

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

# **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И АНАЛИЗА**

Екатеринбург  
Издательство АМБ  
2012

*Ответственные редакторы:*  
академик РАН О.Н. Чупахин,  
к.х.н. А.М. Дёмин

*Рецензенты:*

д.х.н. С.А. Рубцова, д.х.н. Д.Г. Ким, д.х.н. В.И. Филякова,  
д.х.н. Г.Л. Левит, к.х.н. Т.Г. Хонина, Г.В. к.х.н. Зырянов,  
к.х.н. О.В. Фёдорова, к.х.н. Р.И. Ишметова, к.х.н. Е.В. Суслова,  
к.х.н. Д.Л. Чижов, к.х.н. П.А. Слепухин, к.х.н. Е.В. Барташевич,  
к.х.н. Л.В. Салоутина, к.х.н. О.Г. Худина, к.х.н. Н.С. Болтачева,  
к.х.н. А.М. Дёмин, к.х.н. А.Ю. Вигоров, к.х.н. Е.Б. Горбунов

**Актуальные проблемы органического синтеза и анализа**  
А43 [Текст] / отв. ред.: акад. РАН О.Н. Чупахин, к.х.н. А.М. Дёмин. –  
Екатеринбург : УрО РАН ; Издательство АМБ, 2012. – 238, [2] с.

ISBN 978-5-8057-0832-0

В сборнике рассматриваются результаты исследований последних лет, выполненных молодыми учёными в рамках основных направлений научной деятельности Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уральского государственного лесотехнического университета, Уральского института ГПС МЧС, России Пермской государственной фармацевтической академии Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Свердловского областного медицинского колледжа, Южно-Уральского государственного университета. Статьи посвящены разработке новейших подходов в органическом синтезе, химии гетероциклов, разработке методов синтеза и изучению свойств перспективных нано- и органических материалов, а также вопросам физико-химических методов исследования органических соединений.

Для научных работников, аспирантов и студентов, специализирующихся в области органической химии.

УДК [547.057+543.544](082)

© Институт органического синтеза  
УрО РАН, 2012.  
© Оформление. Издательство АМБ,  
2012

ISBN 978-5-8057-0832-0

## ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

*В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, Г.Л. Русинов, Е.В. Вербицкий,  
Е.М. Чепракова, М.И. Кодесс, М.А. Ежикова, М.Г. Первова*

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990 г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

### КОМБИНАЦИЯ РЕАКЦИЙ $S_N^H$ И КРОСС-СОЧЕТАНИЯ КАК ЭФФЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА ДИ(ГЕТ)АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

Пиримидиновое кольцо входит в состав многих природных соединений, а синтетические пиримидины проявляют антибактериальную и противоопухолевую активность [1]. Кроме того, пиримидины, способные к координации с переходными металлами, используют для получения супрамолекулярных ансамблей [2]. Благодаря сильным электроноакцепторным свойствам, обусловленным  $\pi$ -электронодефицитным характером гетероциклической системы, пиримидины находят применение в технике в качестве полимерных электропроводящих материалов [3]. Синтез сопряженных молекул, содержащих пиримидиновый цикл в качестве ключевого фрагмента, представляет интерес для создания светодиодов [4].

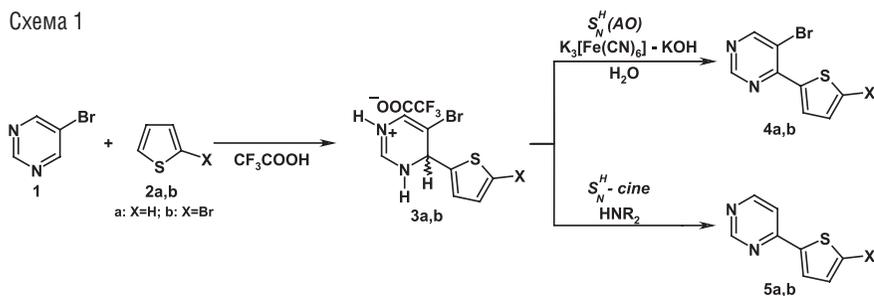
Для синтетической органической химии большое значение имеют реакции, приводящие к образованию углерод-углеродных связей. Одним из распространенных методов является использование палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания по Сузуки – Мияура, протекающих между арилгалогенидами и органическими борными кислотами [5]. Другой способ создания С-С и С-Х (где Х – гетероатом) связей в ароматических системах основан на нуклеофильном ароматическом замещении водорода [6]. Последний метод не ограничен использованием галогенозамещенных субстратов и применением

дорогостоящего катализатора, что является его несомненным преимуществом.

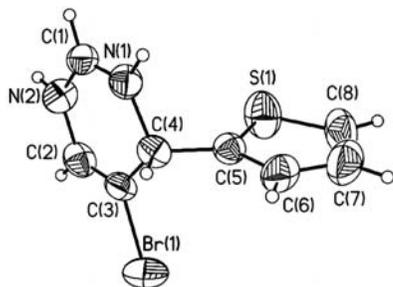
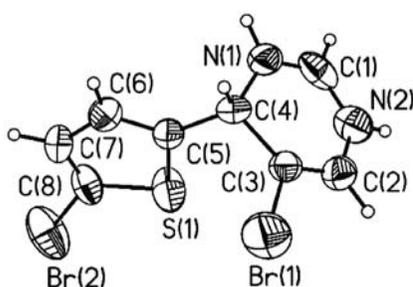
В данной работе показаны возможности модификации галогензамещенных пиримидинов путем комбинации реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода и кросс-сочетания по Сузуки.

Известно, что пириимидин, 5-метилпириимидин и их бензоаннелированные аналоги реагируют в присутствии трифторуксусной кислоты с рядом ароматических соединений, таких как фенолы, пирролы, индолы и тиофены, с образованием стабильных 4-арилзамещенных 3,4-дигидропириимидиниевых солей [7]. Нами показано, что 5-бромопириимидин (**1**) в аналогичных условиях также взаимодействует с тиофенами **2a** и **2b**. Соответствующие тиенилзамещенные дигидропириимидины **3a** и **3b** были выделены в виде белых кристаллических продуктов с высокими выходами (65–80%) (схема 1).

