (F<sup>4</sup>, J<sub>F<sup>4</sup>F<sup>7</sup></sub> 21.0, J<sub>F<sup>4</sup>-3-CF<sub>2</sub></sub> 7.0, J<sub>F<sup>4</sup>F<sup>6</sup></sub> 4.0 Гц), -108.0 м [1(3)-CF<sub>2</sub>]. Масс-спектр, m/z: 589.9430 [M]<sup>+</sup> (вычислено для C<sub>18</sub>F<sub>18</sub>S: 589.9428).

**Из октафтордифенил-4,4'-дитиола 29** (1.52 г, 4.20 ммоль) и КЮ<sub>3</sub> (4.49 г, 21.00 ммоль) при 190–195°C в течение 72 ч получили после возгонки при 130°C (~2 мм рт. ст.) 0.96 г соединения **30** (ГХ – 94.5%, выход 39%).

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования Сибирского отделения РАН за проведение спектральных и аналитических измерений

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никульшин Павел Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3597-437X>

Максимов Александр Михайлович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3666-1199>

Виноградов Андрей Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7910-9062>

Платонов Вячеслав Евдокимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4827-3254>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsuo D., Yang X., Hamada A., Morimoto K., Kato T., Yahiro M., Otera J. // Chem. Lett. 2010. Vol. 39. P. 1300. doi. 10.1246/cl.2010.1300
2. Политанская Л.В., Селиванова Г.А., Пантелеева Е.В., Третьяков Е.В., Платонов В.Е., Никульшин П.В., Виноградов А.С., Зонов Я.В., Карпов В.М., Меженкова Т.В., Васильев А.В., Колдобский А.Б., Шилова О.С., Морозова С.М., Бургарт Я.В., Щегольков Е.В., Салютин В.И., Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Ненайденко В.Г., Москалик М.Ю., Астахова В.В., Шаинян Б.А., Таболин А.А., Иоффе С.Л., Музалевский В.М., Баленкова Е.С., Шастин А.В., Тютюнов А.А., Бойко В.Э., Игумнов С.М., Дильман А.Д., Адонин Н.Ю., Бардин В.В., Масоуд С.М., Воробьева Д.В., Осипов С.Н., Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н., Прима Д.О., Макаров А.Г., Зибарев А.В., Трофимов Б.А., Собенина Л.Н., Беляева К.В., Сосновских В.Я., Обыденнов Д.Л., Усачев С.А. // Усп. хим. 2019. Т. 88. № 5. С. 425; *Politanskaya L.V., Selivanova G.A., Panteleeva E.V., Tretyakov E.V., Platonov V.E., Nikul'shin P.V., Vinogradov A.S., Zonov Ya.V., Karpov V.M., Mezhenkova T.V., Vasilyev A.V., Koldobskii A.B., Shilova O.S., Morozova S.M., Burgart Ya.V., Shchegolkov E.V., Saloutin V.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Nenajdenko V.G., Moskalik M.Yu., Astakhova V.V., Shainyan B.A., Tabolin A.A., Ioffe S.L., Muzalevskiy V.M., Balenkova E.S., Shastin A.V., Tyutyunov A.A., Boiko V.E., Igumnov S.M., Dilman A.D., Adonin N.Yu., Bardin V.V., Masoud S.M., Vorobyeva D.V., Osipov S.N., Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Prima D.O., Makarov A.G., Zibarev A.V., Trofimov B.A., Sobenina L.N., Belyaeva K.V., Sosnovskikh V.Y., Obydenov D.L., Usachev S.A.* // Russ. Chem. Rev. 2019. Vol. 88. N 5. P. 425. doi 10.1070/RCR4871
3. Martin R.E., Wytko J.A., Diederich F., Boudon C., Gisselbrecht J.-P., Gross M. // Helv. Chim. Acta. 1999. Vol. 82. N 9. P.1470. doi 10.1002/(SICI)1522-2675(19990908)82:9<1470::AID-HLCA1470>3.0.CO;2-N
4. Lledo A., Restorp P., Rebeck J., Jr. // J. Am. Chem. Soc. 2009. Vol. 131. N 7. P. 2440. doi 10.1021/ja809224p
5. Matsuda Sh., Takahashi M., Monguchi D., Mori A. // Synlett. 2009. N 12. P. 1941. doi 10.1055/s-0029-1217537
6. Cho D.M., Parkin S.R., Watson M.D. // Org. Lett. 2005. Vol. 7. N 6. P. 1067. doi 10.1021/ol050019c
7. Schwabedissen J., Trapp P.C., Stammler H.-G., Neumann B., Lamm J.-H., Vishnevskiy Yu.V., Körte L.A., Mitzel N.W. // Chem. Eur. J. 2019. Vol. 25. N 30. P. 7339. doi 10.1002/chem.201900334
8. Jin B., Sano K., Aya S., Ishida Y., Gianneschi N., Luo Y., Li X. // Nat. Commun. 2019. Vol. 10. P. 1. doi 10.1038/s41467-019-10341-7

9. *Matsuo D., Yang X., Hamada A., Morimoto K., Kato T., Yahiro M., Adachi C., Orita A., Otera J.* // *Chem. Lett.* 2010. Vol. 39. N 12. P. 1300. doi 10.1246/cl.2010.1300
10. *Zhang L., Xu L., Li Q., Su J., Li J.* // *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* 2018. Vol. 186. P. 349. doi 10.1016/j.solmat.2018.07.011
11. *Zhang L., Wu B., Lin S., Li J.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A).* 2019. Vol. 93. N 11. P. 2250. doi 10.1134/s00360244191110360
12. *Nield E., Stephens R., Tatlow J.C.* // *J. Chem. Soc.* 1959. P. 166. doi 10.1039/JR9590000166
13. *Будник А.Г., Калинин Н.В., Штейнгарц В.Д.* // *ЖОрХ.* 1974. Т. 10. Вып. 9. С. 1923.
14. *Hellmann M., Bilbo A.J., Pummer W.J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1955. Vol. 77. N 13. P. 3650. doi 10.1021/ja01618a071
15. *Ворожцов-мл. Н.Н., Бархаш В.А., Иванова Н.Г., Аничкина С.А., Андреевская О.И.* // *Докл. АН СССР.* 1964. Т. 159. № 1. С. 125; *Vorozhtsov N.N., Jr., Barkhash V.A., Ivanova N.G., Anichkina S.A., Andreevskaya O.I.* // *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* 1964. Vol. 159. P. 125; С. А. 1965.62. 4045а.
16. *Birchall J.M., Clarke T., Haszeldine R.N.* // *J. Chem. Soc.* 1962. P. 4977. doi 10.1039/JR9620004977
17. *Maksimov A.M., Platonov V.E.* // *Fluorine Notes.* 1999. N 4(5). Article no. 5-6.
18. *Никольшин П.В., Максимов А.М., Платонов В.Е.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 7. С. 1049. doi 10.31857/S0044460X2107009X; *Nikul'shin P.V., Maksimov A.M., Platonov V.E.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. P. 1316. doi 10.1134/S1070363221070097
19. *Шеннард У., Шартс К.* *Органическая химия фтора.* М. Мир. 1972.
20. *Platonov V.E., Maksimov A.M., Maslovsky P.I.* // *J. Fluor. Chem.* 1995. Vol. 75. N 1. P. 41. doi 10.1016/0022-1139(95)03294-N
21. *Cohen S.C., Reddy M.L.N., Massey A.G.* // *J. Organometal. Chem.* 1968. Vol. 11. P. 563. doi 10.1016/0022-328X(68)80084-1
22. *Haszeldine R.N., Rigby R.B., Tipping A.E.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1972. P. 2180. doi 10.1039/P19720002180
23. *Хиней Х.* В кн.: *Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона, У.Д. Оллиса.* М.: Химия, 1981. Т. 1. С. 381
24. *Hudlicky M., Pavlath A.E.* *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II: A Critical Review.* Washington: American Chemical Society, 1995.
25. *Buravlev A.A., Makarov A.Yu., Salnikov G.E., Genaev A.M., Bagryanskaya I.Yu., Nikulshin P.V., Platonov V.E., Zibarev A.V.* // *New J. Chem.* 2024. Vol. 48. P. 12807 doi 10.1039/D4NJ02284J
26. *Никольшин П.В., Бредихин Р.А., Максимов А.М., Платонов В.Е.* // *ЖОрХ.* 2021. Т. 57. № 12. С. 1694; *Nikul'shin P.V., Bredikhin R.A., Maksimov A.M., Platonov V.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2021. Vol. 57. N 12. P. 1921. doi 10.1134/S1070428021120046
27. *Steudel R.* // *Chem. Rev.* 2002. Vol. 102. N 11. P. 3905. doi 10.1021/cr010127m
28. *Коттон Ф., Уилкинсон Дж.* *Современная неорганическая химия.* М.: Мир, 1969. Ч. 2. С. 380.
29. *Пушкина Л.Н., Степанов А.П., Жуков В.С., Наумов А.Д.* // *ЖОрХ.* 1972. Т. 8. № 3 С. 586.
30. *Perry G.J.P., Quibell J.M., Panigrahi A., Larrosa I.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. Vol. 139. N 33. P. 11527. doi 10.1021/jacs.7b05155
31. *Bardin V.V., Pressman L.S., Rogoza L.N., Furin G.G.* // *J. Fluor. Chem.* 1991. Vol. 53. N 2. P. 213. doi 10.1016/S0022-1139(00)82342-8
32. *Ivushkin V.A., Sazonov P.K., Artamkina G.A., Beletskaya I.P.* // *J. Organomet. Chem.* 2000. Vol. 597. P. 77. doi 10.1016/S0022-328X(99)00598-7
33. *Coe P.L., Rees A.J., Whittaker J.* // *J. Fluor. Chem.* 2001. Vol. 107. N 1. P. 13. doi 10.1016/S0022-1139(00)00335-3
34. *Deacon G.B., Smith R.N.M.* // *Aust. J. Chem.* 1982. Vol. 35. N 8. P. 1587. doi 10.1071/CH9821587
35. *Yamada S., Morito M., Agou T., Kubota T., Ichikawa T., Konno T.* // *Org. Biomol. Chem.* 2018. Vol. 16. N 31. P. 5609. doi 10.1039/C8OB01497C
36. *Якобсон Г.Г., Фурин Г.Г., Терентьева Т.В.* // *ЖОрХ.* 1974. Т. 10. № 4. С. 799; *Yakobson G.G., Furin G.G., Terent'eva T.V.* // *J. Org. Chem. USSR.* 1974. Vol. 10. P. 802.

# Synthesis of Polyfluoroiodoarenes from Polyfluoroarenethiols and KIO<sub>3</sub>

P. V. Nikulshin<sup>1,2</sup>, A. M. Maksimov<sup>2</sup>, A. S. Vinogradov<sup>2</sup>, and V. E. Platonov<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, 119334 Russia

<sup>2</sup> N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Novosibirsk, 630090 Russia

\*e-mail: platonov@nioch.nsc.ru

Received July 25, 2024; revised August 30, 2024; accepted September 2, 2024

By heating polyfluoroarenethiols with potassium iodate at 150–235°C in ampoules, a number of iodopolyfluoroarenes were obtained as the main products along with dipolyfluoroarylsulfanes.

**Keywords:** polyfluoroarenethiols, polyfluoroiodoarenes, dipolyfluoroarylsulfanes, thermal transformations, potassium iodate

# ЭКСТРАКЦИЯ ПАЛЛАДИЯ(II) ИЗ СОЛЯНОКИСЛЫХ РАСТВОРОВ 2,6-БИС[(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)МЕТИЛ]-ЦИКЛОГЕКСАН-1-ОНОМ

© 2024 г. Г. Р. Анпилогова<sup>1,\*</sup>, Л. А. Баева<sup>1</sup>, Л. Ф. Бикташева<sup>1</sup>, А. А. Ахияров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

\*e-mail: gans@anrb.ru

Поступило в редакцию 4 июля 2024 г.

После доработки 26 августа 2024 г.

Принято к печати 2 сентября 2024 г.

Изучена экстракция Pd(II) из солянокислых растворов 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-оном (разбавитель – хлороформ), полученным на основе природного метантиола. Палладий(II) с высокой эффективностью быстро извлекается экстрагентом из растворов 0.1–10 моль/л HCl и может быть с высокой селективностью отделен от Pt(IV), Cu(II), Ni(II), Zn(II) и Fe(III). Установлен координационный механизм экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HCl. В экстрагируемом соединении [PdCl<sub>2</sub>L] экстракционный агент координирован к иону Pd(II) через донорные атомы тиоэфирной серы. Реэкстракция Pd(II) эффективно осуществляется 1 М. раствором NH<sub>4</sub>OH или кислым (0.1 моль/л HCl) раствором тиомочевины.

**Ключевые слова:** экстракция, палладий(II), хлористоводородная кислота, 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-он

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050105, **EDN:** FJWIAZ

## ВВЕДЕНИЕ

Комплексообразующие нейтральные экстрагенты типа  $\gamma$ -кетосульфидов характеризуются высоким экстракционным сродством и селективностью по отношению к Pd(II), Au(III) и Ag(I) [1–5]. Значительным преимуществом  $\gamma$ -кетосульфидов перед применяемыми в гидрометаллургии промышленными экстрагентами диалкилсульфидами и гидроксиоксимами является более высокая скорость извлечения Pd(II). Время установления равновесия экстракции Pd(II) из растворов хлористоводородной кислоты  $\gamma$ -кетосульфидами составляет 5–20 мин [1–3], в то время как диалкилсульфидами – от 1 до нескольких часов, а  $\alpha$ -гидроксиоксимом LIX 63 и  $\beta$ -гидроксиоксимом LIX 70 – 40 мин и 3 ч соответственно [6].

$\gamma$ -Кетосульфиды получают простым однореакторным методом, основанным на тиометилировании

алифатических, ароматических или циклических кетонов смесью альдегида и тиола в условиях основного или кислотного катализа [1, 2, 7–11]. В синтезе используются доступные и относительно недорогие реагенты. Данный метод перспективен для утилизации алкантиолов из сернистых нефтей и газоконденсатов с получением соединений, обладающих полезными свойствами [12], например, ростостимуляторов сельскохозяйственных культур [7], ингибиторов коррозии стали [8, 13], экстрагентов палладия(II) [3, 12] и золота(III) [5] и др.

Представляет интерес изучение экстракционных свойств 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-она, синтезированного с высоким (93%) выходом легкорезализуемым в промышленности методом трехкомпонентной конденсации циклогексанона, формальдегида и метантиолатата натрия, присутствующего в отходах Оренбургского газоперерабатывающего

завода – сульфидно-щелочном растворе [8], по отношению к благородным металлам. Экстракция Pd(II)  $\gamma$ -кетосульфидами на основе циклогексан-1-она ранее детально не изучена. Известно, что  $\gamma$ -кетосульфиды с двумя и более тиоэфирными группами [1, 14], так же как и полидентатные тиоэфиры [6, 14–16], извлекают Pd(II) эффективнее соответствующих экстрагентов с одной тиоэфирной группой. Цель данной работы – изучение экстракционных свойств 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-она (разбавитель – хлороформ) при извлечении Pd(II) из растворов хлористоводородной кислоты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2,6-Бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-он (далее реагент L, схема 1) хорошо растворим в ацетоне, этаноле, хлороформе, гексане, толуоле, *o*- и *n*-ксилоле. Растворимость его в воде при 20°C составляет ~0.51 г/л (0.0023 моль/л) и сопоставима с растворимостью таких нейтральных промышленных экстрагентов, как трибутилфосфат (0.4 г/л) и диизобутилкетон (~0.6 г/л) [17]. Для экстракции Pd(II) из растворов хлористоводородной кислоты подходящим разбавителем реагента L, при использовании которого не образуется третьей фазы, является хлороформ.

Время установления равновесия экстракции Pd(II) из 1 М. раствора HCl раствором реагента L в хлороформе составляет 10 мин (рис. 1), что в 2 раза меньше, чем при экстракции Pd(II)  $\gamma$ -кетосульфидами, полученными алкилтиометилированием ацетона, метилэтилкетона или ацетофенона с помощью формальдегида и изомерных *трет*-додекантиолов (20 мин, 0.5 моль/л HCl, хлороформ) [2]. Реагент L значительно быстрее извлекает Pd(II) из растворов хлористоводородной кислоты, в которых доминируют хлорокомплексы  $[PdCl_4]^{2-}$ , чем промышленный экстрагент диоктилсульфид (3 ч) [6, 16] и бидентатные тиоэфиры 1,3-бис[(октилсульфанил)-

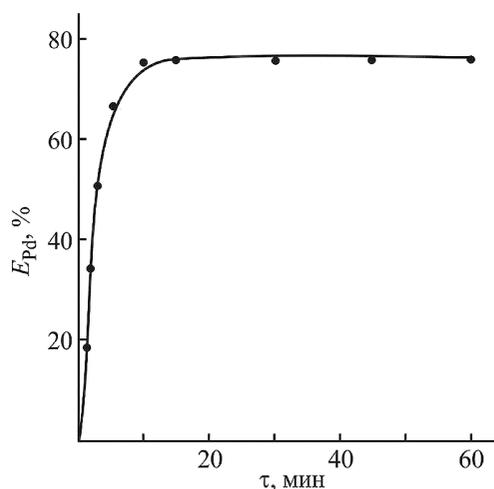
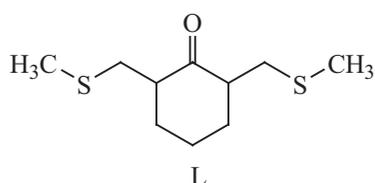


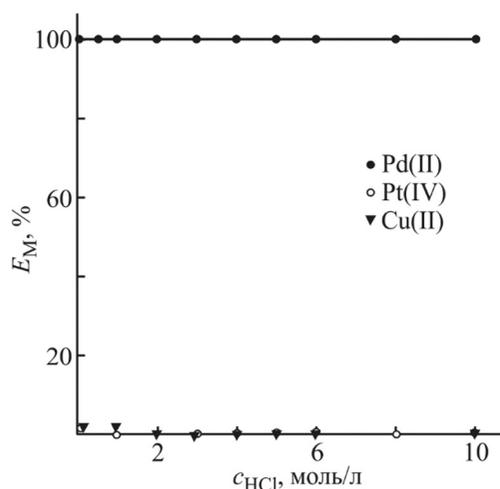
Рис. 1. Зависимость степени извлечения палладия(II) из 1 М. раствора HCl раствором реагента L в хлороформе от времени контакта фаз.  $c_{Pd} = 0.0054$  моль/л,  $c_L = 0.0042$  моль/л.

метил]бензол (30 мин, 8 моль/л HCl, керосин) [16] и 1,2-бис(метоксиэтилсульфанил)бензол (более 3 ч, 1–5 моль/л HCl, хлороформ) [18]. Известно, что медленное извлечение Pd(II) диалкилсульфидами обусловлено, в частности, высоким поверхностным натяжением на границе раздела фаз [14] и очень низкой их растворимостью в водных растворах. Наличие гидрофильной карбонильной группы в структуре реагента L, по-видимому, способствует уменьшению поверхностного натяжения и увеличению концентрации экстракционного агента на границе раздела фаз, а также увеличению его растворимости и, следовательно, концентрации в водной фазе по сравнению с диалкилсульфидами. В совокупности это благоприятствует более быстрому переносу Pd(II) в органическую фазу. Далее основные закономерности экстракции Pd(II) и экстракцию ионов сопутствующих металлов реагентом L изучали при времени контакта фаз 20 мин.