Схема 1



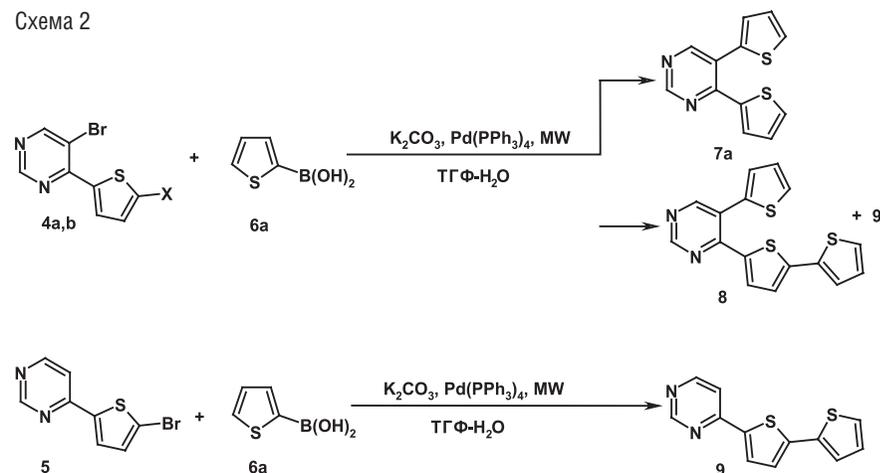
Структура тиенилзамещенных дигидропириимидинов **3a,b** была подтверждена данными РСА (рис. 1 и 2)


 Рис. 1. Структура соединения **3a** по данным РСА

 Рис. 2. Структура соединения **3b** по данным РСА

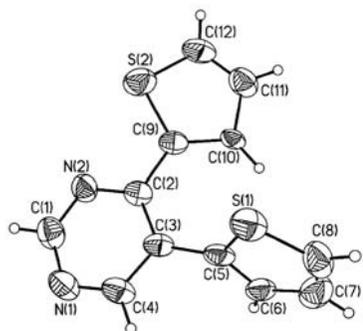
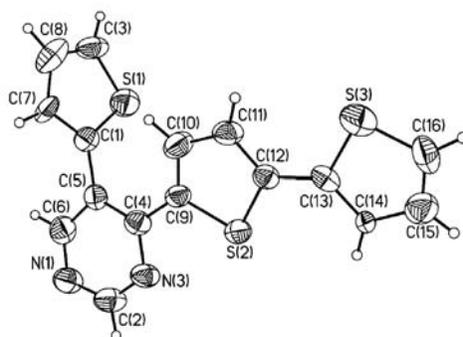
Дигидропириимидины **3a,b** являются промежуточными  $\sigma^\text{H}$ -аддуктами и далее могут быть трансформированы в  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -продукты **4** и **5**. Использование в качестве окислительной системы водного раствора  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot \text{KOH}$  позволяет получить продукты нуклеофильного ароматического замещения водорода **4a,b**. Реакция протекает по классическому двухстадийному механизму «присоединения-окисления»  $\text{S}_\text{N}^\text{H}(\text{AO})$ . Напротив, в присутствии вторичного амина (диэтиламина, пиперидина или морфолина) ароматизация соединений **3a,b** происходит через отщепление  $\text{HBr}$  с образованием 4-(тиен-2-ил) (**5a**) и 4-(5-бромотиен-2-ил)замещенного (**5b**) пириимидинов, как продуктов *кинe*-замещения водорода.

Соединения **4a,b** далее могут быть вовлечены в реакцию кросс-сочетания по Сузуки – Мияура с 2-тиенилборной кислотой (**6a**), промотируемой микроволновым излучением, в результате которой происходит образование 4,5-ди(тиен-2-ил)пириимидина (**7a**) и 4-([2,2']-бифиоенил-5-ил)-5-(тиен-2-ил)пириимидина (**8**) с хорошими выходами (60–70%) (схема 2).

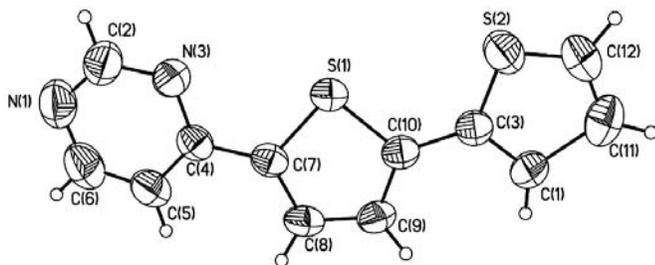
Схема 2



Структура соединений **7a** и **8** была подтверждена данными РСА (рис. 3 и 4).


 Рис. 3. Структура соединения **7a** по данным PCA

 Рис. 4. Структура соединения **8** по данным PCA

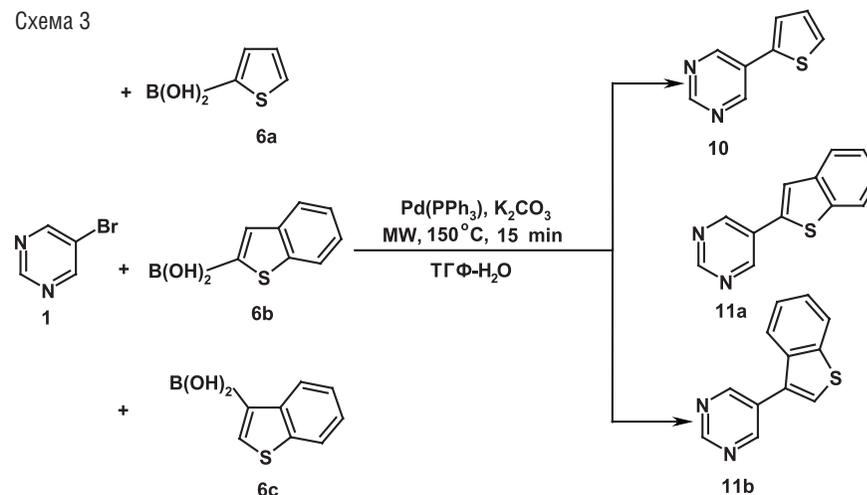
Показано, что реакция 5-бromo-4-(5-бромотиен-2-ил)пиридина (**4b**) с 2-тиенилборной кислотой (**6a**) идет с образованием побочного продукта (**9**), масса которого совпадает с массой соединения **7a**. Однако в спектрах ГЖХ-МС разница между временами удержания для пиков молекулярных ионов, соответствующих соединениям **7a** и **9**, составляет ~2 мин. Поэтому строение соединения (**9**) было подтверждено встречным синтезом 4-(5-бромотиен-2-ил)пиридина (**5b**) с 2-тиенилборной кислотой (**6a**) в тех же условиях. Кристаллическая структура 4([2,2']-битиен-5-ил)пиридина (**9**) подтверждена PCA (рис. 5).


 Рис. 5. Структура соединения **9** по данным PCA

4,5-Ди(гет)арилзамещенные пиридины могут быть получены также обратной последовательностью комбинации реакций  $S_N^H$  и кросс-сочетания. При взаимодействии 5-бромпиридина (**1**) с рядом ти-

енилборных кислот **6a–c** в соответствующих условиях с хорошими выходами (55–75%) были получены 5-(тиен-2-ил)пиридин (**10**), а также 5-(бензотиен-2-ил)- и 5-(бензотиенил-3-ил)пиридины (**11a,b**) (схема 3).

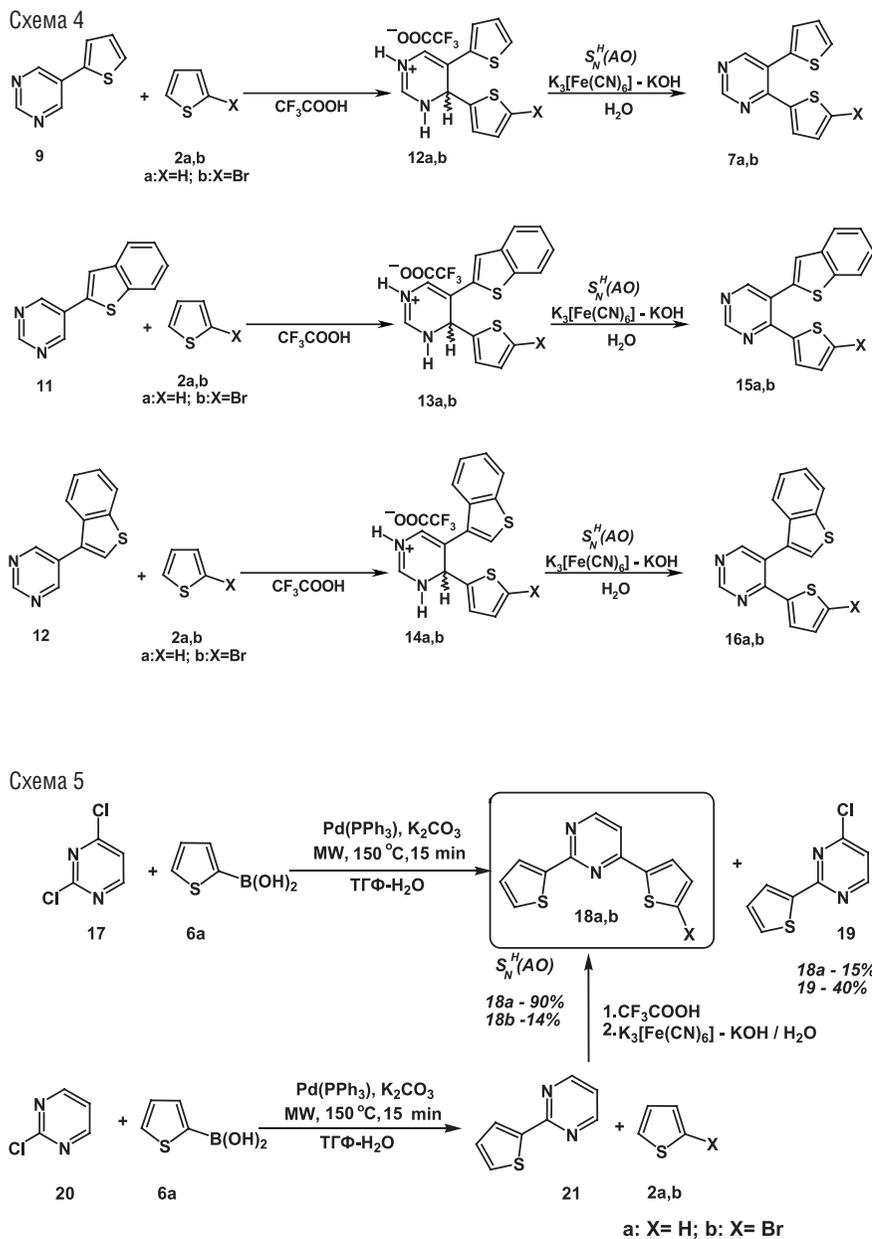
Схема 3



Реакционная способность полученных соединений **10**, **11a,b** была исследована в реакциях нуклеофильного ароматического замещения водорода. Присутствие 4-(5-бромотиен-2-ил)-5-(тиен-2-ил)-3,4-дигидропиридиния трифторацетата (**12b**) в реакционной смеси было доказано ЯМР  $^1H$ -спектром, в котором присутствовал сигнал  $sp^3$  гибридного H(4) при 6.13 м.д. Реакционные смеси, содержащие  $\sigma^H$ -аддукты, без дополнительной очистки окисляли в водном растворе  $K_3[Fe(CN)_6]$ -KOH. Образующиеся в результате 4,5-дителинилзамещенные пиридины **7a,b**, **15a,b** и **16a,b** были выделены с умеренными выходами 30–50% (схема 4).

С целью получения 2,4-дителиен-2-илзамещенных пиридинов **18a,b** была проведена реакция кросс-сочетания 2,4-дихлоропиридина (**17**) с 2-тиенилборной кислотой (**6a**). Однако по данным ГЖХ-МС реакционной смеси основным продуктом реакции является 2-тиенил-4-хлоропиридин (**19**), а соединение **18a** образуется с низким выходом (схема 5).

Напротив, комбинация реакций  $S_N^H$  и кросс-сочетания позволяет получить 2,4-дителиен-2-илпиридин **18a** с препаративным выходом 85%.

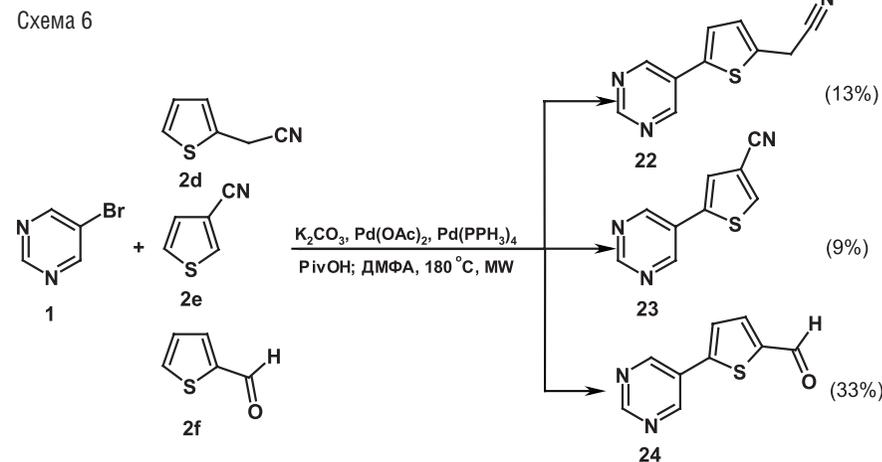


На первой стадии проведена реакция кросс-сочетания 2-хлоропиридина (**20**) с борной кислотой **6a**, что позволило получить нам продукт **21**, который в свою очередь легко вовлекается в реакцию ароматического нуклеофильного замещения водорода с тиофенами **2a,b** (схема 5).

Для расширения функциональных возможностей синтезируемых гетероциклических систем были исследованы возможности использования в реакциях нуклеофильного ароматического замещения в качестве  $\pi$ -электроноизбыточных гетероциклов 2-тиенилацетонитрила (**2d**), 3-тиенилкарбонитрила (**2e**) и 2-тиенилкарбальдегида (**2f**), но соответствующие продукты реакции по данным ГЖХ-МС образуются с низкими выходами (10–30%). Полученные результаты согласуются с представлениями о влиянии акцепторных заместителей на реакционную способность нуклеофилов в реакциях с электронодефицитными субстратами.