Реагент L с высокой эффективностью (коэффициент распределения  $D_{Pd} \sim 10^3$ ) экстрагирует Pd(II) из водных растворов в широком диапазоне концентраций HCl (рис. 2). Платина(IV) и медь(II) не извлекаются из растворов 1–10 моль/л HCl (рис. 2). При кислотности водной фазы 0.1 моль/л HCl экстракция Pt(IV) и Cu(II) характеризуется низкими коэффициентами распределения – 0.019 и 0.018 соответственно. В диапазоне

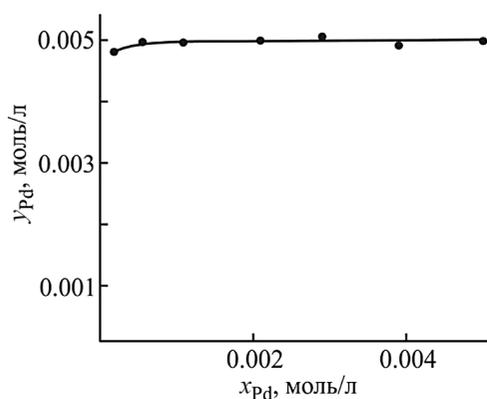
Схема 1.





**Рис. 2.** Зависимость степени извлечения палладия(II), платины(IV) и меди(II) реагентом L в хлороформе от концентрации хлористоводородной кислоты в водной фазе.  $c_{\text{Pd}} = 0.0056$  моль/л,  $c_{\text{L}} = 0.010$  моль/л;  $c_{\text{Pt}} = 0.0050$  моль/л,  $c_{\text{L}} = 0.010$  моль/л;  $c_{\text{Cu}} = 0.0050$  моль/л,  $c_{\text{L}} = 0.015$  моль/л; время контакта фаз – 20 мин.

концентраций 0.1–10 моль/л HCl такие сопутствующие элементы, как Ni(II), Zn(II) и Fe(III) не экстрагируются из индивидуальных растворов ( $c_{\text{M}} = 0.005$  моль/л) раствором реагента L ( $c_{\text{L}} = 0.015$  моль/л). Таким образом, в данном широком диапазоне концентраций HCl палладий(II) может быть с высокой селективностью отделен от этих элементов, а также от Pt(IV) и Cu(II). Следует отметить, что селективность реа-

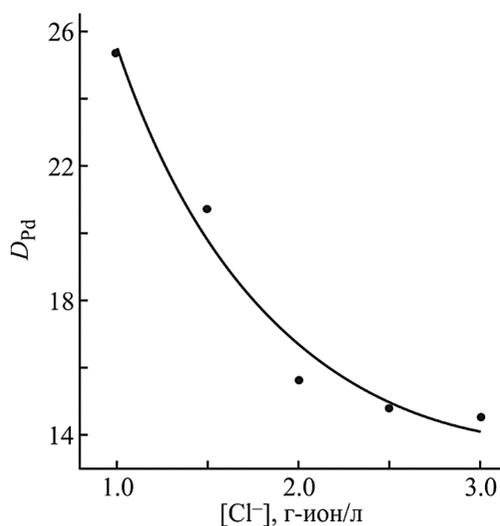


**Рис. 3.** Изотерма экстракции палладия(II) из 1 М. растворов HCl раствором 0.0050 моль/л реагента L в хлороформе.  $x_{\text{Pd}}$ ,  $y_{\text{Pd}}$  – равновесные концентрации Pd(II) в водной и органической фазе соответственно.

гента L по Pd(II) относительно Cu(II) значительно превосходит селективность гидроксиоксимов [6]. Показано, что при экстракции Pd(II) из 1 М. раствора HCl, содержащего по 0.005 моль/л Pd(II) и Pt(IV), раствором 0.010 моль/л реагента L в хлороформе за 20 мин полностью (>99.9%) извлекается Pd(II), экстракция Pt(IV) отсутствует и достигается высокий коэффициент разделения  $\beta_{\text{Pd/Pt}} \sim 10^5$ . Известно, что 2,5-бис[(бутилсульфанил)метил]циклопентан-1-он (хлороформ) не извлекает Rh(III) из растворов 0.1–6 моль/л HCl при времени контакта фаз 6 ч и Ir(IV) из 0.1 М. раствора HCl [1]. При комнатной температуре следует ожидать высокую селективность реагента L по отношению к Pd(II) относительно Rh(III) и Ir(IV), образующих в растворах хлористоводородной кислоты хлоридные и аквахлоридные комплексы [19], кинетически инертные в реакциях внутрисферного замещения лигандов [14]. Таким образом, селективность реагента L по отношению к Pd(II) аналогична высокой селективности диалкилсульфидов и хелатообразующих экстрагентов с двумя тиоэфирными группами [6, 16, 18].

Изотерма экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HCl характеризуется прямоугольной формой (рис. 3), что свидетельствует о высокой эффективности экстрагента. Сольватное число палладия(II), определенное методом насыщения по изотерме экстракции, равно 1, что указывает на образование экстрагируемого соединения с соотношением Pd:L = 1:1. Эффективность извлечения Pd(II) из растворов HCl реагентом L выше, чем  $\gamma$ -кетомоносульфидами (хлороформ) [2, 3] и диоктилсульфидом (керосин) [16], образующими экстрагируемые соединения с соотношением Pd:L = 1:2. В области концентраций 0.1–8 моль/л HCl эффективность реагента L по отношению к Pd(II) сопоставима с эффективностью 1,3-бис[(октилсульфанил)метил]бензола (керосин), извлекающего Pd(II) с образованием хелатного комплекса с соотношением Pd:L = 1:1 [16], и значительно выше эффективности промышленного экстрагента  $\beta$ -гидроксиоксима LIX 84-I (керосин) [16].

Изучено влияние некоторых факторов на экстракцию Pd(II) реагентом L из 1 М. растворов HCl. Показано, что увеличение концентрации NaCl от 0 до 2 моль/л в растворе при постоянной кислотности водной фазы сопровождается уменьшением коэффициента распределения Pd(II) почти в 2 раза (рис. 4), однако



**Рис. 4.** Влияние концентрации хлорид-ионов на коэффициент распределения палладия(II) при кислотности водной фазы 1 моль/л HCl.  $c_{\text{NaCl}} = 0\text{--}2$  моль/л,  $c_{\text{Pd}} = 0.0050$  моль/л,  $c_{\text{L}} = 0.0050$  моль/л, разбавитель – хлороформ, время контакта фаз – 20 мин.

степень извлечения Pd(II) реагентом L изменяется незначительно – от 96.2 до 93.6%. Это позволяет использовать данный экстрагент для эффективного извлечения Pd(II) из растворов с умеренным солевым фоном. Изменение температуры от 20 до 40°C не оказывает заметного влияния на извлечение Pd(II) из 1 М. раствора HCl, содержащего 0.0049 моль/л Pd(II), раствором 0.0050 моль/л L: степень извлечения Pd(II) составляет >99.9%. Уменьшение температуры до 10°C сопровождается уменьшением степени извлечения Pd(II) до 98.1%, что характеризует процесс экстракции Pd(II) как эндотермический.

Для подтверждения координационного механизма экстракции Pd(II) реагентом L определен состав и изучены некоторые спектральные характеристики экстрагируемого соединения Pd(II), выделенного из насыщенного при кислотности водной фазы 1 моль/л HCl экстракта. Соединение хорошо растворимо в хлороформе, хуже в ацетоне и ароматических растворителях (толуоле, *o*- и *n*-ксилоле), мало растворимо в этаноле и ацетонитриле, нерастворимо в воде и гексане. Его элементный состав соответствует составу комплекса PdCl<sub>2</sub>L, что согласуется со значением сольватного числа. Электронный спектр раствора соединения в хлороформе аналогичен спектрам

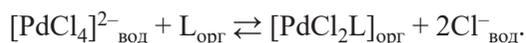
хлорокомплексов Pd(II) с диалкилсульфидам типа PdCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, имеющих плоскоквадратную геометрию координационного узла [20].

В спектре присутствуют две интенсивные полосы поглощения с максимумами при 246 ( $\epsilon = 11600$ ) и 306 нм ( $\epsilon = 12300$ ), относящиеся к переносу заряда Cl→Pd и переносу заряда L→Pd соответственно, и полоса поглощения (ПП) с низкой интенсивностью при 424 нм (плечо,  $\epsilon \sim 350$ ), соответствующая *d-d*-переходам в ионе палладия(II). В видимой области спектров экстрактов Pd(II) (хлороформ), полученных при кислотности водной фазы 0.1, 1, и 8 моль/л HCl, также наблюдается ПП *d-d*-переходов при 424 нм (плечо,  $\epsilon \sim 380 \pm 10$ ), что подтверждает координационный механизм экстракции Pd(II). Идентичность положения полосы поглощения валентных колебаний связи C=O в ИК спектрах экстрагируемого соединения и реагента L (вазелиновое масло) – при 1707 и 1708 см<sup>-1</sup> соответственно – указывает на отсутствие координации реагента L через донорные атомы кислорода.

По данным спектроскопии ЯМР, изучаемый реагент L является смесью 2,6-*цис*- и 2,6-*транс*-изомеров (с диэкваториальным и аксиально-экваториальным расположением метилсульфанилметильных групп соответственно) в соотношении 4:1 [8]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C экстрагируемого соединения химические сдвиги сигналов протонов и углеродных атомов групп C<sup>3,5</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>, C<sup>2,6</sup>H незначительно отличаются от сдвигов сигналов аналогичных атомов 2,6-*цис*-изомера в спектре исходного соединения: сигналы протонов и атомов углерода этих групп смещены в сторону слабого поля на 0–0.13 и 0.5–1.6 м. д. соответственно. Наблюдается значительное смещение химических сдвигов сигналов протонов и атомов углерода метильных и метиленовых групп, соседних с атомами тиоэфирной серы. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H синглетный сигнал протонов метильных групп CH<sub>3</sub>S испытывает слабопольное смещение на 0.28 м. д., а сигналы диастереотопных протонов H<sup>A</sup> и H<sup>B</sup> метиленовых групп CH<sub>2</sub>S – на 0.83 и 0.53 м. д. соответственно. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы атомов углерода метильных CH<sub>3</sub>S и метиленовых CH<sub>2</sub>S групп смещены в слабое поле на 5.0 и 3.4 м. д. соответственно. Характер изменения химических сдвигов сигналов протонов и атомов углерода в спектрах экстрагируемого соединения свидетельствует о координации 2,6-*цис*-изомера реагента L к иону Pd(II) через донорные атомы серы [3, 14]. Экстрагируемое

соединение Pd(II) является комплексом  $[PdCl_2L]$ , вероятно, хелатного типа, в котором доминирующий 2,6-*цис*-изомер реагента L координирован к иону Pd(II) через донорные атомы серы. В спектрах ЯМР полученного нами экстрагируемого соединения отсутствуют сигналы протонов и атомов углерода координированного 2,6-*транс*-изомера. Вероятно, основная часть экстрагируемого комплекса Pd(II) с 2,6-*транс*-изомером потеряна при осаждении и промывке экстрагируемого соединения гексаном. Выход экстрагируемого соединения 81% в целом согласуется с содержанием 2,6-*цис*-изомера в исходном реагенте L (~80%).

Экстракция Pd(II) из растворов хлористоводородной кислоты по координационному механизму 2,6-*цис*-изомером реагента L может быть описана следующим уравнением:



Наиболее часто для реэкстракции Pd(II), извлеченного комплексообразующими экстрагентами, используются растворы комплексообразующих реагентов аммиака или тиомочевины [6]. Показано, что из экстракта, содержащего 0.0056 моль/л Pd(II) (извлеченного из 1 М. раствора HCl в условиях:  $c_{Pd} = 0.0056$  моль/л,  $c_L = 0.010$  моль/л, объемное соотношение водной и органической фаз В:О = 1:1, время контакта фаз – 20 мин), раствором 1 моль/л  $NH_4OH$  и 0.1 М. раствором тиомочевины (0.1 моль/л HCl) при В:О = 1:1 за 5 мин реэкстрагируется 98.0 и >99.9% Pd(II) соответственно. При необходимости для реэкстракции Pd(II) могут быть использованы более концентрированные растворы  $NH_4OH$ , поскольку алифатические  $\gamma$ -кетосульфиды химически устойчивы при контакте с водными щелочными растворами с концентрацией до 3–4 моль/л NaOH [12].

Известно, что высокоэффективные комплексообразующие экстрагенты, такие как алкил(тиаметил)-каликс[4]арены, при небольшом стехиометрическом избытке экстрагента в системе (2–4-кратном молярном избытке) извлекают Pd(II) из 1 М. растворов HCl с высокими коэффициентами распределения  $D_{Pd} = (3-4) \cdot 10^3$ , а скорость экстракции Pd(II) возрастает симбатно с избыточной концентрацией экстрагента. Это позволяет уменьшить время контакта фаз, необходимое для полного извлечения

Pd(II) [21]. Установлено, что реагент L (хлороформ) может быть использован для десятикратного концентрирования Pd(II) из 1 М. раствора HCl с полным (>99.9%) извлечением Pd(II) в органическую фазу за одну ступень экстракции при 2-кратном молярном избытке экстрагента и времени контакта фаз 5 мин ( $c_{Pd} = 0.0050$  моль/л,  $c_L = 0.10$  моль/л, В:О = 10:1). Из экстракта, содержащего 0.050 моль/л Pd(II), при В:О = 1:1 раствором 0.8 моль/л тиомочевины (0.1 моль/л HCl) в течение 10 мин реэкстрагируется >99.9% Pd(II).

Хорошими разбавителями  $\gamma$ -кетосульфидов являются хлороформ и дихлорэтан [14]. Применимость ароматических разбавителей для реагента L ограничена невысокой растворимостью экстрагируемого соединения Pd(II) в органической фазе, уменьшающейся в ряду толуол, *о*-ксилол, *п*-ксилол. Показано, что из 1 М. раствора HCl, содержащего 0.0054 моль/л Pd(II), раствором 0.010 моль/л реагента L в хлороформе или толуоле при В:О = 1:1 за 20 мин полностью извлекается Pd(II). При этом образование третьей фазы не наблюдается, в отличие от систем с *о*- и *п*-ксилолом. Однако при небольшом избытке Pd(II) в экстракционной системе ( $c_{Pd} = 0.0053$  моль/л,  $c_L = 0.0042$  моль/л, разбавитель – толуол) при прочих равных условиях на границе раздела фаз наблюдается образование тонкого осадка.

## ВЫВОДЫ

2,6-Бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-он (разбавитель – хлороформ) является перспективным высокоэффективным экстрагентом для быстрого извлечения и концентрирования Pd(II) из растворов 0.1–10 моль/л HCl с умеренным солевым фоном и высокоселективного отделения Pd(II) от Pt(IV), Fe(III), Ni(II), Cu(II) и Zn(II). К достоинствам экстрагента относятся: простой экономичный однореакторный синтез с применением доступных и относительно недорогих реагентов, основанный на принципах «зеленой» химии (высокий выход, низкая энергозатратность, утилизация отхода газоперерабатывающего завода – метантиолата натрия, и др.); более высокая эффективность извлечения Pd(II) по сравнению с  $\gamma$ -кетомоноссульфидами и промышленными экстрагентами диалкилсульфидами и гидроксиксимами, а также значительно более высокая скорость экстракции Pd(II) по сравнению с данными промышленными экстрагентами. Возможность легкой и

эффективной реэкстракции Pd(II) 1 М. раствором NH<sub>4</sub>OH или слабокислым раствором тиомочевины позволяет использовать экстрагент в циклическом режиме экстракция–реэкстракция.

Установлен координационный механизм экстракции Pd(II) из 1 М. растворов HCl реагентом L. Доминирующий 2,6-*цис*-изомер реагента L образует с Pd(II) экстрагируемое соединения типа [PdCl<sub>2</sub>L], в котором изомер координирован к Pd(II) посредством донорных атомов серы.

Для рекомендации применения реагента L в качестве экстрагента, альтернативного промышленным, необходимо изучение возможности использования промышленных ароматических разбавителей (толуол, Нефрас А-150/330, Solvesso 100, Shellsol A100 и др., возможно, с добавкой спиртового модификатора) при извлечении Pd(II) из солянокислых растворов с низкой его концентрацией данным реагентом.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали растворители хлороформ и гексан квалификации ХЧ (АО «ЭКОС-1»), толуол квалификации ЧДА (ООО «Компонент–Реактив»). Водные растворы готовили с применением следующих реактивов: K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>, синтезированный известным методом [22] из PdCl<sub>2</sub> (Ч, ОАО «Красцветмет»); H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>·6H<sub>2</sub>O (Ч, ОАО «Красцветмет»); CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (ЧДА, Донецкий завод химреактивов); ZnCl<sub>2</sub> и FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (Ч, ООО «Компонент–Реактив»); NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (ХЧ, Черкасский завод химреактивов); NaCl (ХЧ, ОАО «МЗХР»); тиомочевина (ХЧ, ООО «НПф Невский химик»); HCl (ХЧ, АО «БСК») и 25%-ный водный раствор аммиака (ЧДА, ООО «Сигма Тек»).

Концентрацию Pd(II) и Pt(IV) в индивидуальных солянокислых растворах определяли спектрофотометрическими методами с хлоридом олова(II) [19], концентрацию Pd(II) в экстрагируемом соединении и реэкстрактах – аналогичным методом после перевода навески соединения и аликвоты реэкстракта в солянокислые растворы известным способом [19]. Для приготовления раствора, содержащего по 0.005 моль/л Pd(II) и Pt(IV) и 1 моль/л HCl, использовали 0.02 М. индивидуальные растворы Pd(II) и Pt(IV) в 1 моль/л HCl, стандартизованные спектрофотометрическими методами. Индивидуальные 0.005 М. растворы хлоридов Cu(II), Ni(II), Zn(II) и Fe(III) с различной концентрацией HCl готовили с

применением 0.05 М. растворов соответствующих солей в 1 моль/л HCl, стандартизованных комплексонометрическими методами: Cu(II) и Ni(II) – с мурексидом, Zn(II) – с эриохромом черным Т [23], Fe(III) – с сульфосалициловой кислотой в качестве индикатора [24]. Концентрацию Pd(II) и Pt(IV) при совместном присутствии в водных растворах и концентрацию неблагородных металлов в индивидуальных растворах и рафинатах определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре Hitachi 508 (Hitachi), пламя ацетилен–воздух; аналитическая длина волны 247.6 и 265.9 нм для Pd(II) и Pt(IV) соответственно, 324.7, 232.0, 213.8 и 248.3 нм для Cu(II), Ni(II), Zn(II) и Fe(III) соответственно. Концентрацию ионов металлов в органической фазе рассчитывали по разности концентраций в водной фазе до и после экстракции с учетом объемного соотношения водной и органической фаз В:О. Экстракцию ионов металлов и реэкстракцию палладия(II) осуществляли в делительных воронках при температуре 20±1°C, В:О = 1:1 и интенсивном перемешивании, используя в качестве разбавителя хлороформ или толуол. Время расслоения фаз не превышало 30 с. При изучении влияния температуры на экстракцию палладия(II) использовали термостатируемую делительную воронку, температура поддерживалась с точностью ±0.2°C.

**2,6-Бис[(метилсульфанил)метил]циклогексан-1-он** синтезировали по методу [8] с использованием циклогексан-1-она (ЧДА, АО «ЭКОС-1»), формалина (31%-ный водный раствор, ГОСТ-1625 2016, Россия) и метантиолата натрия, присутствующего в сульфидно-щелочном растворе Оренбургского ГПЗ. Сульфидно-щелочной раствор содержал 0.038 мас% сульфидной и 3.30 мас% меркаптанной серы, представленной преимущественно метантиолатом натрия (95%) [8]. Полученное соединение очищали методом колоночной хроматографии [8]. Его чистота, по данным ГЖХ и спектроскопии ЯМР, составляла 95%. Соединение представляло собой вязкую жидкость светло-желтого цвета. Строение и состав 2,6-бис[(метилсульфанил)метил]гексан-1-она подтверждали методами элементного анализа, ИК и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Элементный состав и спектральные характеристики соединения соответствовали приведенным в литературе. По данным спектроскопии ЯМР, соединение являлось смесью

2,6-*цис*- и 2,6-*транс*-изомеров в соотношении 4:1 [8]. Растворимость соединения в воде определяли путем контактирования его навески (30 мг) с 9 мл воды при 20°C и периодическом перемешивании в течение 24 ч с последующей оценкой его концентрации в насыщенном водном растворе методом электронной спектроскопии в среде вода–этанол (1:1) при длине волны 210 нм, соответствующей максимуму полосы поглощения перехода  $n \rightarrow \sigma^*$  в тиоэфирном атоме серы [25]. Растворы соединения в хлороформе или толуоле готовили по точным навескам.

**Экстрагируемое соединение палладия(II) [PdCl<sub>2</sub>L]** получали в условиях насыщения органической фазы при кислотности водного раствора 1 моль/л HCl,  $c_{Pd} = 0.011$  моль/л,  $c_L = 0.060$  моль/л (хлороформ), В:О = 8:1 и времени контакта фаз 20 мин. Из насыщенного экстракта соединение осаждали и промывали гексаном и высушивали на воздухе. Выход 81%. Порошок светло-желтого цвета, т. пл. 143–147°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 1.32–1.52 м (2H, C<sup>3</sup>H<sup>a</sup>, C<sup>5</sup>H<sup>a</sup>), 1.84–1.99 м (1H, C<sup>4</sup>H<sup>a</sup>), 2.00–2.09 м (1H, C<sup>4</sup>H<sup>c</sup>), 2.40 с (6H, 2CH<sub>3</sub>S), 2.32–2.46 м (2H, C<sup>3</sup>H<sup>c</sup>, C<sup>5</sup>H<sup>c</sup>), 2.46–2.68 м (2H, C<sup>2</sup>H<sup>a</sup>, C<sup>6</sup>H<sup>a</sup>), 3.10–3.30 м (2H, 2CH<sup>A</sup>S), 3.40–3.56 м (2H, CH<sup>B</sup>S). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , м. д.: 21.2 (2CH<sub>3</sub>S), 25.5 (C<sup>4</sup>), 35.2 (C<sup>3</sup>, C<sup>5</sup>), 38.1 (2CH<sub>2</sub>S), 51.2 (C<sup>2</sup>, C<sup>6</sup>), 208.5 (C=O). Найдено, %: С 31.35; Н 4.58; Cl 17.66; Pd 27.67; S 16.24. С<sub>10</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>OPdS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 30.35; Н 4.59; Cl 17.92; Pd 26.89; S 16.21.

Спектрофотометрические исследования и определение концентрации платиновых металлов проводили на спектрофотометре Specord M40. ИК спектры соединений регистрировали на спектрофотометре IR Prestige-21 (Shimadzu) в области 4000–400 см<sup>-1</sup> (тонкая пленка или вазелиновое масло), спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (рабочая частота 500.13 МГц по <sup>1</sup>H и 125.76 МГц по <sup>13</sup>C), растворитель CDCl<sub>3</sub>, внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителя. Температуру плавления экстрагируемого соединения определяли на нагревательном столике Voetius.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Бикташева Ляйсан Фаритовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1242-4858>

Ахияров Айдар Айратович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5852-8447>

#### БЛАГОДАРНОСТИ

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

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кривоногов В.П., Афзалетдинова Н.Г., Муринов Ю.И., Хисамутдинов Р.А., Толстиков Г.А., Спирихин Л.В. // ЖПХ. 1998. Т. 71. № 5. С. 828; Krivonogov V.P., Afzalletdinova N.G., Murinov Yu.I., Khisamutdinov R.A., Tolstikov G.A., Spirikhin L.V. // Russ. J. Appl. Chem. 1998. Vol. 71. N 5. P. 856.
2. Калимгулова А.Н., Парфенова М.А., Улендеева А.Д., Ляпина Н.К., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И. // ЖПХ. 2006. Т. 79. № 11. С. 1818; Kalimgulova A.N., Parfenova M.A., Ulendeeva A.D., Lyapina N.K., Khisamutdinov R.A., Murinov Yu.I. // Russ. J. Appl. Chem. 2006. Vol. 79. N 11. P. 1798. doi 10.1134/S1070427206110115
3. Потанов В.В., Хисамутдинов Р.А., Муринов Ю.И., Баева Л.А., Улендеева А.Д., Ляпина Н.К. // ЖПХ. 2001. Т. 74. № 7. С. 1070; Potapov V.V., Khisamutdinov R.A., Murinov Yu.I., Baeva L.A., Ulendeeva A.D., Lyapina N.K. // Russ. J. Appl. Chem. 2001. Vol. 74. N 7. P. 1098. doi 10.1023/A:1013098330103
4. Никитин Ю.Е., Муринов Ю.И., Хисамутдинов Р.А., Дронов В.И., Нигматуллина Р.Ф. // ЖНХ. 1978. Т. 23. № 11. С. 3084.
5. Голубятникова Л.Г., Хисамутдинов Р.А., Баева Л.А., Муринов Ю.И. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 12. С. 2006. doi 10.1134/S0044460X18120119; Golubyatnikova L.G.,

- Khisamutdinov R.A., Baeva L.A., Murinov Y.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 12. P. 2524. doi 10.1134/S1070363218120113
6. *Wang J., Xu W., Liu H., Yu F., Wang H.* // Min. Eng. 2021. Vol. 163. Article ID 106798. doi 10.1016/j.mineng.2021.106798
7. *Баева Л.А., Улендеева А.Д., Галкин Е.Г., Ерастов А.С., Филимонов С.Н., Ляпина Н.К.* // Башкирский химический журнал. 2009. Т. 16. № 4. С. 32.
8. *Баева Л.А., Улендеева А.Д., Арсланова Д.Д., Шитикова О.В., Галкин Е.Г., Ляпина Н.К.* // Нефтехимия. 2008. Т. 48. № 5. С. 390; *Baeva L.A., Ulendeeva A.D., Arslanova D.D., Shitikova O.V., Galkin E.G., Lyapina N.K.* // Petroleum Chem. 2008. Vol. 48. N 5. P. 393. doi 10.1134/S0965544108050101
9. *Parnes R., Narute S., Pappo D.* // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 5922. doi 10/1021/ol502937n
10. *Guha C., Sepay N., Halder T., Mallik A.K.* // Synlett. 2018. Vol. 29. P. 1161. doi 10.1055/s-0036-1591961
11. *Баева Л.А., Бикташева Л.Ф., Фатыхов А.А., Ляпина Н.К.* // Нефтехимия. 2019. Т. 59. № 6. С. 788; *Baeva L.A., Biktasheva L.F., Fatykhov A.A., Lyapina N.K.* // Petroleum Chem. 2019. Vol. 59. N 6. P. 615. doi 10.1134/S0965544119060045
12. *Улендеева А.Д., Ляпина Н.К., Баева Л.А.* Меркаптаны нефти и газоконденсатов. Уфа: Издательство ГУП ИНХП РБ, 2014. 120 с.
13. *Гафаров Н.А., Кушнарченко В.М., Бугай Д.Е., Гончаров А.А., Гетманский М.Д., Рахманкулов Д.Л., Чирков Ю.А., Габитов А.И.* В кн.: Ингибиторы коррозии / Под ред. Д.Е. Бугая, Д.Л. Рахманкулова. М.: Химия, 2002. Т. 2. С. 266.
14. *Муринов Ю.И., Майстренко В.Н., Афзалетдинова Н.Г.* Экстракция металлов S,N-органическими соединениями. М.: Наука, 1993. 192 с.
15. *Paiva A.P.* // Metals. 2017. Vol. 7. N 11. Article ID 505. doi 10.3390/met7110505
16. *Gandhi R.M., Yamada M., Haga K., Shibayama A.* // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article ID 8709. doi 10.1038/s41598-017-09053-z
17. *Николотова З.И., Карташова Н.А.* Экстракция нейтральными органическими соединениями / Под ред. А.М. Розена. М.: Атомиздат, 1976. Т. 1. 600 с.
18. *Traeger J., Koenig J., Staedtke A., Holdt H.J.* // Hydrometallurgy. 2012. Vol. 127–128. P. 30. doi 10.1016/j.hydromet.2012.07.002
19. *Гинзбург С.И., Езерская Н.А., Прокофьева И.В., Федоренко Н.В., Шленская В.И., Бельский Н.К.* Аналитическая химия платиновых металлов. М.: Наука, 1972. 616 с.
20. *Aires B.E., Fergusson J.E., Howarth D.T., Miller J.M.* // J. Chem. Soc. (A). 1971. N 9. P. 1144. doi 10.1039/J19710001144
21. *Торгов В.Г., Костин Г.А., Машиуков В.И., Корда Т.М., Драпайло А.Б., Касьян О.В., Кальченко В.И.* // ЖНХ. 2008. Т. 53. № 11. С. 1932; *Torgov V.G., Kostin G.A., Mashukov V.I., Korda T.M., Drapailo A.B., Kas'yan O.V., Kal'chenko V.I.* // Russ. J. Inorg. Chem. 2008. Vol. 53. N 11. P. 1809. doi 10.1134/S0036023608110235
22. Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы / Под ред. И.И. Черняева. М.: Наука, 1964. С. 173.
23. *Калинина Л.С., Моторина М.А., Никитина Н.И., Хачапуридзе Н.А.* Анализ конденсационных полимеров. М.: Химия, 1984. 296 с.
24. *Марков В.К., Верный Е.А., Виноградов А.В., Елисон С.В., Клыгин А.Е., Моисеев И.В.* Уран. Методы его определения. М.: Атомиздат, 1964. С. 360.
25. *Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т.* Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Мир, 1977. С. 423.

# Palladium(II) Extraction from Hydrochloric Acid Solutions with 2,6-Bis[(methylsulfanyl)methyl]cyclohexan-1-one

G. R. Anpilogova<sup>1,\*</sup>, L. A. Baeva<sup>1</sup>, L. F. Biktasheva<sup>1</sup>, and A. A. Akhiyarov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia  
\*e-mail: gans@anrb.ru

Received July 4, 2024; revised August 26, 2024; accepted September 2, 2024

Palladium(II) extraction from hydrochloric acid solutions with 2,6-bis[(methylsulfanyl)methyl]cyclohexan-1-one, obtained from natural methanethiol, was studied using chloroform as a diluent. Palladium(II) is recovered rapidly and with high efficiency by the extractant from solutions of 0.1–10 mol/L HCl and can be separated with high selectivity from Pt(IV), Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Fe(III). A coordination mechanism of the palladium(II) extraction from 1 M HCl solutions was established. The extraction agent is coordinated to the Pd(II) ion through donor sulfur atoms in an extracted compound of the [PdCl<sub>2</sub>L] type. Stripping of Pd(II) is effectively carried out with a 1 M NH<sub>4</sub>OH solution or an acidic (0.1 mol/L HCl) thiourea solution.

**Keywords:** extraction, palladium(II), hydrochloric acid, 2,6-bis[(methylsulfanyl)methyl]cyclohexan-1-one

# СУКЦИНАТ МЕДИ(II): ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ПРЕКУРСОРА МИКРОРАЗМЕРНЫХ ВОЛОКОН ОКСИДА МЕДИ(II)

© 2024 г. Е. О. Андрийченко<sup>1,\*</sup>, В. И. Зеленев<sup>1</sup>, А. В. Беспалов<sup>1</sup>, В. Е. Бовыка<sup>1</sup>,  
Е. К. Панина<sup>1</sup>, В. А. Волынкин<sup>1</sup>, Н. Н. Буков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия  
\*e-mail: leka91@mail.ru

Поступило в редакцию 6 июня 2024 г.  
После доработки 19 августа 2024 г.  
Принято к печати 21 августа 2024 г.

Методом электрохимического синтеза в средах различного состава получено координационное соединение меди(II) с янтарной кислотой. Образцы охарактеризованы методами количественного анализа, ЭПР и ИК спектроскопии, а также синхронного термического анализа. Осуществлен квантово-химический расчет колебательных частот сукцината меди(II) методом DFT, на основании которого проведена интерпретация экспериментальных ИК спектров. Термическим разложением синтезированных образцов получены микроразмерные волокна оксида меди(II). Показано, что для формирования умеренно агрегированных частиц с выраженной нитевидной морфологией оптимальным является использование системы растворителей вода–диметилсульфоксид с объемным соотношением компонентов 1:1.

**Ключевые слова:** электрохимический синтез, сукцинат меди(II), оксид меди(II), спектроскопия, термический анализ, растровая электронная микроскопия

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050119, **EDN:** FJQICO

## ВВЕДЕНИЕ

Микро- и наночастицы оксида меди(II) – материал, обладающий рядом ценных свойств и находящий всё более широкое применение: особенно активно в последние годы ведутся исследования, нацеленные на выявление способности оксида меди к интеркаляции ионов лития с целью создания литий-ионных батарей высокой эффективности [1–5]. Морфология микро-/наночастиц во многом определяет их свойства, при этом на размер и форму частиц оказывает влияние множество различных факторов [4–9].

Термолиз карбоксилатов меди – простой и эффективный способ синтеза микро-/наноразмерного оксида меди(II), при этом частицы CuO по форме и

размеру мало отличаются от частиц предшественника. Одним из наиболее широко используемых прекурсоров является оксалат меди(II), что обусловлено его доступностью, достаточно низкой температурой разложения и морфологическим многообразием, достигаемым путем варьирования условий синтеза [2, 3, 9]. Однако замена оксалат-иона на другие, даже близкие по строению лиганды, позволяет добиться принципиально иных результатов. Так, частицы сукцината меди(II), образующиеся в условиях, благоприятствующих анизотропному росту, в большинстве случаев имеют волокнистую, стержнеобразную или нитевидную форму, трудно-достижимую в случае оксалата [10–12]. Высокие значения отношения средней длины частиц к их

диаметру ( $a/b$ ) обеспечивают большую удельную площадь поверхности, что, в свою очередь, улучшает кинетические показатели процессов диффузии носителей заряда в материале, а значит, и его общие электрохимические характеристики [3].

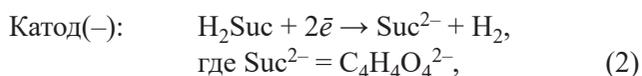
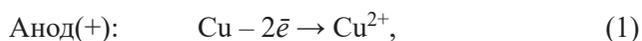
Метод электрохимического синтеза предоставляет возможность тонкой настройки параметров процесса [9, 13–15] и поэтому перспективен для получения прекурсоров нано- и микроразмерных материалов с заданной морфологией. При электрохимическом синтезе нано-/микрочастиц используются, как правило, водные растворы, в то время как варьирование состава растворителя и использование неводных или смешанных водно-органических сред может служить эффективным инструментом контроля морфологии образующихся частиц.

Применение органического растворителя, обладающего высоким донорным числом, в условиях электрохимического синтеза оксалата меди(II) – прекурсора CuO – позволило нам получить интересные результаты: образующиеся микрочастицы оксида меди по форме резко отличаются от частиц, полученных с использованием водного раствора [9].

По этой причине в настоящей работе нами было рассмотрено влияние растворителей с высокими донорными числами – диметилформамида (ДМФА) и диметилсульфоксида (ДМСО) – на процесс электрохимического синтеза другого возможного предшественника CuO – сукцината меди(II), проведено исследование полученного прекурсора методами химического и физико-химического анализа, установлен характер влияния растворителя на морфологию конечного продукта (CuO) и выявлены оптимальные условия получения оксида меди(II) с выраженной нитевидной микроструктурой и развитой поверхностью.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Осуществленный процесс электрохимического синтеза сукцината меди(II) может быть описан уравнениями (1)–(3) (в уравнениях возможные процессы сольватации не учитываются).



Суммарное уравнение:



Значение плотности тока  $6 \text{ mA/cm}^2$ , оптимальное для медных электродов, позволяет достичь максимального выхода продукта, избежав эрозии электродов, наблюдаемой при слишком высоких значениях плотности тока. Для предотвращения солевой поляризации электрохимический синтез осуществлялся с применением импульсного тока переменной полярности.

Растворы с высоким содержанием ДМФА или ДМСО (более 50%) обладают сравнительно низкой электропроводностью, что требует использования высоких напряжений для достижения оптимальной плотности тока, а это, в свою очередь, может привести к интенсификации побочных процессов и загрязнению осадка сукцината меди(II).

Данные количественного анализа свидетельствуют о том, что образцы, полученные в водном растворе (CuSuc-1) и двухкомпонентных водно-органических растворителях состава вода–ДМФА (1:1, об.) (CuSuc-2) и вода–ДМСО (1:1, об.) (CuSuc-3), идентичны по составу и соответствуют формуле  $[\text{CuC}_4\text{H}_4\text{O}_4]$ .

Для сукцинат-аниона описаны бис-монодентатный [16–19] и бис-бидентатно-мостиковый [18–22] типы координации. В рамках второго типа возможна реализация нескольких альтернативных структур сукцината меди(II) [21–25], среди которых только две описаны на основе данных рентгеноструктурного анализа.

Так, гидратированный сукцинат меди(II), полученный в результате обменных реакций в растворе [21, 26], представляет собой металлополимер, где каждый сукцинат-анион связан с четырьмя ионами меди, а каждый ион меди – с четырьмя остатками янтарной кислоты, образуя структуру типа «китайский фонарик». Тот же структурный паттерн был описан недавно [27] для дигидрата сукцината меди(II), кристаллизация которого осуществлялась методом ионной диффузии в матрице гидросиликагеля.