Наряду с классическими способами образования С-С связей, в последнее время значительное внимание получили прямые палладий-катализируемые реакции функционализации С-Н связей в условиях микроволнового излучения, в которых принимают участие бромзамещенные арилы или гетарилы и электроноизбыточные гетероциклы. Этот способ является удобной альтернативой более традиционным кросс-сочетаниям с использованием металлоорганических производных [9].

Однако прямое арилирование 5-бромпиридином (**1**) замещенных тиофенов **2e,f** также протекает с низким выходом желаемых продуктов реакции **22**, **23** и **24**, поэтому данная стратегия также оказалась не эффективной (схема 6).



Известно, что пирролы и индолы по сравнению с тиофенами проявляют большую реакционную способность по отношению к  $\pi$ -электронодефицитным гетероциклическим системам [10]. Кроме того, производные пиррола и индола входят в состав многих природных соединений и синтетических лекарственных препаратов, проявляя широкий спектр биологической активности [11, 12].

Установлено, что при взаимодействии пиррола (**25a**), *N*-метилпиррола (**25b**), а также индола (**29a**) и *N*-этилиндола (**29b**) с 5-бромопиримидином в трифторуксусной кислоте происходит образование многокомпонентных смесей (по данным ТСХ и ГЖХ-МС). Однако эти реакции удастся провести в метаноле с использованием эфирата трехфтористого бора ( $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ ) в качестве кислоты Льюиса с образованием стабильных  $\sigma^{\text{H}}$ -аддуктов – соответствующих 2-пирролил- **26a,b** и 3-индолилзамещенных **30a,b** дигидропиримидинов с хорошими выходами 55–95% (схема 7).

Структура дигидропиримидинов **26** и **30**, на примере тетрафторбората 5-бromo-4-(1-метил-1*H*-пирролл-2-ил)-3,4-дигидропиримидиния (**26b**), однозначно доказана на основе данных PCA (рис. 6).

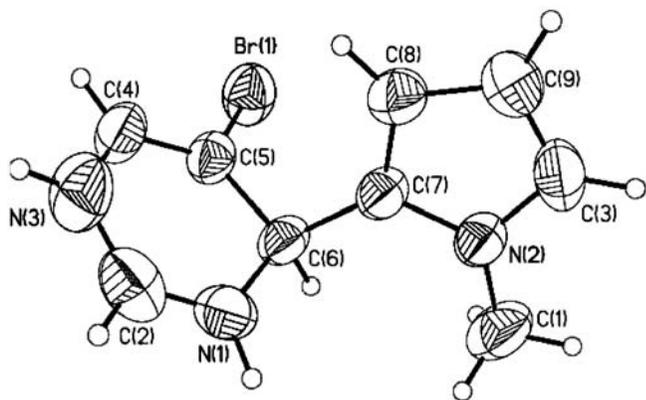
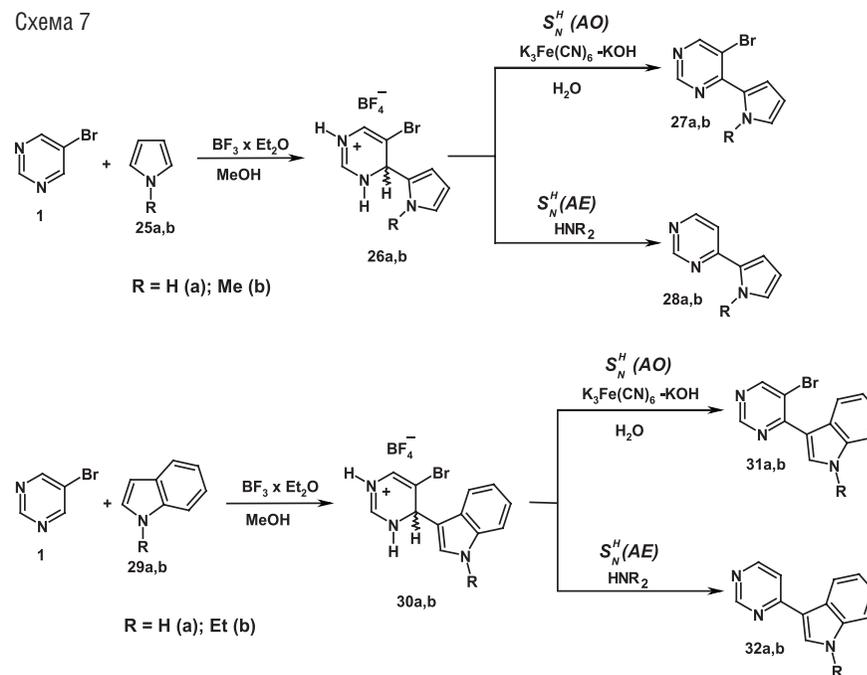


Рис. 6. Геометрия молекулы **26b** в кристалле

Полученные  $\sigma^{\text{H}}$ -аддукты **26a,b** и **30a,b** в водном растворе  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  в присутствии KOH окисляются до соответствующих  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -продуктов: 5-бromo-4-(1-*R*-1*H*-пирролл-2-ил)-пиримидинов (**27a,b**) и 3-(5-бromo-пиримидин-4-ил)-1-*R*-1*H*-индолов (**31a,b**). Продукты *кин*-замещения водорода: 4-(1-*R*-1*H*-пирролл-2-ил) замещенные пиримидины (**28a,b**)

и 1-*R*-3-(пиримидин-4-ил)-1*H*-индолы (**32a,b**), образуются из соответствующих дигидропиримидинов **26a,b** и **30a,b** в присутствии пиперидина с умеренными выходами (20–50%) (схема 7).

Схема 7



Структуры  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -продуктов **27** и **31**, на примере 5-бromo-4-(1*H*-пирролл-2-ил)-пиримидина **27a** и **31b** были однозначно доказаны на основе PCA (рис. 7 и 8).