Согласно данным РСА, моногидрат сукцината меди, полученный в результате обработки природного азурита средством, содержащим янтарную кислоту, также представляет собой металлополимер,

однако один сукцинат-ион в этом случае связан с тремя катионами металла, причем два О-атома (по одному от каждой карбоксилатной группы) образуют хелатный цикл с одним ионом меди, а два других участвуют в построении соседних узлов. Для этого способа координации характерно тетрагонально-пирамидальное окружение комплексообразователя, где основание пирамиды составляют атомы кислорода карбоксилатных групп, а молекула воды занимает апикальное положение [22]. Следует отметить, что сукцинат меди с описанной структурой удалось получить только в результате гетерогенного синтеза на поверхности азурита, кристаллическое строение которого несомненно является определяющим фактором при построении решетки конечного продукта. Получение же подобной структуры в гомогенных системах представляется гораздо менее вероятным, чем формирование биядерного координационного узла типа «китайский фонарик», что относится и к случаю безводного сукцината меди(II): взаимодействие между полимерными цепочками в отсутствие молекул воды должно осуществляться не за счет водородных связей, а напрямую, посредством ионов меди и О-атомов карбоксилатных групп соседних цепей [28].

Для подтверждения данного предположения был зарегистрирован спектр ЭПР полученного сукцината меди в поликристаллической форме при комнатной температуре.

Теоретически, спектры соединений меди(II), построенных из биядерных структурных единиц типа «китайский фонарик» с  $S = 1$ , должны содержать шесть сигналов ( $H_{x1}$ ,  $H_{x2}$ ,  $H_{y1}$ ,  $H_{y2}$ ,  $H_{z1}$ ,  $H_{z2}$ ), однако в экспериментальных спектрах обычно

проявляются лишь три ( $H_{z1}$ ,  $H_{\perp 2(x2, y2)}$ ,  $H_{z2}$ ). Кроме того, для металлополимерных структур, которые содержат биядерные строительные блоки, напрямую взаимодействующие друг с другом вследствие отсутствия лигандов в апикальных положениях, характерно возникновение дополнительных сигналов в области 100–450 мТл, достигающих высокой интенсивности при комнатной температуре. Согласно литературным данным, присутствие этих линий может быть объяснено вкладом высших спиновых состояний, заселенных при комнатной температуре, а также наличием межмолекулярных обменных взаимодействий между триплетными состояниями соседних биядерных единиц, что также объясняет большую ширину сигналов и отсутствие сверхтонкой структуры в спектрах полимерных комплексов [28].

Вид спектра ЭПР образца CuSuc-3 (рис. 1), зарегистрированного при комнатной температуре, полностью соответствует описанным признакам. Сигналы  $H_{z1}$ ,  $H_{\perp 2(x2, y2)}$  и  $H_{z2}$  наблюдаются около 10, 460 и 570 мТл соответственно. Широкая резонансная линия  $H^*$ , характерная для полимерных структур описанного типа, расположена в области 170–440 мТл.

Приближенные значения  $g_{\perp}$  и  $g_{\parallel}$  ( $g_z$ ) рассчитаны из приведенных данных с использованием стандартных уравнений [29] и составили 2.03 и 2.34 соответственно. Соотношение найденных величин ( $g_{\parallel} > g_{\perp} > g_e$ , где  $g_e$  – g-фактор свободного электрона) свидетельствует о том, что ионы меди имеют конфигурацию  $\{d_{x^2-y^2}\}^1$ , стандартную для координационного узла типа «китайский фонарик». Локализация неспаренных электронов на орбиталях, лежащих в

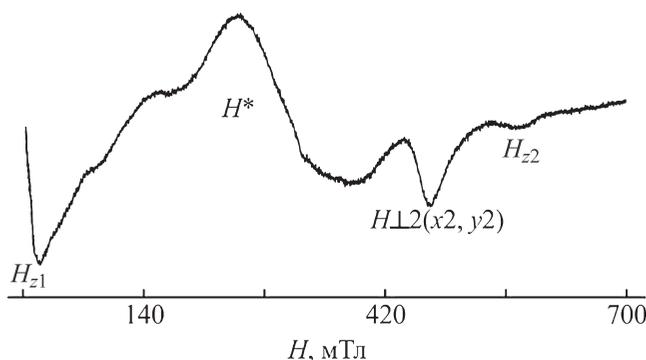


Рис. 1. Спектр ЭПР поликристаллического образца CuSuc-3 при 298 К.

плоскости экваториального окружения меди  $\text{CuO}_4$ , позволяет двум центральным атомам биядерного узла осуществлять антиферромагнитное обменное взаимодействие [27, 28], но химические связи  $\text{Cu}-\text{Cu}$  в подобных системах достаточно слабы, что подтверждается результатами квантово-химического расчета порядка связи по Левдину, величина которого для триплетного состояния ( $S = 1$ ) составила всего 0.08, а для непарамагнитного синглетного ( $S = 0$ ) – 0.30, что согласуется с результатами, полученными для гидрата ацетата меди(II), имеющего аналогичную структуру [30].

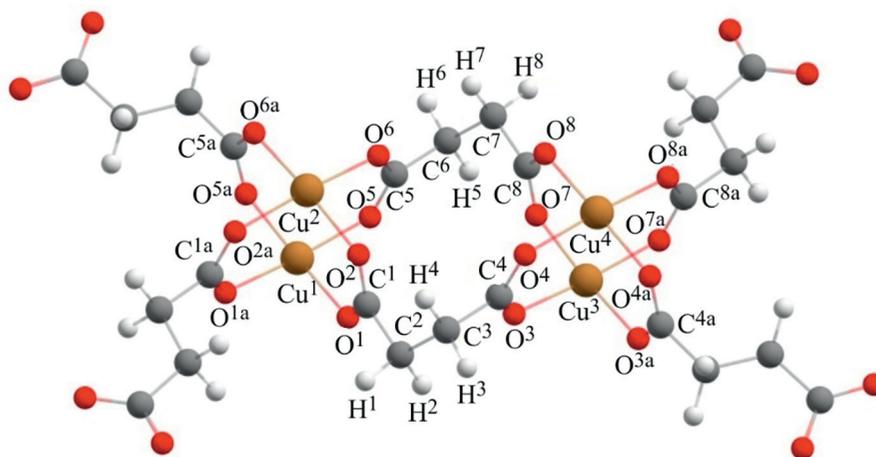
В рамках исследования, нацеленного на определение способа координации сукцинат-иона, были также записаны ИК спектры синтезированных образцов. Набор полос поглощения, наблюдаемых во всех трех случаях, практически идентичен, что свидетельствует об одинаковом строении координационного узла продуктов независимо от состава реакционной среды.

Интерпретация данных ИК спектров на основе литературных данных представляется затруднительной. Точное отнесение максимумов поглощения в спектрах координационных соединений меди(II) с янтарной кислотой в литературных источниках не приводится: в большинстве случаев авторы ограничиваются рассмотрением отдельных полос в высокочастотной области. Классический критерий – разность волновых

чисел асимметричных и симметричных колебаний карбоксилатной группы – не всегда надежен в случае координационных соединений, содержащих остаток янтарной кислоты. Так, для тетрагидрата сукцината меди(II) авторами [16] приводятся значения 1623 и 1436  $\text{cm}^{-1}$  (разность составляет 187  $\text{cm}^{-1}$ ), что соответствует доказанному в работе монодентатному типу координации. В то же время авторы [31], рассматривая ряд координационных соединений меди с дикарбоксилатными анионами, выступающими в качестве бис-бидентатных лигандов, относят к валентным асимметричным колебаниям полосу около 1585  $\text{cm}^{-1}$ , к валентным симметричным – около 1410  $\text{cm}^{-1}$ . Максимумы поглощения, таким образом, несколько смещены в низкочастотную область, но разность волновых чисел (около 175  $\text{cm}^{-1}$ ) лишь незначительно отличается от заявленной в случае монодентатного типа координации.

Авторами [18] описан ряд гетеролигандных соединений меди, в которых сукцинат-ион проявляет разную дентатность, однако прямой корреляции между способом координации и разностью волновых чисел не наблюдается: 172 (1556–1384  $\text{cm}^{-1}$ ) и 166  $\text{cm}^{-1}$  (1549–1383  $\text{cm}^{-1}$ ) в случае монодентатной координации, 176 (1601–1425  $\text{cm}^{-1}$ ) и 124  $\text{cm}^{-1}$  (1552–1428  $\text{cm}^{-1}$ ) в случае бидентатно-мостиковой.

С целью точной интерпретации полос в экспериментальных ИК спектрах исследуемых соединений



**Рис. 2.** Оптимизированная структура фрагмента полимерной цепочки сукцината меди(II), расчет на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p).

был осуществлен DFT квантово-химический расчет колебательных частот с предварительной оптимизацией геометрии на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p). В основу расчета положено предположение о том, что синтезированные вещества имеют структуру, аналогичную структуре сукцината меди(II), полученного методом обмена лигандов и описанного в работе [27]. Оптимизированная структура фрагмента полимерной цепочки представлена на рис 2.

В целом, результаты квантово-химического расчета согласуются с опубликованными данными рентгеноструктурного анализа [27]. Рассчитанные геометрические параметры оптимизированной структуры приведены в табл. 1.

В результате проведенных расчетов колебательных частот сукцината меди (табл. 2) было установлено, что использование поправочных коэффициентов несколько увеличивает погрешность в определении волновых чисел валентных колебаний карбоксилатных групп, однако в целом улучшает сходимость расчетных значений с экспериментом. Так, средняя абсолютная ошибка (МАРЕ) в определении колебательных частот составляет 2.79% (без использования поправочных коэффициентов) и 2.49% (с их использованием).

Используемые расчетные схемы приводят к достаточно хорошему согласию между вычисленными и экспериментальными частотами. Таким образом,

**Таблица 1.** Геометрические параметры координационного узла сукцината меди по результатам квантово-химического расчета на уровне B3LYP-D3BJ/6-311G(d,p).

Связь	Длина, Å	Угол	$\omega$ , град
O <sup>1a</sup> -Cu <sup>1</sup>	1.963	O <sup>1a</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>5a</sup>	90.2
O <sup>2a</sup> -Cu <sup>2</sup>	1.968	O <sup>1a</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>1</sup>	90.0
O <sup>5a</sup> -Cu <sup>1</sup>	1.960	O <sup>1a</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>5</sup>	174.8
O <sup>6a</sup> -Cu <sup>2</sup>	1.977	O <sup>2a</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>6a</sup>	90.8
Cu <sup>1</sup> -O <sup>1</sup>	1.975	O <sup>2a</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>2</sup>	90.1
Cu <sup>1</sup> -O <sup>5</sup>	1.981	O <sup>2a</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>6</sup>	172.8
Cu <sup>2</sup> -O <sup>2</sup>	1.983	O <sup>1</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>5</sup>	89.5
Cu <sup>2</sup> -O <sup>6</sup>	1.985	O <sup>2</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>6</sup>	88.2
		O <sup>5a</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>1</sup>	173.9
		O <sup>5a</sup> Cu <sup>1</sup> O <sup>5</sup>	89.8
		O <sup>6a</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>2</sup>	173.6
		O <sup>6a</sup> Cu <sup>2</sup> O <sup>6</sup>	90.1

данные ИК спектроскопии свидетельствуют в пользу геометрии, полученной с использованием квантово-химических расчетов. Это, в свою очередь, подтверждает, что строение координационного узла синтезированного сукцината меди(II) согласуется с литературными данными, положенными в основу расчета.

В результате предварительного дериватографического исследования было установлено, что разложение сукцината меди в атмосфере воздуха

**Таблица 2.** Экспериментальные (CuSuc-3) и расчетные колебательные частоты в ИК спектре сукцината меди(II).

Отнесение	$\nu$ , см <sup>-1</sup>		
	Эксперимент	B3LYP-D3BJ	Расчет с поправочными коэффициентами <sup>a</sup>
$\nu_{as}(\text{CH}_2)$	3001	3136	3017
$\nu_s(\text{CH}_2)$	2918	3038	2922
$\nu_s(\text{CH}_2)$	2893	3026	2911
$\nu_{as}(\text{COO}^-)$	1616	1579	1519
$\nu_s(\text{COO}^-)$	1427	1415	1361
$\delta_s(\text{CH}_2)$	1385	1418	1364
$\omega(\text{CH}_2)$	1321	1357	1305
$\omega(\text{CH}_2)$	1296	1329	1278
$\tau(\text{CH}_2)$	1171	1209	1163
$\nu_{skel}(\text{C}-\text{C})$	1103	1007	969
$\nu_{skel}(\text{C}-\text{C})$	997	991	1001
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C}), \delta(\text{COO}^-)$	974	911	920
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C}), \delta(\text{COO}^-)$	878	883	892
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C}), \delta(\text{COO}^-)$	727	728	735
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C}), \delta(\text{COO}^-)$	675	687	694
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C})$	644	650	657
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C})$	613	603	609
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C})$	577	596	602
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C})$	490	479	484
$\delta_{skel}(\text{C}-\text{C})$	424	415	419
МАРЕ, %	—	2.79	2.49

<sup>a</sup> 0.9619 для высокочастотных (>1000 см<sup>-1</sup>) и 1.0100 для низкочастотных колебаний (<1000 см<sup>-1</sup>) [32].

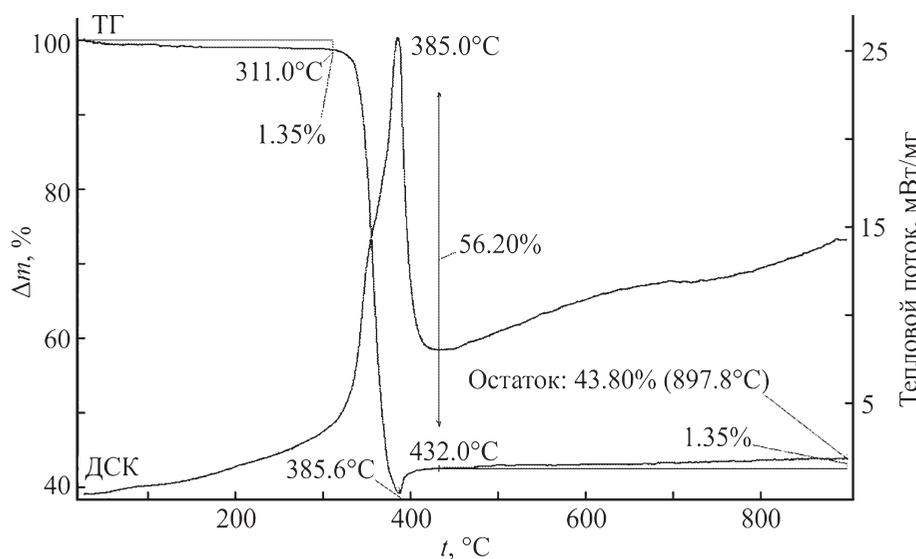


Рис. 3. ТГ–ДСК кривые для образца CuSuc–3.

протекает в температурном интервале 310–385°C и сопровождается экзотермическим эффектом, обусловленным термоокислительной деструкцией остатка янтарной кислоты (рис. 3). Так как основным продуктом, образующимся на этой стадии, является оксид меди(I), прирост массы, наблюдаемый преимущественно в диапазоне 385–400°C, объясняется дальнейшим окислением  $\text{Cu}_2\text{O}$  до  $\text{CuO}$  [33].

Оптимальная температура, необходимая для разложения прекурсора, составляет, таким образом,

400°C. В течение 4 ч происходит полное превращение сукцината в оксид меди(II), что подтверждается результатами трилонометрического титрования. Образующийся при этом продукт имеет более развитую пористую поверхность, чем в случае термолiza при повышенной температуре, приводящей к спеканию и нарушению вторичной структуры (рис. 4).

Частицы  $\text{CuO}$ , полученные путем термического разложения синтезированных образцов сукцината меди(II) при 400°C (CuO–1, CuO–2 и CuO–3 соот-

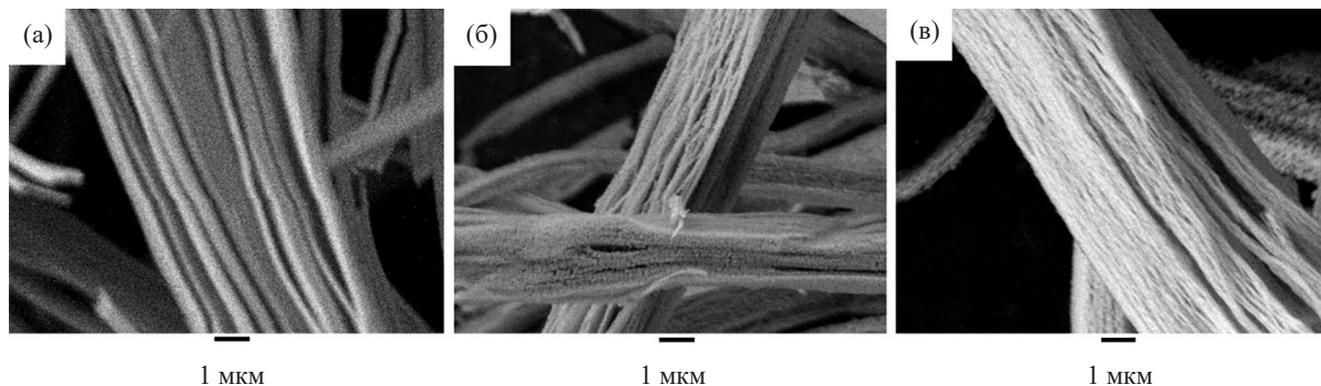


Рис. 4. Электронно-микроскопические изображения волокон образца CuSuc–1 (а) и оксида меди, полученного путем его термолiza при 400 (б) и 500°C (в).

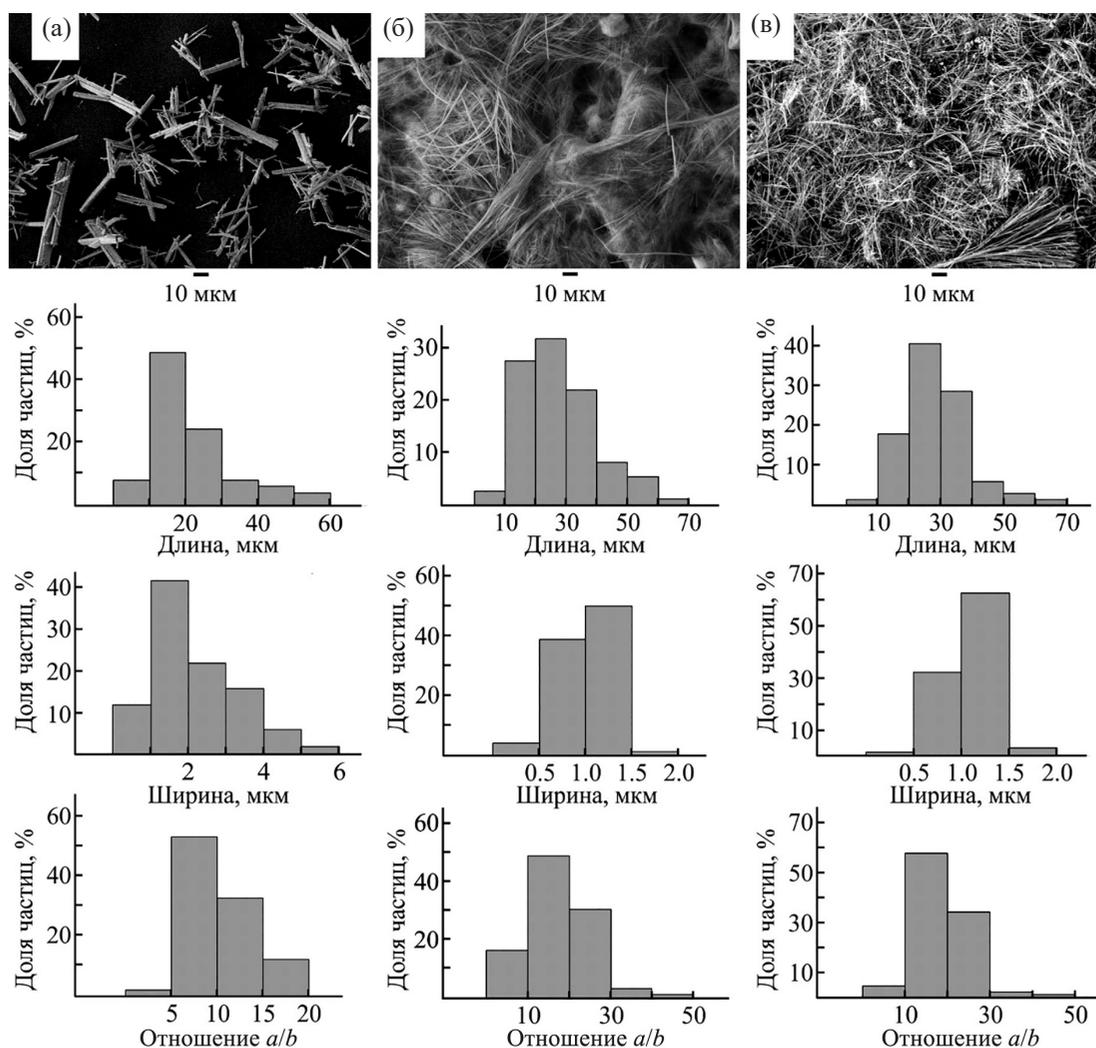


Рис. 5. Электронно-микроскопические изображения и гистограммы распределения по размерам микроволокон оксида меди(II): CuO-1 (а), CuO-2 (б), CuO-3 (в).

ветственно), во всех случаях имеют нитевидную форму, однако геометрические параметры волокон заметно различаются в зависимости от состава растворителя, использованного при электрохимическом синтезе прекурсора (рис. 5).

В случае систем, содержащих ДМФА и ДМСО, происходит образование более длинных и тонких нитей, чем при использовании водного раствора. Волокна CuO-2 и CuO-3 имеют сопоставимые геометрические параметры, однако использование ДМСО позволяет добиться несколько более узкого размерного распределения и, кроме того, заметно снизить агрегацию частиц.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, метод электрохимического синтеза может быть успешно применен для получения координационного соединения меди с янтарной кислотой. На основе данных ЭПР и ИК спектроскопии показано, что образцы сукцината меди(II), полученные в разных средах, имеют идентичное полимерное строение, где сукцинат-ионы координированы по бис-бидентатно-мостиковому типу. Синтезированное таким образом комплексное соединение может быть использовано в качестве прекурсора микроразмерных волокон оксида меди(II). Состав растворителя оказывает

значительное влияние на морфологию конечного продукта синтеза: так, присутствие растворителя с высоким донорным числом (ДМФА или ДМСО) способствует образованию частиц с выраженной нитевидной микроструктурой, в то время как применение водного раствора не позволяет добиться подобного результата.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы  $C_4H_6O_4$  и KCl квалификации ЧДА, безводные ДМФА, ДМСО (Merck) и электроды, изготовленные из меди марки M00.

Спектры ЭПР поликристаллических образцов регистрировали на приборе JEOL JES-FA300 ESR (X-диапазон) при комнатной температуре, рабочая частота – 9.15 ГГц. ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70, оснащенный приставкой НПВО, в области  $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ . Процесс термического разложения сукцината меди(II) исследовали с помощью прибора синхронного ТГ-ДТА/ДСК анализа Netzsch STA 409 PC Luxx при нагреве образца со скоростью 10 град/мин в атмосфере воздуха в интервале температур от 20 до  $900^\circ\text{C}$ . Микрофотографии получали с помощью растрового электронного микроскопа JEOL JSM-7500F. Содержание меди в синтезированных образцах определяли методом трилометрического титрования с мурексидом, содержание сукцинатионов – методом кислотно-основного титрования после проведения реакции ионного обмена между соединением и катионитом КУ-2-8 в Н-форме, подготовленным по стандартной методике [34].

Квантово-химические расчеты методом DFT проводили в программном пакете ORCA [35, 36] с использованием гибридного функционала B3LYP [37, 38] с дисперсионной поправкой D3BJ [39] и валентно-расщепленного базисного набора 6-311G(d,p). Расчеты порядка связи Cu–Cu по Левдину и колебательных частот сукцината меди(II) осуществлялись после предварительной оптимизации геометрии координационного узла. Сравнение рассчитанных частот с экспериментальными осуществляли с учетом поправочных коэффициентов (0.9619 для высокочастотных ( $>1000\text{ см}^{-1}$ ) и 1.0100 для низкочастотных колебаний ( $<1000\text{ см}^{-1}$ ) [32]). Для генерации Input-файлов применяли програм-

му Gabedit [40]. Для визуализации молекулярной геометрии и колебательных частот использовали программу ChemCraft.

**Сукцинат меди(II) (CuSuc–1).** В бездиафрагменную ячейку с двумя медными электродами помещали 80 мл водного раствора 1.65 г (14 ммоль) янтарной кислоты и 0.4 г (5.4 ммоль) хлорида калия. Через раствор в течение 5 ч пропускали импульсный электрический ток переменной полярности (плотность тока –  $6\text{ мА/см}^2$ , длительность импульса – 10 с, скважность – 2). Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали 3 раза водой, 3 раза этанолом и сушили при  $50^\circ\text{C}$  на воздухе в течение 12 ч. Выход 62%. Найдено, %:  $Cu^{2+}$  35.86;  $C_4H_4O_4^{2-}$  63.92.  $[CuC_4H_4O_4]$ . Вычислено, %:  $Cu^{2+}$  35.38;  $C_4H_4O_4^{2-}$  64.62.

**CuSuc–2.** Синтез проводили аналогично, но для приготовления раствора вместо воды использовали смесь растворителей вода–ДМФА (1:1, об.). Выход 86%. Найдено, %:  $Cu^{2+}$  36.15;  $C_4H_4O_4^{2-}$  63.78.  $[CuC_4H_4O_4]$ . Вычислено, %:  $Cu^{2+}$  35.38;  $C_4H_4O_4^{2-}$  64.62.

**CuSuc–3.** Образец получали аналогично, но для приготовления раствора использовали смесь растворителей вода–ДМСО (1:1, об.). Выход 81%. Найдено, %:  $Cu^{2+}$  34.93;  $C_4H_4O_4^{2-}$  65.12.  $[CuC_4H_4O_4]$ . Вычислено, %:  $Cu^{2+}$  35.38;  $C_4H_4O_4^{2-}$  64.62.

Результаты количественного анализа, а также данные ИК спектроскопии позволяют сделать вывод об идентичности образцов CuSuc–1, CuSuc–2 и CuSuc–3.

**Оксид меди(II).** 0.5 г образца сукцината меди CuSuc–1–3 помещали в фарфоровый тигель, нагревали в муфельной печи до  $400^\circ\text{C}$  (программируемый нагрев со скоростью 10 град/мин) и выдерживали при этой температуре 4 ч.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андрейченко Елена Олеговна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2324-8987>

Зеленов Валерий Игоревич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-3844>

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9674>

Бовыка Валентина Евгеньевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9419-0818>

Волынкин Виталий Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3352-9862>

Буков Николай Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8559-110X>

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр системных исследований, математического моделирования и экологической безопасности Юга России» Кубанского государственного университета и Научного образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» – Центра коллективного пользования Кубанского государственного университета.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24050119 для авторизованных пользователей.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jia S., Wang Y., Liu X., Zhao S., Zhao W., Huang Y., Li Z., Lin Z. // *Nano Energy*. 2019. Vol. 59. P. 229. doi 10.1016/j.nanoen.2019.01.081
- Wan M., Jin D., Feng R., Si L., Gao M., Yue L. // *Inorg. Chem. Commun.* 2011. Vol. 14. P. 38. doi 10.1016/j.inoche.2010.09.025
- Yeoh J.S., Armer C.F., Lowe A. // *Mater. Today Energy*. 2018. Vol. 9. P. 198. doi 10.1016/J.MTENER.2018.05.010
- Hameed M.U., Khan Y., Ali S., Wu Z., Dar S.U., Song H., Ahmad A., Chen Y. // *Ceram. Int.* 2017. Vol. 43. N 1(A). P. 741. doi 10.1016/j.ceramint.2016.10.003
- Feng L., Xuan Zh., Bai Y., Zhao H., Li L., Chen Y., Yang X., Su Ch., Guo J., Chen X. // *J. Alloys Compd.* 2014. Vol. 600. P. 162. doi 10.1016/j.jallcom.2014.02.132
- Anu Prathap M.U., Kaur B., Srivastava R. // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. Vol. 370. P. 144. doi 10.1016/j.jcis.2011.12.074
- Siddiqui H., Qureshi M.S., Haque F.Z. // *Optik*. 2016. Vol. 127. P. 2740. doi 10.1016/j.ijleo.2015.11.220
- Rao M.P., Ponnusamy V.K., Wu J.J., Asiri A.M., Anandan S. // *J. Environ. Chem. Eng.* 2018. Vol. 6. P. 6059. doi 10.1016/j.jece.2018.09.041
- Андрійченко Е.О., Зеленов В.И., Бовыка В.Е., Буков Н.Н. // *ЖОХ*. 2021. Т. 91. № 4. С. 638. doi 10.31857/S0044460X2104020X; *Andriychenko E.O., Zelenov V.I., Bovyka V.E., Bukov N.N.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 4. P. 707. doi 10.1134/S1070363221040204
- Bhosale M.A., Karekar S.C., Bhanage B.M. // *ChemistrySelect*. 2016. Vol. 1. N 19. P. 6297. doi 10.1002/slct.201601484
- Ganguly A., Ahmad T., Ganguli A.K. // *Dalton Trans.* 2009. Vol. 18. P. 3536. doi 10.1039/B820778J
- Das S., Srivastava V.Ch. // *Mater. Lett.* 2015. Vol. 150. P. 130. doi 10.1016/j.matlet.2015.03.018
- Rodríguez A., García-Vázquez J.A. // *Coord. Chem. Rev.* 2015. Vol. 303. P. 42. doi 10.1016/j.ccr.2015.05.006
- Андрійченко Е.О., Зеленов В.И., Беспалов А.В., Бовыка В.Е., Буков Н.Н. // *ЖОХ*. 2021. Т. 91. № 9. С. 1416. doi 10.31857/S0044460X21090134; *Andriychenko E.O., Zelenov V.I., Bepalov A.V., Bovyka V.E., Bukov N.N.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 9. P. 1697. doi 10.1134/S1070363221090139
- Саргисян С.А., Саргсян Т.С., Агаджанян И.Г., Хизанцян К.М., Саркисян А.С., Маргарян К.С. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. Вып. 6. С. 906; *Sargsyan S.H., Sargsyan T.S., Agadjanyan I.G., Khizantsyan K.M., Sargsyan A.S., Margaryan K.S.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 6. P. 906. doi 10.31857/S0044460X20060108
- Ghoshal D., Ghosh A.K., Mostafa G., Ribas J., Chaudhuri N.R. // *Inorg. Chim. Acta*. 2007. Vol. 360. P. 1771. doi 10.1016/j.ica.2006.08.054
- Kawata S., Kitagawa S., Machida H., Nakamoto T., Kondo M., Katada M., Kikuchi K., Ikemoto I. // *Inorg. Chim. Acta*. 1995. Vol. 229. P. 211. doi 10.1016/0020-1693(94)04247-S
- Ghoshal D., Maji T.K., Mostafa G., Sain S., Lu T.-H., Ribas J., Zangrando E., Chaudhuri N.R. // *Dalton Trans.* 2004. Vol. 11. P. 1687. doi 10.1039/b401738b
- Kawata S., Kitagawa S., Enomoto M., Kumagai H., Katada M. // *Inorg. Chim. Acta*. 1998. P. 80. doi 10.1016/S0020-1693(98)00223-0
- González Garmendia M.J., San Nacianceno V., Seco J.M., Zúñiga F.J. // *Acta Crystallogr. (C)*. 2009. Vol. 65. P. m436. doi 10.1107/S0108270109040566
- O'Connor B.H., Maslen E.N. // *Acta Crystallogr.* 1966. Vol. 20. P. 824. doi 10.1107/S0365110X66001932
- Rastsvetaeva R.K., Pushcharovsky D.Yu., Furmanova N.G. // *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* 1996. Vol. 211. P. 808. doi 10.1524/zkri.1996.211.11.808
- Asai O., Kishita M., Kubo M. // *J. Phys. Chem.* 1959. Vol. 63. N 1. P. 96. doi 10.1021/j150571a024
- Jasien P.G., Dhar S.K. // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1980. Vol. 42. N 6. P. 924. doi 10.1016/0022-1902(80)80471-4
- Ganguly A., Ahmad T., Ganguli A.K. // *Dalton Trans.* 2009. P. 3536. doi 10.1039/b820778j

26. Djeghri A., Balegroune F., Guehria-Laidoudi A., Roisnel T. // *Z. Kristallogr. NCS.* 2004. Vol. 219. P. 471. doi 10.1524/ncrs.2004.219.14.503
27. Binitha M.P., Pradyumn P.P. // *Bull. Mater. Sci.* 2017. Vol. 40. N 5. P. 1007. doi 10.1007/s12034-017-1459-0
28. Kozlevčar B., Leban I., Petrič M., Petriček S., Roubeau O., Reedijk J., Šegedin P. // *Inorg. Chim. Acta.* 2004. Vol. 357. P. 4220. doi 10.1016/j.ica.2004.06.012
29. Harish S.P., Sobhanadri J. // *Inorg. Chim. Acta.* 1985. Vol. 108. P. 147. doi 10.1016/S0020-1693(00)84533-8
30. Shee N.K., Verma R., Kumar D., Datta D. // *Comput. Theor. Chem.* 2015. Vol. 1061. P. 1. doi 10.1016/j.comptc.2015.03.003
31. Sharrock P., Melnik M. // *J. Coord. Chem.* 1985. Vol. 14. P. 65. doi 10.1080/00958978508080679
32. Andersson M.P., Uvdal P. // *J. Phys. Chem. (A).* 2005. Vol. 109. P. 2937. doi 10.1021/jp045733a
33. Nikumbh A.K., Pardeshi S.K., Raste M.N. // *Thermochim. Acta.* 2001. Vol. 374. P. 115. doi 10.1016/S0040-6031(01)00483-X
34. ГОСТ 10896-78. Иониты. Подготовка к испытанию. М.: ИПК Изд. стандартов, 1998. 7 с.
35. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
36. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2017. Vol. 8:e1327. P. 1. doi 10.1002/wcms.1327
37. Becke A. D. // *Phys. Rev. (A).* 1988. Vol. 38. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
38. Lee C., Yang W., Parr R. G. // *Phys. Rev. (B).* 1988. Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
39. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
40. Allouche A.-R. // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600

## Copper(II) Succinate: Electrochemical Synthesis, Characterization and Application As A Precursor for Micron-Sized Copper(II) Oxide Fibers

E. O. Andriychenko<sup>1,\*</sup>, V. I. Zelenov<sup>1</sup>, A. V. Bespalov<sup>1</sup>, V. E. Bovyka<sup>1</sup>,  
E. K. Panina<sup>1</sup>, V. A. Volynkin<sup>1</sup>, and N. N. Bukov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

\*e-mail: leka91@mail.ru

Received June 6, 2024; revised August 19, 2024; accepted August 21, 2024

A coordination compound of copper(II) with succinic acid was obtained by electrochemical synthesis in media of various compositions. The samples were characterized by methods of quantitative analysis, ESR and IR spectroscopy, synchronous thermal analysis. The vibrational frequencies of copper(II) succinate were calculated by using DFT and the experimental IR spectra were interpreted on the basis of the results. Micro-sized copper(II) oxide fibers were obtained by thermal decomposition of synthesized samples. It was shown that the use of the water–dimethyl sulfoxide system with a volume ratio 1:1 is optimal to achieve the formation of moderately aggregated particles with a distinct filamentous morphology.

**Keywords:** electrochemical synthesis, copper(II) succinate, copper(II) oxide, spectroscopy, thermal analysis, scanning electron microscopy

# DFT МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОВОССТАНОВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА НА SiN<sub>3</sub>-ДОПИРОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБКАХ

© 2024 г. А. В. Кузьмин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия  
e-mail: kuzmin@lin.irk.ru

Поступило в редакцию 26 июля 2024 г.

После доработки 20 августа 2024 г.

Принято к печати 22 августа 2024 г.

Методом revPBE0-D3(BJ)/Def2-TZVP изучены термодинамические особенности и механизм электрокаталитической реакции восстановления кислорода на примере (6,6)-кресельной углеродной нанотрубки допированной трехкоординированным атомом кремния и атомами азота пиридиновой и графитированной природы. Показано необратимое окисление кремниевого центра в результате формирования стабильных кислородсодержащих адсорбатов. Установлено, что Si-отравленные структуры способны участвовать в катализе целевой реакции по двух- и четырехэлектронному маршрутам при высоких перенапряжениях. Для нанотрубки допированной одновременно азотом пиридиновой и графитированной природы показана потенциальная возможность элиминирования атома кремния из состава катализатора в виде ортокремневой кислоты и участие кремний-несодержащей азот-допированной подложки в реакции электровосстановления кислорода, для которой стадия таутомеризации пиридин-2(1H)-она в пиридин-2-ол является лимитирующей.

**Ключевые слова:** Si,N-допирование, реакция восстановления кислорода, углеродные нанотрубки, катализаторы, квантово-химические расчеты

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050123, **EDN:** FJQBHN

## ВВЕДЕНИЕ

Переход от ископаемых к возобновляемым источникам энергии является одним из современных вызовов на пути к производству экологически чистой энергии и устойчивому развитию энергетического и транспортного секторов экономики. Таким источником «зеленой» энергии является водород, окисление которого в топливных элементах позволяет преобразовать химическую энергию топлива и окислителя в электрическую [1, 2]. Единственным побочным продуктом процесса является вода, что обеспечивает возможность получения энергии с наименьшим углеродным следом. Распространен-

ным катализатором в топливных элементах является платина [3, 4]. На аноде молекулярный водород легко окисляется, а перенапряжение ( $\eta$ ) полуреакции не превышает 50 мВ [5]. В противоположность, перенапряжение реакции восстановления кислорода на катоде, в лучшем случае, составляет 350 мВ при использовании иммобилизованных наночастиц платины [6]. Столь высокое значение, усугубляемое отравлением активных центров [6, 7], существенно снижает эффективность топливного элемента, поэтому разработка новых дешевых высокоактивных катализаторов реакции восстановления кислорода и понимание механизма их действия представляют исключительно важное значение.