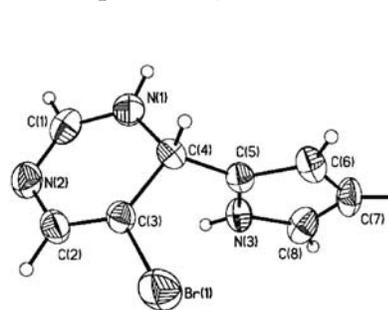


Рис. 7. Геометрия молекулы **27a** в кристалле

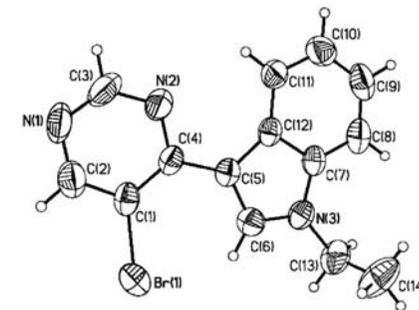
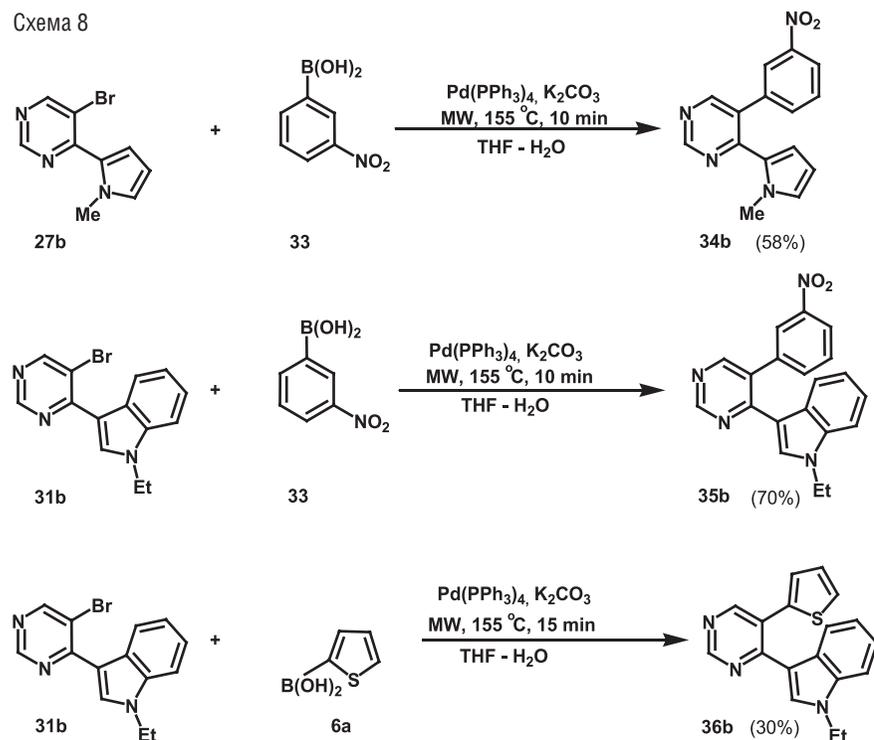


Рис. 8. Геометрия молекулы **31b** в кристалле

Далее бромосодержащие пиримидины **27** и **31** были вовлечены в реакции кросс-сочетания по Сузуки – Мияура с гет(арил)борными кислотами (**6a**) и (**33**). К сожалению, в случае реакций с соединениями **27a** и **31a** с 2-тиенилборной (**6a**) конверсия исходных соединений до целевых продуктов по данным ГЖХ-МС реакционных смесей не превышала 1–2%. В тоже время реакции **27b** и **31b** с 3-нитрофенилборной кислотой (**33**) и **31b** с 2-тиенилборной кислотой (**6a**) привели к образованию 4-(1-метил-1*H*-пиррол-2-ил)-5-(3-нитрофенил)-пиримидину (**34b**), 1-этил-3-[5-(3-нитрофенил)-пиримидин-4-ил]-1*H*-индолу (**35b**) и 1-этил-3-(5-тиенил-2-ил)-1*H*-индолу с хорошими выходами (**36b**) (схема 8).

Схема 8

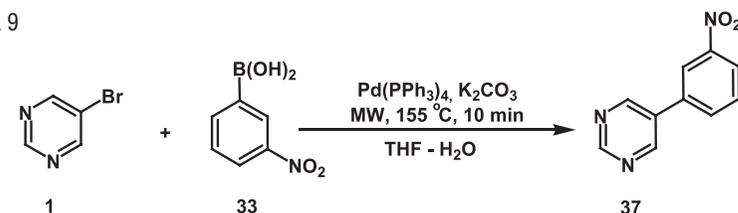


Однако 4-(пиррол-2-ил)- и 4-(индол-3-ил)-5-арилзамещенные пиримидины **34** и **35** можно получить также обратной последовательностью реакций  $S_N^H$  и кросс-сочетания. Для того чтобы оценить эффективность этого пути, был получен 5-(3-нитрофенил)-пиримидин

**(37)** и исследована его реакционная способность в реакциях с производными пиррола **25a,b** и индола **29a,b**.

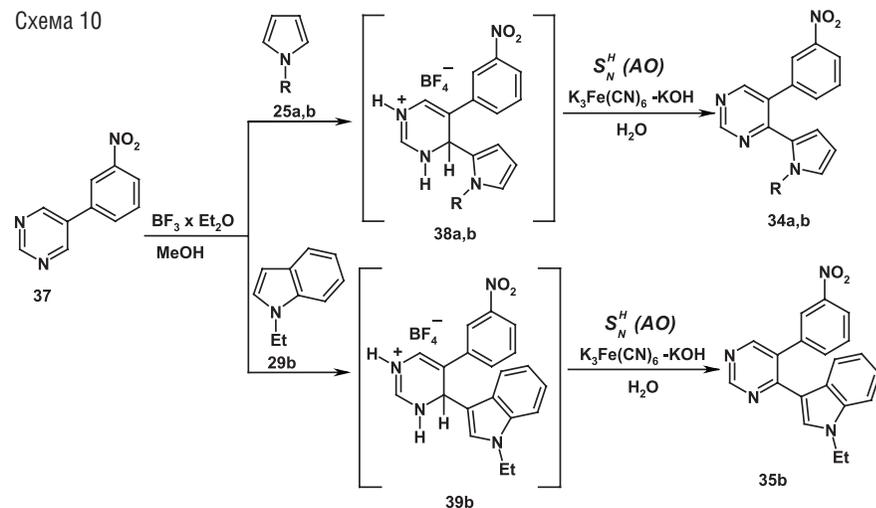
Соединение **37** было получено с выходом 82% в соответствии с аналогичной процедурой для промотируемой микроволновым излучением реакции кросс-сочетания (схема 9).

Схема 9



Нуклеофильное ароматическое замещение водорода в 5-(3-нитрофенил)-пиримидине (**37**) с пирролами **25a,b** и *N*-этилиндолами **29b** протекает по двухстадийному механизму «присоединение-отщепление» с образованием  $S_N^H$ -продуктов **34a,b** и **35b** (схема 10).