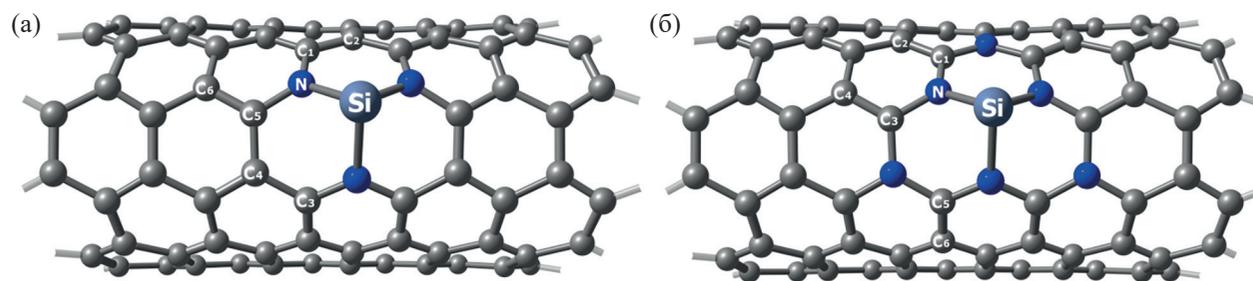


Рис. 1. Фрагменты модельных структур  $\text{SiN}_3$ -допированных (6,6)-кресельных углеродных нанотрубок  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$  (а) и  $\text{SiN}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  (б).

Хорошей альтернативой платиновым катализаторам реакции восстановления кислорода являются углеродные наноматериалы (графен, нанотрубки и т. д.) допированные одновременно катионами металлов и азотом [8–13]. Они легко могут быть получены путем пиролиза азотсодержащих комплексов переходных металлов – фталоцианинов (Pc) или порфиринов – в присутствии углеродных наноматериалов [9, 10], где в качестве активного центра выступает металл в составе  $\text{MN}_x$  структурного дефекта. Наиболее перспективной заменой платиносодержащих катализаторов реакции восстановления кислорода выступают железо-, азот-допированные углеродные наноматериалы, величина  $\eta$  для которых составляет ~300–400 мВ при содержании металла <0.05 ат% [14, 15]. Металл-несодержащие азот-допированные углеродные наноматериалы демонстрируют более скромные вольтамперные характеристики, однако отличаются исключительной стабильностью к каталитическим ядам [16, 17].

Интерес к кремнию в качестве допанта углеродных наноматериалов ограничен в связи с его высокой склонностью к необратимому окислению [18, 19]. Однако недавно было продемонстрировано, что совместное допирование углеродных наноматериалов одновременно кремнием и азотом приводит к синергетическому эффекту допантов за счет разницы в электроотрицательности гетероатомов, а материалы, содержащие в своей структуре Si–N связи, обладают улучшенными электрокаталитическими свойствами в реакции восстановления кислорода [20, 21].

В работе [21] установлено, что перенапряжение для оптимизированного по составу катализатора на основе многостенных углеродных нанотрубок и  $\text{SiPcCl}_2$  на 14 мВ ниже, чем у коммерческого Pt/C

катализатора. Квантово-химическое моделирование реакции электровосстановления кислорода на примере  $\text{SiN}_x$ -допированной (6,6)-кресельной нанотрубки,  $\text{SiN}_x/\text{CNT}$ , где  $x = 3$  и 4, показало увеличивающуюся склонность кремния к необратимому окислению (отравлению) в ряду  $\text{SiC}_3$  [22] <  $\text{SiN}_4$  <  $\text{SiN}_3$ . В то же время расчетная величина перенапряжения  $\eta$  на винильном  $\text{C}_2$  фрагменте, ковалентно связанном с  $\text{SiN}_4$  дефектом, равная 0.38 В, находится в согласии с экспериментом ( $\eta_{\text{эксп}} \approx 0.34$  В), однако не учитывает повышенную реакционную способность кремния к окислению.

Настоящее сообщение является продолжением работ [21, 22] и посвящено изучению термодинамических особенностей и механизма реакции восстановления кислорода на кремний-отравленных (6,6)-кресельных углеродных нанотрубках, допированных трехкоординированным атомом кремния в окружении атомов азота пиридиновой природы,  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$  ( $\text{C}_{140}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{Si}$ ), и тремя графитированными атомами азота таким образом, что кремний образует в структуре нанотрубки три 1,3,5,2-триазасилиновых фрагмента,  $\text{SiN}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  ( $\text{C}_{137}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{Si}$ , рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Каталитические циклы 2e- и 4e-маршрутов реакции восстановления кислорода представлены на рис. 2.

Моделирование начальной стадии реакции восстановления кислорода показало, что адсорбция молекулярного кислорода на положительно заряженный Si-центр модельных нанотрубок  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$  и  $\text{SiN}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  протекает высоко экзоэргично и приводит к образованию исключительно  $\text{O}_2^*$  (\* –

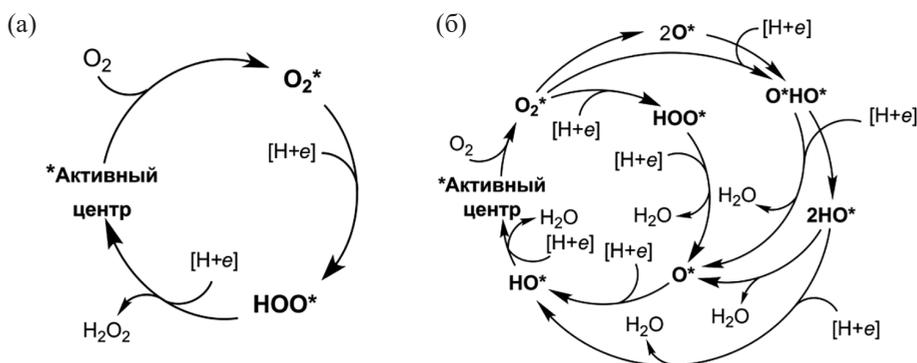


Рис. 2. Каталитические циклы 2e- (а) и 4e-маршрутов (б) реакции восстановления кислорода в кислой среде.

активный центр катализатора) адсорбатов по типу Гриффита, 1,2,3-диоксасилиранов (рис. 3). В результате протонирования, сопряженного с переносом первого электрона, одного из атомов кислорода

1,2,3-диоксасилиранового фрагмента  $O_2^*$  происходит разрыв связи O–O и образование гидроксисилана  $O^*HO^*$  на обеих нанотрубках, что исключает протекание реакции восстановления кислорода по

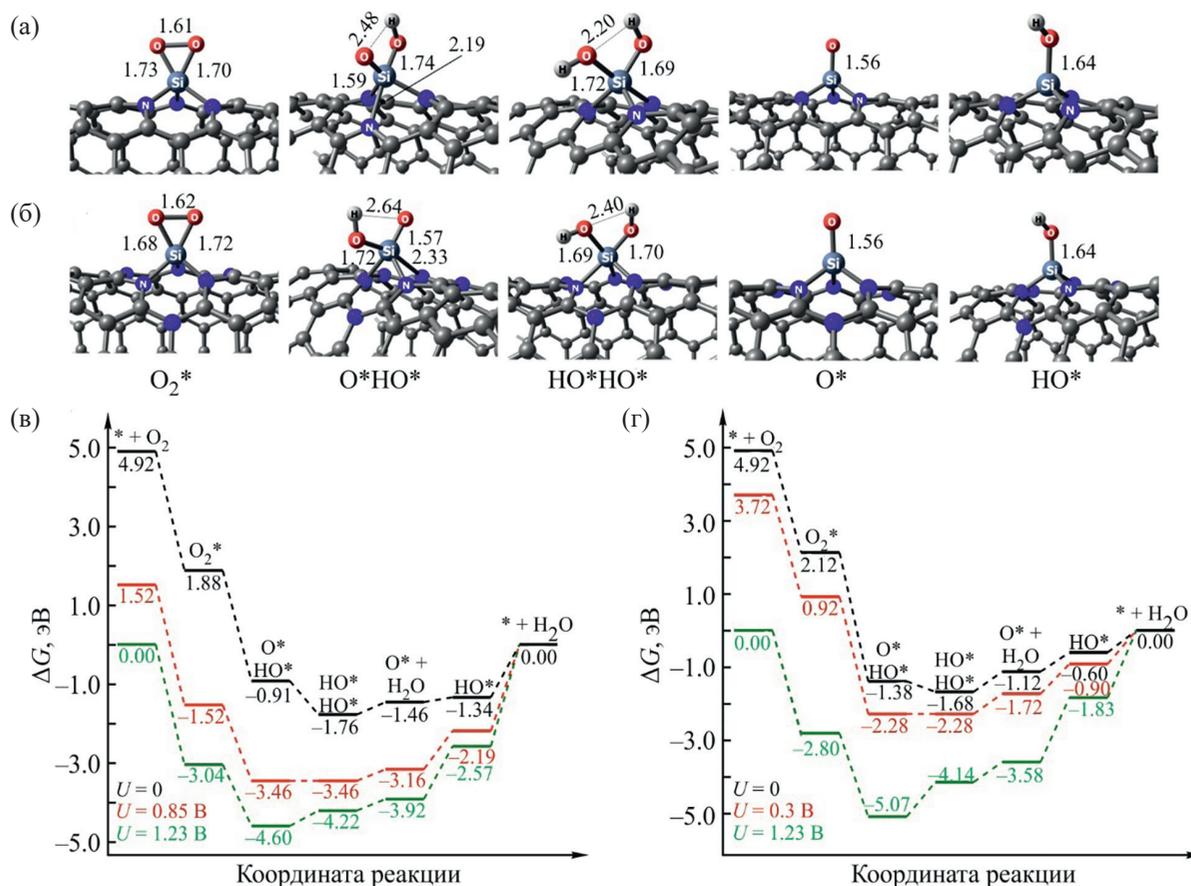


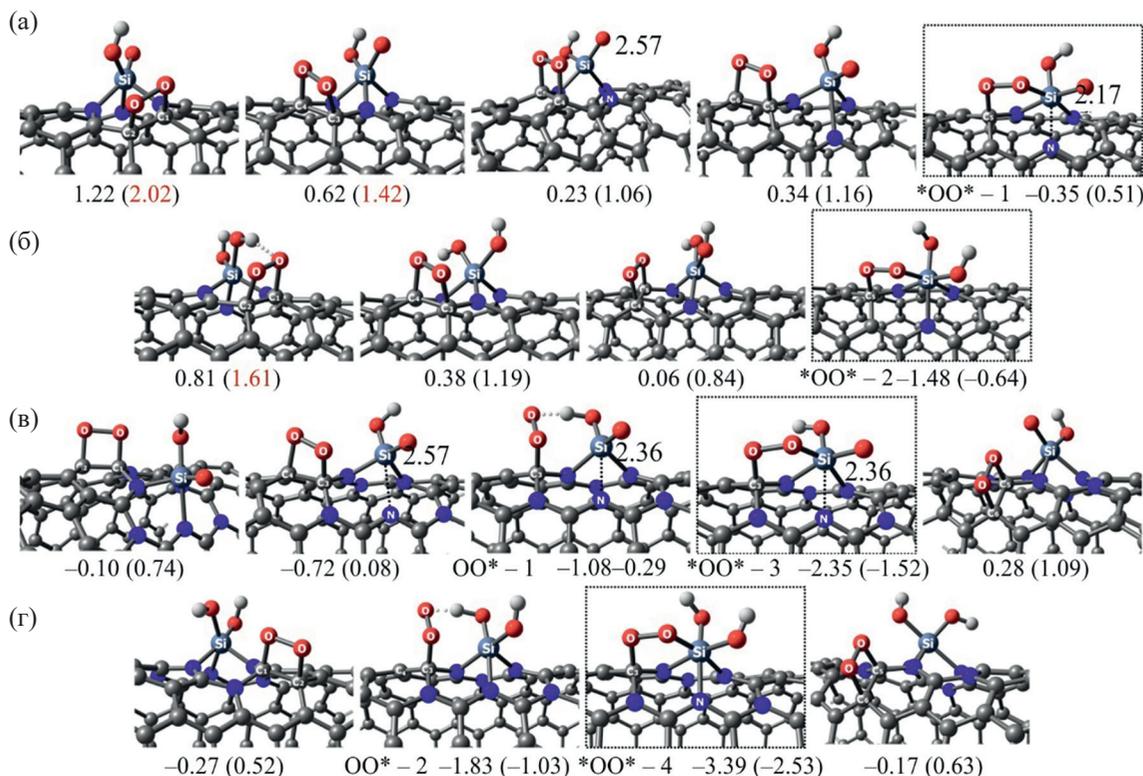
Рис. 3. Структуры интермедиатов и профили свободной энергии каталитического цикла реакции восстановления кислорода на модельных катализаторах  $SiN_3/CNT$  (а, в) и  $SiN_3/N_3CNT$  (б, г) при трех электродных потенциалах.

2e/4e-ассоциативному маршруту реакции восстановления кислорода на Si-центре. Попытки принудительной оптимизации перокси-адсорбата  $\text{HO}_2^*$  приводили к спонтанной изомеризации в адсорбат  $\text{O}^*\text{HO}^*$ . Последний выступает в качестве стабильного продукта реакции восстановления кислорода при величине электродного потенциала  $U > 0.85$  В, что соответствует перенапряжению реакции восстановления кислорода  $\eta < 0.38$  В на модельном катализаторе  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$  ( $U > 0.3$  В,  $\eta < 0.93$  В на  $\text{SiN}_3/\text{N}_3\text{CNT}$ ). При высоких величинах перенапряжения  $\eta$  гидроксисиланон  $\text{O}^*\text{HO}^*$  самопроизвольно ( $\Delta G < 0$ ) восстанавливается до силандиола  $2\text{HO}^*$ , тогда как последующие стадии каталитического цикла реакции восстановления кислорода сопряжены с повышением свободной энергии системы и, поэтому, Si-центр оказывается необратимо отравлен.

Скрининг потенциальных центров адсорбции молекулярного кислорода выполнен среди винильных

$\text{C}_x=\text{C}_{x+1}$  фрагментов, где  $x = 1, 3, 4$  и  $5$  (см. рис. 1 и структуры на рис. 4), вблизи  $\text{SiO}_n\text{H}_m\text{N}_3$ -дефекта стабильных Si-отравленных катализаторов  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})-$ ,  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/\text{CNT}$  ( $\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$ ). Формирование  $\text{O}_2^*$ -адсорбатов по типу Йегера (1,2-диоксетаны) на всех  $\text{C}_2$ -центрах модельных структур  $\text{SiO}_n\text{H}_m\text{N}_3/\text{CNT}$  приводит к повышению  $\Delta E$  и  $\Delta G$  системы, тогда как для  $\text{SiO}_n\text{H}_m\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  – адсорбция  $\text{O}_2$  протекает слабо экзо(эндо)термично, а  $\Delta G \gg 0$ . Ввиду идентичности природы винильных  $\text{C}_2$ -центров изменение свободной энергии линейно зависит от полной энергии  $\Delta G(\text{O}_2^*) = 0.99\Delta E + 0.81$  ( $r \approx 0.99$ ,  $\sigma = 0.02$ ,  $n = 15$ ).

На примере структур  $\text{SiO}_n\text{H}_m\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  обнаружено, что адсорбция  $\text{O}_2$  одним из ее концов на амидиновый атом углерода  $\text{C}^3$ , приводящая к образованию внутримолекулярной водородной связи с силанольной группой супероксида,  $\text{OO}^*$  (адсорбат по типу Полинга, рис. 4в, г), протекает



**Рис. 4.** Структуры  $\text{O}_2^*$ -адсорбатов на Si-отравленных катализаторах:  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})\text{N}_3/\text{CNT}$  (а),  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/\text{CNT}$  (б),  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  (в) и  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  (г). Под структурами приведены соответствующие величины  $\Delta E$  и  $\Delta G$ , эВ (в скобках). Красным цветом отмечены величины  $\Delta G$ , рассчитанные по формуле  $\Delta G(\text{O}_2^*) = 0.99\Delta E + 0.81$ . Наиболее стабильные адсорбаты выделены пунктиром.

с понижением  $\Delta E$  и  $\Delta G$ . Наиболее экзоэргичным процессом оказалось [2+3]-циклоприсоединение  $O_2$  в результате нуклеофильной атаки  $O_\beta$  атома кислорода по атому кремния в  $OO^*$ , приводящее к увеличению координационного числа последнего и замыканию 1,2,4,3-диоксазасилолидинового цикла ( $OO^*$ -адсорбат).

Дальнейшее моделирование электровосстановления 1,2,4,3-диоксазасилолидинов  $OO^*-1$  на  $Si(O)(OH)N_3/CNT$  и  $OO^*-2$  на  $Si(OH)_2N_3/CNT$  структурах проводили с учетом величины электродного потенциала соответствующего равновесию между двумя Si-отравленными формами ( $U = 0.85$  В). Так, для наиболее устойчивого при высоких величинах  $U > 0.85$  В гидроксисиланона  $Si(O)(OH)N_3/CNT$  стадия [2+3]-циклоприсоединения  $O_2$  является лимитирующей,  $\Delta G = 0.51$  эВ. Соответствующая константа скорости адсорбции  $k_{адс}$ , рассчитанная по уравнению Эйринга, составляет  $\sim 6.5 \cdot 10^3$  с $^{-1}$  при условии, что адсорбция  $O_2$  протекает безбарьерно [23]. В качестве наиболее вероятных мест атаки  $[H^+ + e^-]$  рассмотрены атомы кислорода  $O^1$  и  $O^2$  1,2,4,3-диоксазасилолидин-3-онового цикла (оптимизация соответствующих структур приводит к разрыву связи  $O^1-O^2$ ), а также силанонный фрагмент структуры  $OO^*-1$  (рис. 5а). Последний маршрут является наиболее предпочтительным, поскольку приводит к понижению свободной энергии систе-

мы, при этом координата реакции восстановления кислорода переходит на поверхность потенциальной энергии силандиола  $Si(OH)_2N_3/CNT$  в качестве катализатора (рис. 5б).

В отличие от  $OO^*-1$ , образование адсорбата  $OO^*-2$  при низких величинах  $U < 0.85$  В приводит к понижению  $\Delta G$  на 0.64 эВ относительно не реагирующих  $O_2 + Si(OH)_2N_3/CNT$  (рис. 5б). Для  $OO^*-2$  также рассмотрена возможность протонирования по атомам кислорода  $O^1$  и  $O^2$  1,2,4,3-диоксазасилолидинового фрагмента, где в отличие от адсорбата  $OO^*-1$  связь  $O^1-O^2$  сохраняется, а оптимизация геометрии дает соответствующие перокси-адсорбаты на атомах  $C^5$  ( $HOO^*-1$ ) и  $Si$  ( $HOO^*-2$ ). Гидропероксисиландиол  $HOO^*-2$  на 0.63 эВ предпочтительнее  $HOO^*-1$  изомера в единицах  $\Delta G$ , а также может находиться в равновесии со своей дегидратированной формой – 1,2,3-диоксасилеран-3-олом  $O_2^*HO^*$ . Восстановление  $O_2^*HO^*$  дает исключительно дигидроксисиланон  $O^*$  в результате разрыва связи  $O^1-O^2$ , в то время как атака  $[H^+ + e^-]$  по  $O_\alpha$ -атому кислорода пероксидной функции  $HOO^*-2$  может приводить к образованию нежелательного продукта реакции –  $H_2O_2$  – при  $U < 0.12$  В. Альтернативный маршрут реакции восстановления кислорода, заключающийся в протонировании  $O_\beta$ -атома кислорода  $HOO^*-2$ , протекает высоко экзоэргично с образованием дигидроксисиланона  $O^*$ .

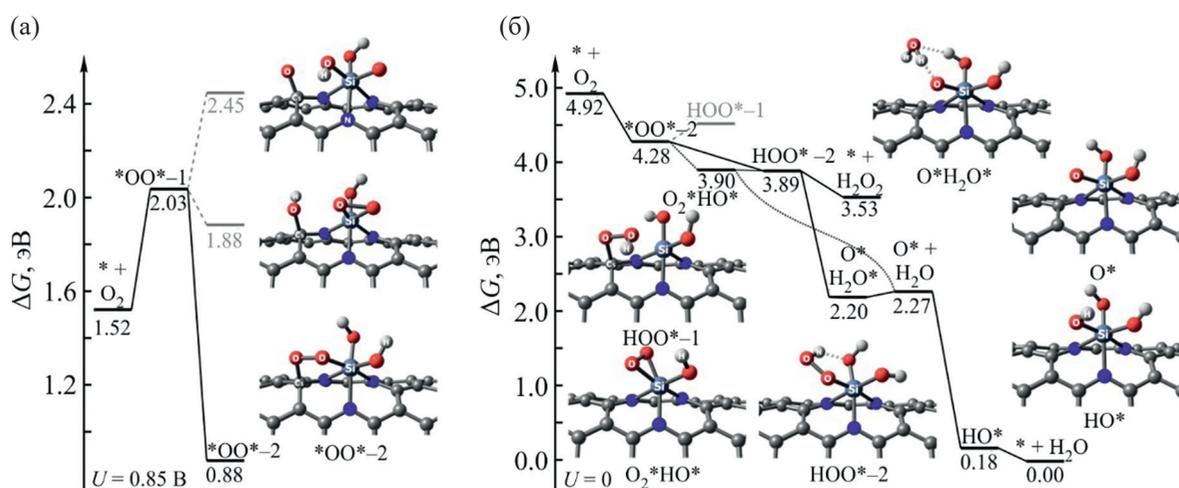
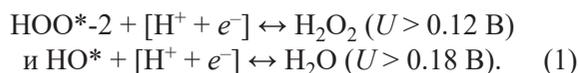


Рис. 5. Профили свободной энергии интермедиатов реакции восстановления кислорода на модельных катализаторах  $Si(O)(OH)N_3/CNT$  (а) и  $Si(OH)_2N_3/CNT$  (б) при  $U = 0.85$  и  $U = 0$  В соответственно.

Таким образом, при  $U = 0$  в кислой среде реакция восстановления кислорода на Si-отравленной модельной структуре  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$ , с термодинамической точки зрения, может равновероятно и самопроизвольно протекать как по  $2e/4e$ -ассоциативному, так и по  $4e$ -диссоциативному маршрутам. Незначительное повышение электродного потенциала смещает равновесие в реакциях (1) в сторону исходных соединений, что указывает на их скоростьопределяющий характер в каталитических циклах  $2e$ - и  $4e$ -реакции восстановления кислорода соответственно.



При высоких значениях  $U$  силантриол  $\text{HO}^*$ , образующийся в результате восстановления дигидроксисилана  $\text{O}^*$ , выступает в качестве квазистабильного адсорбата. Расчетная величина перенапряжения  $4e$ -реакции восстановления кислорода на Si-отравленном катализаторе  $\text{SiN}_3/\text{CNT}$   $\eta$  равна 1.05 В.

Адсорбция молекулярного кислорода в результате  $[2+3]$ -циклоприсоединения по амидиновому атому углерода  $\text{C}^3$  и атому Si модельных структур  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  ( $U > 0.3 \text{ В}$ ) и  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  ( $U < 0.3 \text{ В}$ ) протекает сильно экзоэргично (рис. 4в, г). Восстановление 1,2,4,3-диоксазасилолидинового фрагмента в адсорбате  $^*\text{OO}^*-3$  на модельном ката-

лизаторе  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  по положению  $\text{O}^1$  или  $\text{O}^2$  приводит к спонтанному образованию одного и того же продукта в результате синхронного разрыва связей  $\text{O}^1-\text{O}^2$  и  $\text{C}^5-\text{N}$  (в случае атаки  $\text{O}^2$  наблюдается миграция водорода от атома  $\text{O}^2$  к  $\text{O}^1$ ) и формированию 1,3,2-оксазасилетидинового цикла, адсорбат  $\text{H}^*\text{O}^*\text{O}^*$  (рис. 6а). Последующая стадия восстановления  $\text{H}^*\text{O}^*\text{O}^*$  адсорбата по атому кислорода  $\text{O}^1$  1,3,2-оксазасилетидинового фрагмента является лимитирующей ( $\Delta\Delta G = 0.83 \text{ эВ}$  при  $U = 0.3 \text{ В}$ ) и может приводить к формированию как оксогидроксисиландиола  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-1$  (в результате разрыва связи  $\text{Si}-\text{O}^1$ ), так и оксосилантриола  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-2$  (разрыв связи  $\text{C}-\text{O}^1$ ). Разница свободных энергий для интермедиатов  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-1$  и  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-2$  составляет всего 0.06 эВ в пользу первой. Вторая структура была получена в результате моделирования первой стадии переноса  $[\text{H}^+ + e^-]$  на атом кислорода  $\text{O}^1$  (а также  $\text{O}^2$ ) 1,2,4,3-диоксазасилолидинового фрагмента адсорбата  $^*\text{OO}^*-4$  на модельном силандиоле  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/(6,6)\text{N}_3\text{CNT}$  (рис. 6б).

Поскольку образование изомеров  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-1$  и  $\text{H}^*\text{O}^*\text{HO}^*-2$  и их дальнейшее электровосстановление протекают с повышением свободной энергии (на рис. 6 изображены серым цветом), рассмотрена потенциальная возможность элиминирования атома кремния из состава подложки в результате промежуточного формирования сложного эфира

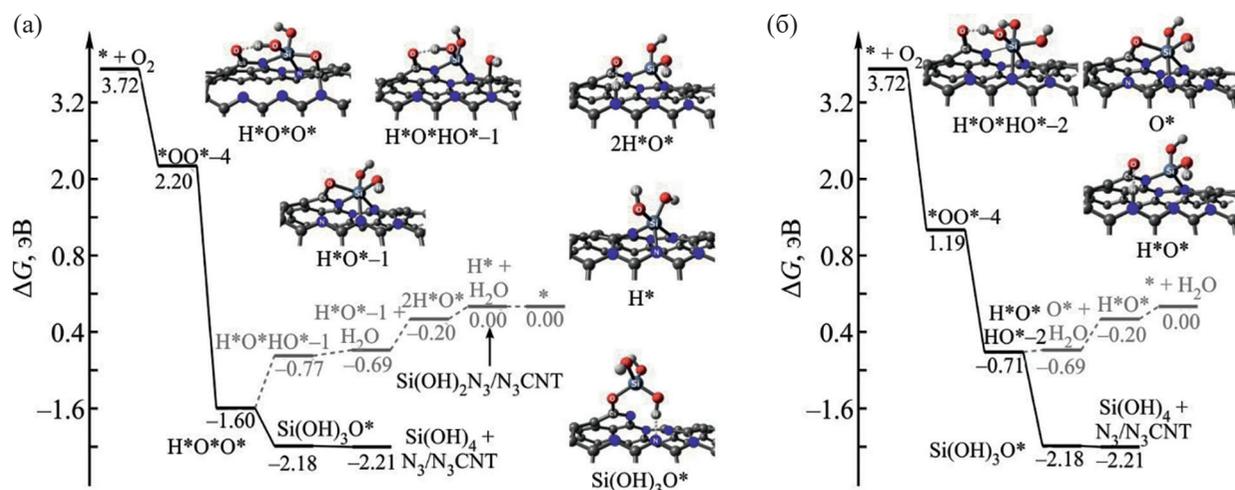
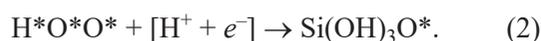


Рис. 6. Профили свободной энергии интермедиатов реакции восстановления кислорода на модельных катализаторах  $\text{Si}(\text{O})(\text{OH})\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  (а) и  $\text{Si}(\text{OH})_2\text{N}_3/\text{N}_3\text{CNT}$  (б) при  $U = 0.3 \text{ В}$ .

пиридин-2-ольного фрагмента азот-допированной углеродной нанотрубки  $N_3/N_3CNT$  и ортокремневой кислоты,  $Si(OH)_3O^*$ . В таком случае элементарная стадия восстановления 1,3,2-оксазасилетидина по реакции (2) протекает сильно экзоэргично (рис. 6а), а образующийся сложный эфир  $Si(OH)_3O^*$  находится в равновесии с продуктами его восстановления – ортокремневой кислотой  $Si(OH)_4$  и азот-допированной углеродной нанотрубкой  $N_3/N_3CNT$  при  $U = 0.3$  В. Уменьшение электродного потенциала  $U$  приводит к смещению равновесия в сторону продуктов реакции и, следовательно, элиминированию атома кремния из азот-допированной углеродной подложки. Исходя из этого, трехкоординированный кремний, как и некоторые металлы, например Zn [12, 13], может выступать в качестве переносчика атомов азота определенной природы в структуру углеродной подложки [24].



Для подтверждения данной гипотезы построен профиль свободной энергии реакции восстановления кислорода на углеродной нанотрубке, допированной азотом пиридиновой и графитированной природы,  $N_3/N_3CNT$ , сформированной в результате элиминирования атома кремния (рис. 7). Наиболее активным на начальной стадии реакции восстановления кислорода оказался винильный фрагмент  $C^5=C^6$  (см.

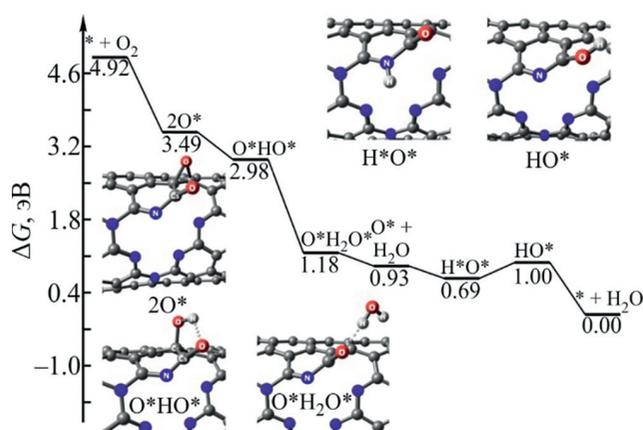
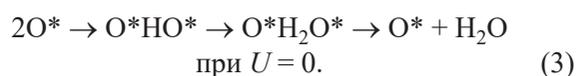


Рис. 7. Профиль свободной энергии интермедиатов  $4e$ -диссоциативного маршрута реакции восстановления кислорода на модельном катализаторе  $N_3/N_3CNT$  при  $U = 0$ .

рис. 1). Оптимизация геометрии  $O_2^*$ -адсорбата на нем привела к спонтанному разрыву связей  $O-O$  и  $C^5-N$  и образованию эпоксипиридин-2-она  $2O^*$ , что указывает на протекание реакции восстановления кислорода исключительно по  $4e$ -диссоциативному маршруту. Восстановление эпоксигруппы  $2O^*$ -адсорбата протекает самопроизвольно по пути (3):



Последующая стадия восстановления пиридин-2-она  $O^*$  приводит к образованию таутомеров: пиридин-2(1H)-она  $H^*O^*$  и пиридин-2-ола  $HO^*$  в результате атаки  $[H^+ + e^-]$  по пиридиновому азоту или карбонильному кислороду, соответственно. В первом случае реакция протекает экзоэргично ( $-0.24$  эВ,  $U = 0$ ), во втором – слабо эндоэргично ( $+0.07$  эВ,  $U = 0$ ). Равновесие в системе  $H^*O^* \leftrightarrow HO^*$  смещено влево на  $0.31$  эВ независимо от величины  $U$ . Таким образом, таутомеризация пиридин-2(1H)-она  $H^*O^*$  в пиридин-2-ол  $HO^*$  выступает в качестве лимитирующей стадии реакции восстановления кислорода на модельном катализаторе  $N_3/N_3CNT$ . Стоит отметить, что образование стабильных пиридин-2-оновых фрагментов в структуре азот-допированных углеродных материалов в результате катализа реакции восстановления кислорода подтверждено комплексом физико-химических методов [25].

## ВЫВОДЫ

Моделирование реакции электровосстановления кислорода на  $SiN_3$ -допированных (6,6)-кресельных углеродных нанотрубках показало, что наличие электроотрицательных атомов азота пиридиновой природы во внутренней координационной сфере кремния приводит к усилению его оксофильности по сравнению с  $SiC_3$ -аналогами и, следовательно, неизбежному отравлению гетероатома продуктами частичного восстановления кислорода. Стабильность и взаимопревращение кислородсодержащих адсорбатов на кремниевом центре определяется величиной электродного потенциала. Тем не менее, такие  $Si$ -отравленные структуры активны на стадии адсорбции второй молекулы кислорода, где в качестве активных центров выступают атомы углерода ковалентно связанные с  $SiO_nH_mN_3$  дефектом. Пос-

ледующие стадии каталитического цикла реакции восстановления кислорода могут протекать как по пути двух-, так и четырехэлектронного восстановления при высоких величинах перенапряжения. Напротив, декорирование углеродной нанотрубки графитированным азотом в виде трех 1,3,5,2-триазасилиновых фрагментов с высокой вероятностью приводит к элиминированию атома кремния из состава катализатора, а кремний-несодержащая пиридиновый/графитированный азот-допированная подложка проявляет слабую каталитическую активность в реакции восстановления кислорода. Несоответствие полученных теоретических результатов активности модельных SiN<sub>3</sub>-допированных углеродных нанотрубок и экспериментальной величины перенапряжения реакции восстановления кислорода на SiN<sub>x</sub>-допированных многостенных нанотрубках свидетельствует о наличии иных активных центров ответственных за катализ целевой реакции и требует дальнейшего изучения.

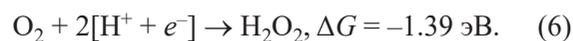
#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все расчеты выполнены с использованием комплекса программ ORCA 5.0.3 [26] в рамках спин-поляризованной теории функционала плотности (UKS-DFT). На основании рекомендаций [27, 28], оптимизация геометрии структур, а также численный расчет колебательной задачи проводили модифицированной версией GGA функционала Пердюю, Бурке и Эрнзерхофа с учетом аналитической дисперсионной поправки, revPBE-D3(BJ), и валентно-расщепленного базисного набора Def2-SVP. Для получения точных полных энергий использована гибридная версия функционала, revPBE0-D3(BJ) и трехкратно валентно-расщепленный базисный набор Def2-TZVP. На всех стадиях расчета учет неспецифической сольватации выполнен с использованием модели поляризованного континуума C-PCM и воды в качестве растворителя.

Диаграммы зависимости свободной энергии интермедиатов двух- (2e) и четырехэлектронного (4e) маршрутов реакции восстановления кислорода от величины электродного потенциала построены в соответствии с уравнением Норскова [29]:

$$\Delta G_i = \Delta E_i + \Delta ZPVE_i + T\Delta S_i + \Delta G_U + \Delta G_{pH}, \quad (4)$$

где  $\Delta E_i$  – разница полных энергий  $i$ -го интермедиата каталитического цикла реакции восстановления кислорода и изолированных реагентов,  $\Delta ZPVE_i$  – поправка на энергию нулевых колебаний,  $\Delta S_i$  – изменение энтропии,  $\Delta G_U = -neU$  ( $n$  – число электронов в реакции,  $e$  – заряд электрона и  $U$  – электродный потенциал относительно стандартного водородного электрода) и  $\Delta G_{pH} = k_B T \ln 10 \times pH$  [ $k_B$  – константа Больцмана,  $T$  – абсолютная температура (298.15 K),  $pH$  – универсальный водородный показатель]. Для упрощения  $\Delta G_{pH}$  принято равным нулю, что соответствует кислой среде. В соответствии с расчетной моделью водородного электрода свободная энергия [ $H^+ + e^-$ ] равна  $(1/2)\Delta G$  молекулы H<sub>2</sub>. Свободную энергию молекулы O<sub>2</sub> оценивали по реакции (5), а молекулы H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – по уравнению (6). Энергии нулевых колебаний и энтропии для простых молекул взяты из базы данных NIST. Поправки ZPVE и  $S$  к полным энергиям интермедиатов реакции восстановления кислорода взяты из стандартной выдачи расчетов.