Схема 10



Для всех синтезированных в настоящей работе пирролилпиримидинов **26a**, **27a**, **28a** и **34a**, имеющих незамещенный атом азота пиррольного цикла, можно отметить интересную особенность спектров ЯМР  $^1H$ . NH-протоны дают в спектрах уширенный синглет, полуширина линии которого составляет от 20 до 50 Гц. Учитывая это обстоя-

ятельство, вряд ли можно было бы ожидать проявления в спектрах спин-спиновых взаимодействий между NH-протоном и СН-протонами пиррольного цикла, следовательно, ожидаемая мультиплетность сигналов СН-протонов – дублет дублетов за счет констант  ${}^3J_{\text{NH}}$  и  ${}^4J_{\text{NH}}$ . Однако в спектрах ЯМР  ${}^1\text{H}$  соединений **26a**, **27a**, **28a** и **34a** для всех сигналов пиррольных протонов проявляется дополнительное расщепление, обусловленное спин-спиновым взаимодействием с NH-протоном, что подтверждается экспериментом двойного резонанса  ${}^1\text{H}\{^1\text{H}\}$ , в котором наблюдается упрощение спектральной картины при подавлении сигнала NH (рис. 9). Измеренные значения КССВ оказались примерно одинаковыми:  ${}^4J_{\text{NH,H}(3')} \approx {}^4J_{\text{NH,H}(4')} \approx {}^3J_{\text{NH,H}(5')}$  и лежат в диапазоне 2.5–2.7 Гц.

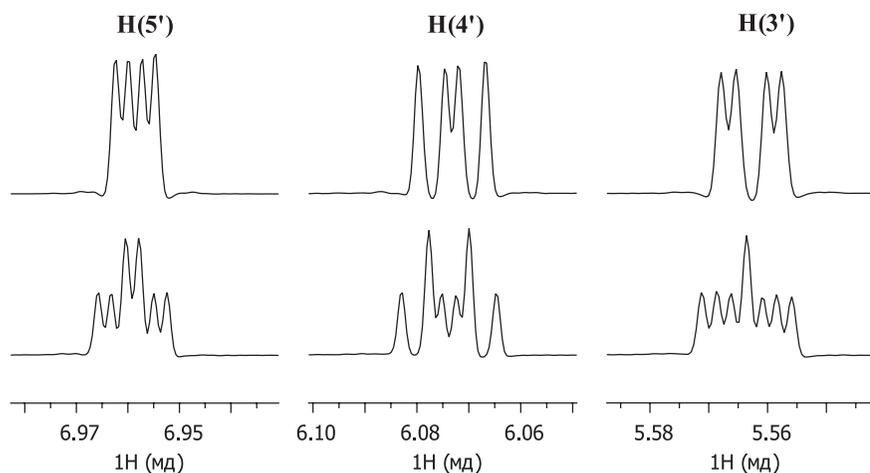
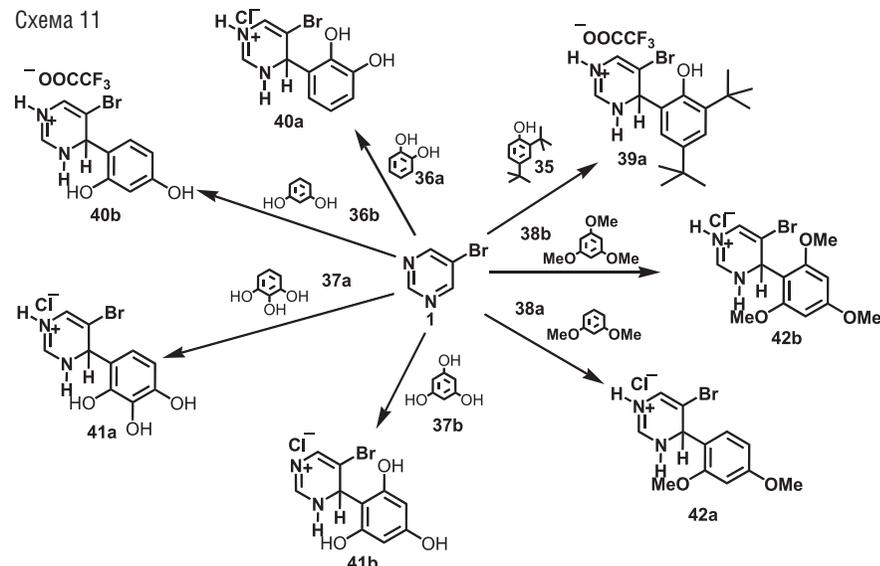


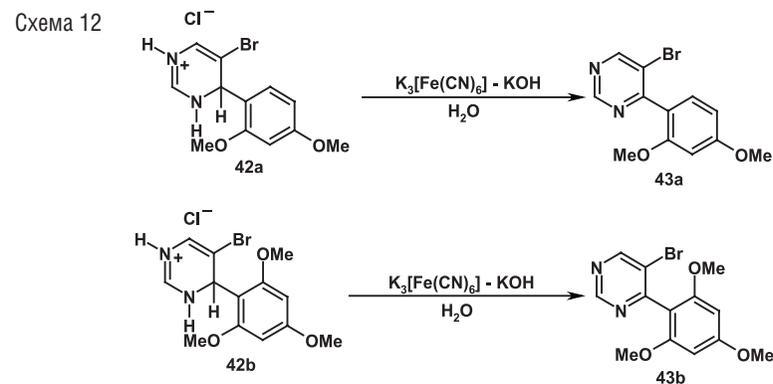
Рис. 9. Мультиплеты пиррольных протонов в спектре ЯМР  ${}^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) соединения **29a** – внизу; вверху – спектр двойного резонанса  ${}^1\text{H}\{^1\text{H}\}$  при подавлении сигнала NH-протона при  $\delta$  9.99 м.д.

Таким образом, комбинация реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода ( $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ ) и кросс-сочетания по Сузуки оказывается удобной стратегией синтеза также для моно- и дизамещенных пирролил- и индолилпиримидинов.

На следующем этапе работы в качестве  $\pi$ -электронодонорных ароматических систем были использованы фенолы и их эфиры.  $\sigma^{\text{H}}$ -Аддукты **40a**, **41a,b** и **42a,b** были выделены в твердом виде после обработки реакционных смесей соляной кислотой (схема 11).

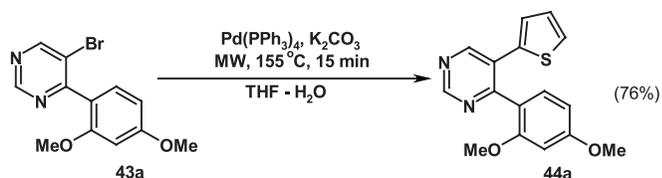


Для **42a,b** показана возможность окисления до соответствующих  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$ -продуктов **43a,b**, образующихся по механизму «присоединение-окисление» с умеренными выходами (схема 12).



Для 5-бromo-4-(1,3-диметилбензо-2-ил)пиримидина (**43a**) показана возможность вовлечения в реакции кросс-сочетания с образованием соответствующего 5-(2-тиенил)-4-(1,3-диметилбензо-2-ил)-пиримидина (**44a**) с хорошим выходом (схема 13).

Схема 13



Исследование комбинации  $S_N^H$ -реакций и кросс сочетания по Сузуки – Мияура с использованием других замещенных пиримидинов и  $\pi$ -электронодонорных циклических систем будет продолжено.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Показана возможность модификации 5-бромопиримидина с применением методологии нуклеофильного ароматического замещения водорода, причем образование  $S_N^H$ -продуктов возможно как по механизму «присоединение-окисление», так и по механизму кинезамещения.

2. Комбинация реакций  $S_N^H$ -реакций и кросс сочетания по Сузуки – Мияура является эффективной стратегией синтеза ди(гет)арилзамещенных пиримидинов.

3. Полученные с помощью данного метода продукты являются потенциально биологически активными веществами, а также могут обладать интересными фотофизическими свойствами.

*Работа выполнена при поддержке УрО РАН (гранты 12-П-3-1014, 12-Т-3-1025, 12-Т-3-1031 и 12-П-3-1030), Государственной программы поддержки ведущих научных школ РФ (грант НШ 5505.2012.3) и РФФИ (грант № 10-03-96078-р\_урал\_a).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brown D.* Pyrimidines and their benzo derivatives (in “Comprehensive Heterocyclic Chemistry I”, Eds. Katritzky A.R., Rees C.W.). Oxford: Pergamon Press, 1996. V. 3. Chapter 2.13. pp. 57–155.
2. (a) *Hanan G.S., Vilkmeyer D., Schubert U.S., Lehn J.-M., Baum G., Fenske D.* Coordination Arrays: tetranuclear cobalt (II) complexes with [2×2]-grid structure // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997. V. 36. P. 1842–1844; (b) *Bassani D.M., Lehn J.-M., Baum G., Fenske D.* Designed self-generation of an extended helical structure from an achiral polyheterocyclic strand // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997. V. 36.

P. 1845–1847; (c) *Semenov A., Spatz J.P., Moller M., Lehn J.-M., Sell B., Schubert D., Weidl C.H., Schubert U.S.* Controlled arrangement of supramolecular metal coordination arrays on surfaces // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999. V. 38. P. 2547–2550; (d) *Harriman A., Ziessel R.* Building photoactive molecular-scale wires // *Coord. Chem. Rev.*, 1998. V. 171. P. 331–339; (e) *Harriman A., Ziessel R.* Making photoactive molecular-scale wires // *Chem. Commun.*, 1996. P. 1707–1716.

3. (a) *Gompper R., Mair H.-J., Polborn K.* Synthesis of oligo(diazaphenyls). Tailor-made fluorescent heteroaromatics and pathways to nanostructures // *Synthesis*, 1997. V.6. P. 696–718; (b) *Kanbara T., Kushida T., Saito N., Kuwajima I., Kubota K., Yamamoto T.* Preparation and properties of highly electron-accepting poly(pyrimidine-2,5-diyl) // *Chem. Lett.*, 1992. V.21. P. 583–586.
4. *Wong K.-T., Hung T.-S., Lin Y., Wu C.-C., Lee G.-H., Peng S.-M., Chou C.H., Su Y.O.* Suzuki coupling approach for the synthesis of phenylene-pyrimidine alternating oligomers for blue light-emitting material // *Org. Lett.*, 2002. V. 4. P. 513–516.
5. (a) *Miyaura N., Suzuki A.* Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds // *Chem. Rev.*, 1995. V. 95. P. 2457–2483; (b) *Wu X.-F., Anbarasan P., Neumann H.* From noble metal to nobel prize: palladium-catalyzed coupling reactions as key methods in organic synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010. V. 49. P. 9047–9050; (c) *Bringmann G., Gunther C., Ochse M., Schupp O., Tasler S.* Biaryls in nature: a multi-faceted class of stereochemically, biosynthetically, and pharmacologically intriguing secondary metabolites // *Progress in the chemistry of organic natural products*. Herz, W., Falk, H., Kirby, G. W., Moore, R. E., Eds. New York: Springer, 2001. V. 82. 249 pp.; (d) *Diederich F., Stang P.J.* Metal-catalyzed cross-coupling reactions. Weinheim: Wiley-VCH, 1998. 882 pp.; (e) *Hall D.G.* Boronic acids: preparation and application in organic synthesis and medicine. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. 549 pp.; (f) *Hayes B. L.* Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light. Matthews: CEM Publishing, 2002. 295 pp.
6. (a) *Chupakhin O.N., Charushin V.N., van der Plas H.C.* Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen; San Diego, New York: Academic Press, 1994. 367 p.; (b) *Charushin V.N., Chupakhin O.N.* SNH methodology and new approaches to condensed heterocyclic systems //

- Pure and Appl. Chem., 2004. V. 76. P. 1621–1631; (c) *Charushin V.N., Chupakhin O.N.* Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions // *Mendeleev Commun.*, 2007. V. 17. P. 249–254; (d) *Makosza M., Wojciechowski K.* Nucleophilic substitution of hydrogen in heterocyclic chemistry // *Chem. Rev.*, 2004. V. 104. P. 2631–2666; (e) *Makosza M.* Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value // *Chem. Soc. Rev.*, 2010. V. 39. P. 2855–2868.
7. (a) *Girke W.P.K.* Darstellung und eigenschaften 4-arylsubstituierter 3,4-dihydropyrimidin-derivate // *Chem. Ber.*, 1979. V. 112. P. 1–15; (b) *Girke W.P.K.* Darstellung und eigenschaften 4-arylsubstituierter 3,4-dihydrochiunazolin-derivate // *Chem. Ber.*, 1979. V. 112. P. 1348–1358.
  8. *Verbitskiy E.V., Cheprakova E.M., Slepukhin P.A., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Pervova M.G., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N.* Combination of the SuzukiMiyaura cross-coupling and nucleophilic aromatic substitution of hydrogen (SNH) reactions as a versatile route to Pyrimidines bearing thiophene fragments // *Tetrahedron*, 2012. doi:10.1016/j.tet.2012.04.095.
  9. *Baghbanzadeh M., Pilger C., Kappe C.O.* Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds: Improved Conditions Utilizing Controlled Microwave Heating. // *J. Org. Chem.*, 2011. V. 76. N 19. P. 8138–8142.
  10. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. Пер. с англ. М.: Мир, 1996. 464 с.
  11. *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ. М: Химия, 2001. 192 с.
  12. *Sundberg R.J.* Pyrroles and their benzo derivatives: (iii) Synthesis and Applications (in “Comprehensive Heterocyclic Chemistry I”, Eds. A.R. Katritzky, C.W. Rees). Oxford: Pergamon Press, 1996. V. 4. Chapter 3.06. pp. 313–376.