#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (номер государственной регистрации 121021600270-6).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Y.-J., Long W., Wang L., Yuan R., Ignaszak A., Fang B., Wilkinson D.P. // Energy Environ. Sci. 2018. Vol. 11. P. 258. doi 10.1039/C7EE02444D
2. Daud W.R.W., Rosli R.E., Majlan E. H., Hamid S.A.A., Mohamed R., Husaini T. // Renew. Energy. 2017. Vol. 113. P. 620. doi 10.1016/j.renene.2017.06.027
3. Popov B.N., Lee J.-W., Kriston A., Kim T. // J. Electrochem. Soc. 2020. Vol. 167. N 5. P. 054512. doi 10.1149/1945-7111/ab6bc6
4. Hu X., Yang B., Ke S., Liu Y., Fang M., Huang Z., Min X. // Energy Fuels. 2023. Vol. 37. N 16. P. 11532. doi 10.1021/acs.energyfuels.3c01265

5. Hao Y.M., Nakajima H., Inada A., Sasaki K., Ito K. // *Electrochim. Acta*. 2019. Vol. 301. P. 274. doi 10.1016/j.electacta.2019.01.108
6. Wang Y., Wang D., Li Y. // *SmartMat*. 2021. Vol. 2. P. 56. doi 10.1002/smm2.1023
7. Sui S., Wang X., Zhou X., Su Y., Riffat S., Liu C.-j. // *J. Mater. Chem. (A)*. 2017. Vol. 5. P. 1808. doi 10.1039/C6TA08580F
8. Xia W., Mahmood A., Liang Z., Zou R., Guo S. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016. Vol. 55. P. 2650. doi 10.1002/anie.201504830
9. Shantharaja, Giddaerappa, Sannegowda L.K. // *Electrochimica Acta*. 2023. Vol. 456. P. 142405. doi 10.1016/j.electacta.2023.142405
10. Shi Z., Yang W., Gu Y., Liao T., Sunet Z. // *Adv. Sci.* 2020. Vol. 7. P. 2001069. doi 10.1002/advs.202001069
11. Irmawati Y., Prakoso B., Balqis F., Indriyati, Yudianti R., Iskandar F., Sumboja A. // *Energy Fuels*. 2023. Vol. 37. N 7. P. 4858. doi 10.1021/acs.energyfuels.2c04272
12. Osmieri L. // *Chem. Eng.* 2019. Vol. 3. N 1. P. 16. doi 10.3390/chemengineering3010016
13. Wu S., Qu X., Zhu J., Zhao Y., Xiang X., Shang H., Zhang B. // *J. Alloys Compd.* 2024. Vol. 970. P. 172518. doi 10.1016/j.ijhydene.2022.05.025
14. Liu J., Li E., Ruan M., Song P., Xu W. // *Catalysts*. 2015. Vol. 5. N 3. P. 1167. doi 10.3390/catal5031167
15. Asset T., Atanassov P. // *Joule*. 2020. Vol. 4. P. 33. doi 10.1016/j.joule.2019.12.002
16. Ma R., Lin G., Zhou Y., Liu Q., Zhang T., Shan G., Yang M., Wang J. // *npj Comput. Mater.* 2019. Vol. 5. P. 78. doi 10.1038/s41524-019-0210-3
17. Inagaki M., Toyoda M., Soneda Y., Morishita T. // *Carbon*. 2018. Vol. 132. P. 104. doi 10.1016/j.carbon.2018.02.024
18. Wang Y., Song W., Li M., Wu Z. // *J. Electrochem. Soc.* 2019. Vol. 166. N 10. P. F670. doi 10.1149/2.1071910jes
19. Kuzmin A.V., Shainyan B.A. // *ACS Omega*. 2020. Vol. 5. N 25. P. 15268. doi 10.1021/acsomega.0c01303
20. González I.Z., Valenzuela-Muñiz A.M., Verde-Gómez Y. // *Int. J. Hydrog. Energy*. 2022. Vol. 47. N 70. P. 30187. doi 10.1016/j.ijhydene.2022.04.079
21. Kaare K., Jantson M., Palgrave R., Tsujimoto M., Kuzmin A., Shainyan B., Kruusenberg I. // *J. Electroanal. Chem.* 2023. Vol. 950. P. 117859. doi 10.1016/j.jelechem.2023.117859
22. Ващенко А.В., Кузьмин А.В., Шаинян Б. А. // *ЖОХ*. 2020. Т. 90. № 3. С. 483. doi 10.31857/S0044460X20030199; Vashchenko A.V., Kuzmin A.V., Shainyan B.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 3. P. 454. doi 10.1134/S1070363220030196
23. Kuzmin A.V., Shainyan B.A. // *Mol. Catal.* 2024. Vol. 560. P. 114123. doi 10.1016/j.mcat.2024.114123
24. Masa J., Zhao A., Xia W., Sun Z., Mei B., Muhler M., Schuhmann W. // *Electrochem. Commun.* 2013. Vol. 34. P. 113. doi 10.1016/j.elecom.2013.05.032
25. Guo D., Shibuya R., Akiba C., Saji S., Kondo T., Nakamura J. // *Science*. 2016. Vol. 351. N 6271. P. 361. doi 10.1126/science.aad0832
26. Neese F. // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2022. Vol. 12. P. e1606. doi 10.1002/wcms.1606
27. Abidin A.F.Z., Hamada I. // *Surf. Sci.* 2022. Vol. 724. P. 122144. doi 10.1016/j.susc.2022.122144
28. Hammer B., Hansen L.B., Nørskov J.K. // *Phys. Rev. (B)*. 1999. Vol. 59. P. 7413. doi 10.1103/PhysRevB.59.7413
29. Nørskov J.K., Rossmeisl J., Logadottir A., Lindqvist L., Kitchin J.R., Bligaard T., Jónsson H. // *J. Phys. Chem. (B)*. 2004. Vol. 108. N 46. P. 17886. doi 10.1021/jp047349j

# DFT Modeling of the Oxygen Electroreduction Reaction on SiN<sub>3</sub>-Doped Carbon Nanotubes

A. V. Kuzmin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, 664033 Russia  
e-mail: kuzmin@lin.irk.ru*

Received July 26, 2024; revised August 20, 2024; accepted August 22, 2024

The thermodynamic features and mechanism of the electrocatalytic oxygen reduction reaction were studied using the revPBE0-D3(BJ)/Def2-TZVP method on the example of (6,6)-armchair carbon nanotube doped with a tricoordinated silicon atom and nitrogen atoms of pyridinic and graphitic nature. Irreversible oxidation of the silicon center as a result of the formation of stable oxygen-containing adsorbates was shown. It was found that Si-poisoned structures are capable of participating in the catalysis of the target reaction along two- and four-electron routes at high overpotentials. For a nanotube doped simultaneously with pyridinic and graphitic nitrogens the potential possibility of eliminating the silicon atom from the catalyst composition in the form of orthosilicic acid and the participation of a silicon-free nitrogen-doped framework in the oxygen electroreduction reaction, for which the stage of tautomerization of pyridin-2(1H)-one to pyridin-2-ol is the limiting step was shown.

**Keywords:** Si,N-doping, oxygen reduction reaction, carbon nanotubes, catalysts, quantum chemical calculations

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

# ОБРАЗОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПО РЕАКЦИИ БАЙЕРА–ВИЛЛИГЕРА ПРИ ОКИСЛЕНИИ КИСЛОРОДОМ ВОЗДУХА 1-ХЛОРГЕКСАДЕКАНА В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГИДРОКСИСТЕАРАТ КОБАЛЬТА–N-ГИДРОКСИФТАЛИМИД

© 2024 г. В. Н. Сапунов<sup>1</sup>, Ю. Л. Зотов<sup>2,\*</sup>, Т. Т. Нгуен<sup>2</sup>, Ю. В. Попов<sup>2</sup>, Е. В. Шишкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, 125047 Россия

<sup>2</sup> Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, 400005 Россия

\*e-mail: ylzotov@mail.ru

Поступило в редакцию 26 июня 2024 г.

После доработки 2 сентября 2024 г.

Принято к печати 5 сентября 2024 г.

Для получения многофункциональных добавок для переработки поливинилхлорида изучен процесс окисления 1-хлоргексадекана кислородом воздуха в присутствии каталитической системы гидроксистеарат кобальта–N-гидроксифталимид. Установлено, что протекающая реакция Байера–Виллигера с участием гидропероксидов приводит к высокому содержанию сложных эфиров в оксидате, что улучшает пластифицирующее действие получаемых добавок.

**Ключевые слова:** жидкофазное окисление моногалогеналканов, каталитические системы на основе N-гидроксифталимида и органических солей металлов переменной валентности, реакция Байера–Виллигера

**DOI:** 10.31857/S0044460X24050134, **EDN:** FJNPSS

Нами проведены систематические исследования процесса жидкофазного каталитического окисления 1-хлоргексадекана кислородом воздуха [1–3]. Процесс окисления 1-хлоргексадекана проводили при температуре 105°C, расходе воздуха 65 л/мин·кг субстрата, в присутствии каталитической системы гидроксистеарат кобальта(III) [St<sub>2</sub>Co(OH), St = C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>COO]–N-гидроксифталимид (9 мол% от загрузки сырья) при мольном соотношении St<sub>2</sub>Co(OH)–N-гидроксифталимид 1:6 [2] в течение 10 ч.

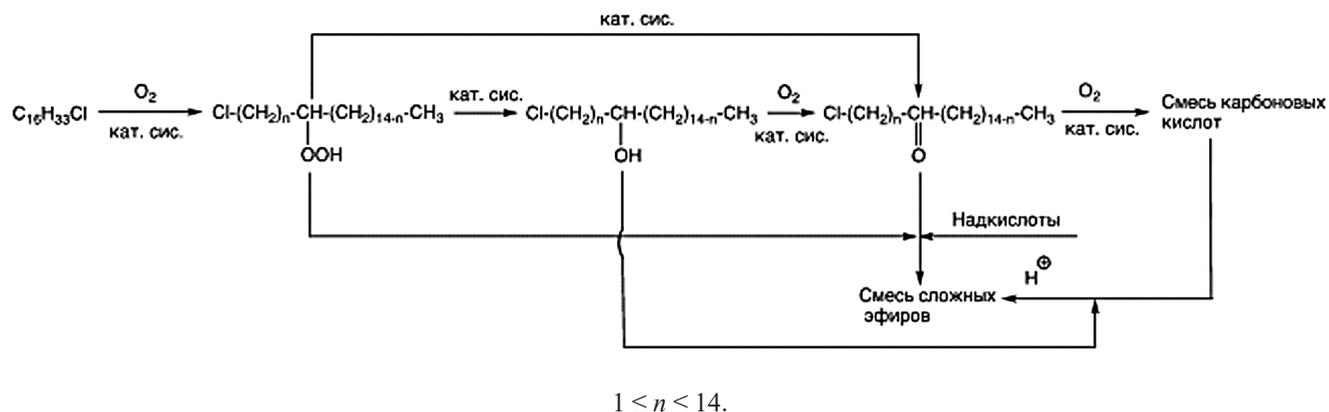
При этом в процессе жидкофазного окисления 1-хлоргексадекана кислородом воздуха наряду с образованием карбоновых кислот (кислотное число в оксидате за 10 часов КЧ = 42 мг КОН/г вещества)

в оксидате обнаружено значительно содержание сложных эфиров карбоновых кислот (эфирное число в оксидате за 10 ч составило 56 мг КОН/г вещества). Кислотное и эфирное число определяли по ГОСТу [4, 5].

Протекающие процессы при окислении 1-хлоргексадекана в присутствии каталитической системы St<sub>2</sub>Co(OH)–N-гидроксифталимид можно проиллюстрировать схемой 1.

Согласно приведенной схеме, образование сложных эфиров в условиях жидкофазного процесса окисления 1-хлоргексадекана кислородом воздуха в указанных условиях принципиально может быть результатом трех реакций: реакции этерификации

Схема 1.



между образующимися кислотами и спиртами, реакций взаимодействия образующихся кетонов с гидропероксидами или надкислотами (реакция Байера–Виллигера).

Ранее было показано, что реакция этерификации в процессе окисления хлоралканов протекает с очень малой константой скорости [1], поэтому вклад этерификации в образование сложных эфиров незначительный. Кроме того, надкислоты, как возможные реагенты для образования сложных эфиров из кетонов, образуются из альдегидов. Присутствие соли металла переменной валентности в каталитической системе  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$ –N-гидроксифталимид ускоряет стадию продолжения цепи [6, 7], и скорость образования альдегидов уменьшается [7]. Это снижает содержание альдегидов по мере окисления 1-хлоргексадекана. Следовательно, содержание надкислот (как первичного продукта окисления альдегидов) так же будет небольшим, и реакция кетона с надкислотой не будет доминировать при образовании сложных эфиров.

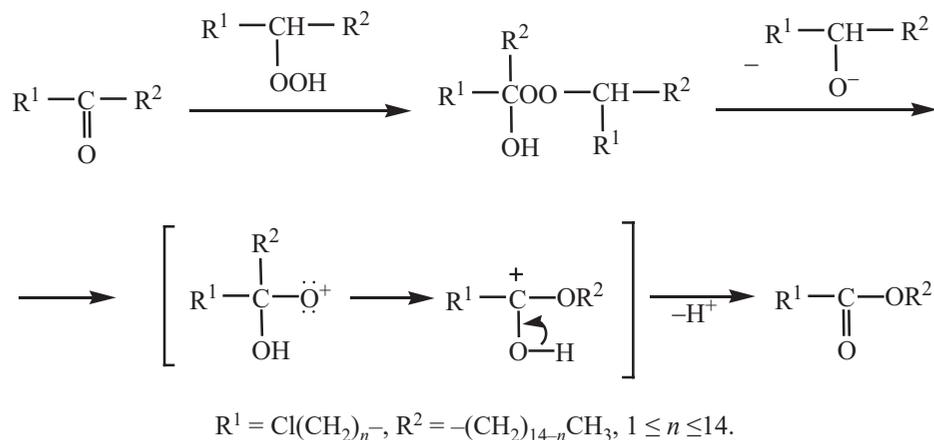
Таким образом, определяемое значительное количество сложных эфиров карбоновых кислот указывает на основную роль реакции кетона именно с гидропероксидом по Байеру–Виллигеру [8–12], который образуется на первой стадии окисления 1-хлоргексадекана. Причем, в зависимости от типа используемого катализатора  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$  или каталитической системы  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$ –N-гидроксифталимид, в указанных выше условиях наблюдается различное содержание вторичных гидропероксидов. Это, по нашему мнению, объясняется присутствием в соста-

ве каталитической системы N-гидроксифталимид. Известно, что N-гидроксифталимид эффективно катализирует реакцию окисления углеводородов с образованием гидропероксидов, и не оказывает существенного влияния на процесс распада гидропероксидов [13–15]. В случае применения в качестве катализатора  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$  содержание гидропероксидов составляет 0.15 мас% через 90 мин. За то же время при использовании каталитической системы  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$ –N-гидроксифталимид содержание гидропероксидов составило 0.5 мас%. Содержание гидропероксидов определяли иодометрическим методом [13].

При таком содержании гидропероксидов в оксидате определяется следующее содержание сложных эфиров: в присутствии только  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$  через 10 ч эфирное число составило 9.5 мг КОН/г вещества в оксидате, при окислении 1-хлоргексадекана в присутствии каталитической системы  $\text{St}_2\text{Co}(\text{OH})$ –N-гидроксифталимид 56 мг КОН/г вещества. Это свидетельствует о том, что образующиеся гидропероксиды непосредственно участвуют в реакции Байера–Виллигера по классической схеме 2.

Здесь следует отметить два очень важных аспекта. Высокое содержание сложных эфиров в получаемых оксидатах значительно улучшает физико-химические свойства готовых продуктов, которые разрабатываются нами для получения многофункциональных добавок для переработки поливинилхлорида [16, 17], усиливают их действие как пластификаторов поливинилхлорида. Установленный факт образования сложных эфиров из хлоралканов позволяет открыть

Схема 2.



новое направление их переработки за счет введения функциональной (сложноэфирной) группы.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сапунов Валентин Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-5436>

Зотов Юрий Львович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-0570>

Нгуен Тхань Тунг, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7386-8910>

Шишкин Евгений Вениаминович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2994-422X>

Попов Юрий Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5659-028X>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликт интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зотов Ю.Л., Бутакова Н.А., Попов Ю.В. Окисление промышленных хлорпарафинов кислородом воздуха. Волгоград: ВолгГТУ, 2014. 123 с.
2. Зотов Ю.Л., Лаико Д.А., Шишкин Е.В., Нгуен Т.Т. Пат. РФ 2768727 (2021).
3. Зотов Ю.Л., Шишкин Е.В., Нгуен Тхань Тунг, Шипаева Т.А. // Хим. пром. сегодня. 2023. № 2. С. 23. doi 10.53884/27132854\_2023\_2\_47
4. ГОСТ 22386-77. Кислоты и спирты жирные синтетические. Метод определения кислотного числа.

М.: Государственный комитет стандартов совета министров СССР, 1978. 10 с.

5. ГОСТ 26549-85. Спирты высшие жирные. Метод определения числа омыления и эфирного числа. М.: ИПК Издательство стандартов, 1986. 3с.
6. Эмануэль Н.М. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. М.: Наука, 1965. 362 с.
7. Скибида И.П. // Усп. хим. 1975. Т. 44. № 10. С. 1729; Skibida I.P. // Russ. Chem. Rev. 1975. Vol. 44. N 10. P. 789. doi 10.1070/RC1975v044n10ABEH002376
8. Ito K., Sakai S., Ishii I. // J. Chem. Soc. Japan Industr. 1965. Vol. 68. N 12. P. 2400. doi 10.1246/NIKKASHI1898.68.12\_2400
9. Uchida T., Katsuki T., Ito K., Akash S., Ishi A., Kuroda T. // Helv. Chim. Acta. 2002. Vol. 85. N 10. P. 3078. doi 10.1002/1522-2675(200210)85:10<3078::AID-HLCA3078>3.0.CO;2-1
10. Lopp M., Paju A., Kanger T., Pehk T. // Tetrahedron Lett. 1996. Vol. 37. N 42. P. 7583. doi 10.1016/s0040-4039(97)01102-7
11. Воронина С. Г. Дис. ... докт. хим. наук. Уфа, 2010. 318 с.
12. Yoshihiro M., Yoshiaki N., Sakae U. // Bull. Chem. Soc. Japan. 2002. Vol. 75. N 10. P. 2233. doi 10.1246/bcsj.75.2233
13. Курганова Е.А. Дис. ... докт. хим. наук. Волгоград, 2017. 334 с.
14. Ishii Y., Sakaguchi S. // Catal. Surveys Japan. 1999. Vol. 3. P. 27.
15. Shibamoto A., Sakaguchi S., Ishii Y. // Org. Proc. Res. Devel. 2000. N 4. P. 505. doi 10.1021/op000061h
16. Зотов Ю.Л., Попов Ю.В., Бутакова Н.А. // Пласт. массы. 2010. № 6. С. 33.
17. Зотов Ю.Л., Красильникова К.Ф., Попов Ю.В., Гора А.В., Бутакова Н.А., Таурова Н.Н. Пат. РФ 2323234 (2007).

# Formation of Esters by the Baeyer–Villiger Reaction During Oxidation of 1-Chlorohexadecane with Air Oxygen in the Presence of Cobalt Hydroxystearate–*N*-Hydroxyphthalimide Catalytic System

V. N. Sapunov<sup>1</sup>, Yu. L. Zotov<sup>2,\*</sup>, T. T. Nguyen<sup>2</sup>, Yu. V. Popov<sup>2</sup>, and E. V. Shishkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, 125047 Russia*

<sup>2</sup> *Volgograd State Technical University, Volgograd, 400005 Russia*

*\*e-mail: ylzotov@mail.ru*

Received June 26, 2024; revised September 2, 2024; accepted September 5, 2024

To obtain multifunctional additives for the processing of polyvinyl chloride, the process of oxidation of 1-chlorohexadecane with atmospheric oxygen in the presence of the catalytic system cobalt hydroxystearate–*N*-hydroxyphthalimide was studied. It was found that the ongoing Baeyer–Villiger reaction with the participation of hydroperoxides leads to a high content of esters in the oxidate, which improves the plasticizing effect of the resulting additives.

**Keywords:** liquid-phase oxidation of monohalogenated alkanes, catalytic systems based on *N*-hydroxyphthalimide and organic salts of transition metals, Baeyer–Villiger reaction