А.Ю. Вигоров, И.А. Низова, А.М. Дёмин, В.П. Краснов

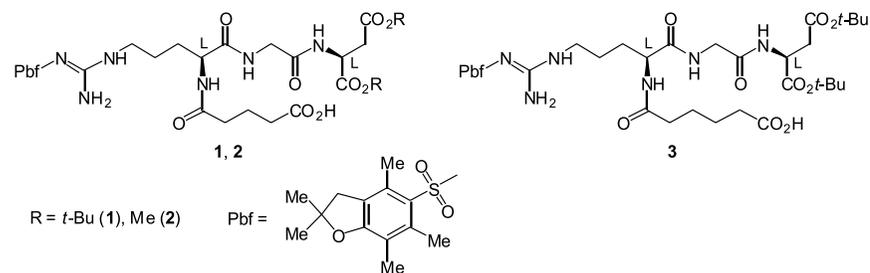
ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ RGD-ПЕПТИДА

В настоящее время линейные и циклические пептиды, относящиеся к классу RGD-пептидов (содержащих в своей структуре последовательность аминокислот L-Arg-Gly-L-Asp) [1, 2], используются для проектирования новых визуализирующих агентов [3–6], систем фармацевтической доставки лекарственных средств и генов [7–9], применяемых в онкологии (в том числе в фотодинамической [10, 11] и бор-нейтронозахватной терапии [12]), для лечения сосудистых [13], воспалительных и нейродегенеративных заболеваний [14], а также для регенерации тканей, в том числе костной и хрящевой [15–17].

Возможность использования данных соединений появилась после того, как было открыто специфическое взаимодействие RGD-содержащих пептидов с интегринами – рецепторами на поверхности клеток, участвующих в процессах клеточной адгезии [18]. Известно, что интегрины определённых классов (например,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ) вовлечены исключительно в процессы метастазирования опухолей и ангиогенеза, на поверхности нормальных клеток они не обнаружены [19]. О росте опухоли и некоторых других заболеваниях можно судить по экспрессии вышеуказанных типов интегринов в тканях сосудистых новообразований.

Целью настоящего исследования была разработка методов синтеза защищённых пептидов  $N^{\text{о}}\text{-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(OMe)}_2$  и  $N^{\text{о}}\text{-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(Ot-Bu)}_2$ , содержащих в качестве фрагментов-линкеров остатки глутаровой (**1**, **2**) и адипиновой (**3**) кислот (рис. 1). Блокирование функциональных групп пептида осуществлялось таким образом, чтобы обеспечить возможность его связывания с другими биомолекулами или наночастицами с использованием исключительно  $\alpha$ -аминогруппы фрагмента аргинина или присоединенного к ней линкера и оставить незатронутыми остальные функциональные группы. Это необходимо для сохранения специфичности пептида в отношении поверхностных рецепторов (например, интегринов  $\alpha_v\beta_3$ ) раковых клеток, с которыми могли бы связываться производные RGD-пептида.



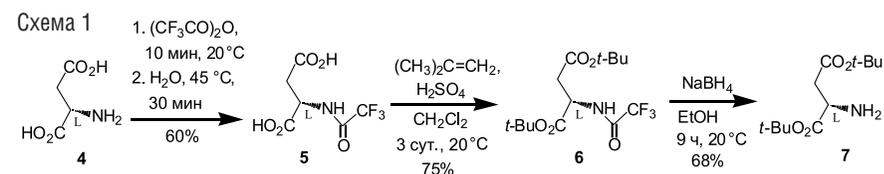
Несмотря на то что как сам RGD-пептид (L-аргинил-глицил-L-аспарагиновая кислота), так и некоторые его производные являются коммерчески доступными соединениями, их высокая стоимость и отсутствие подходящим образом защищённых производных делают актуальным разработку препаративного метода синтеза защищённых RGD-пептидов, пригодных для образования конъюгатов с наночастицами.

В настоящее время пептиды из семейства RGD обычно получают при использовании методов твёрдофазного синтеза [20–22]. Методам получения данных соединений в растворах уделено меньше внимания [23–26].

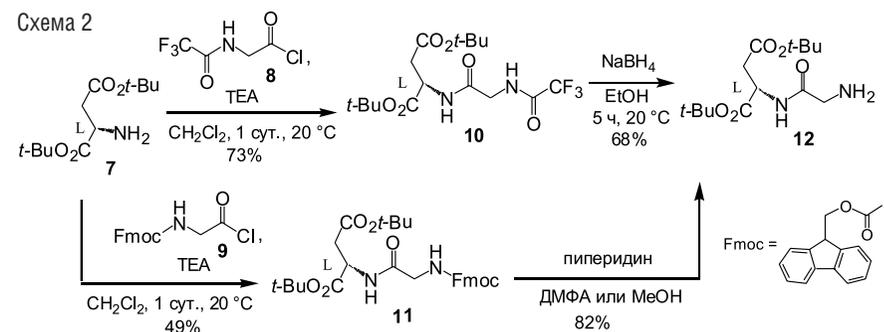
Нами использован вариант пептидного синтеза в растворе. Защитные группы выбраны таким образом, чтобы осуществить избирательное их удаление в процессе наращивания пептидной цепи; связывание пептида с поверхностью наночастицы определённым образом (с использованием  $\alpha$ -аминогруппы фрагмента аргинина); удаление в мягких условиях всех защитных групп пептида, связанного с наночастицей. Были разработаны две схемы синтеза защищённых производных RGD-пептида, основанные на использовании различных C-защищённых производных L-аспарагиновой кислоты – ди-*трет*-бутилового и диметилового эфиров L-аспарагиновой кислоты.

Ди-*трет*-бутиловый эфир L-аспарагиновой кислоты (**7**), получали по трехстадийной методике (схема 1). Обработкой L-аспарагиновой кислоты (**4**) ангидридом трифторуксусной кислоты в отсутствие растворителя синтезировали *N*-трифторацетил-L-аспарагиновую кислоту (**5**), которую превращали в соответствующий ди-*трет*-бутиловый

эфир **6** (НФ ВЭЖХ<sup>1</sup>:  $\tau_R$  2.8 мин; гексан-*i*PrOH, 40 : 1) действием изобутилена в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии каталитического количества  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Удаление защитной трифторацетильной группы соединения **6** с образованием ди-*трет*-бутилового эфира **7** (НФ ВЭЖХ:  $\tau_R$  10.6 мин; гексан-*i*PrOH, 40 : 1) осуществляли действием  $\text{NaBH}_4$  в этаноле по методу [27].



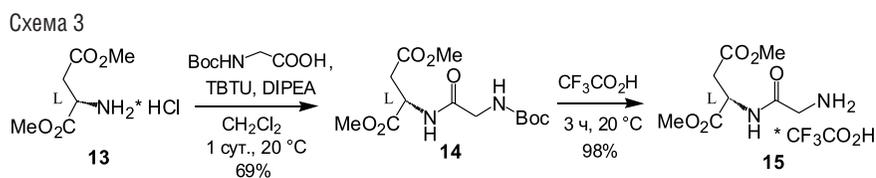
Путём взаимодействия хлорангидрида *N*-трифторацетилглицина (**8**) или хлорангидрида *N*-флуоренилметоксикарбонилглицина (**9**) с эфиром **7** и последующим деблокированием аминогруппы защищённых дипептидов **10**, **11** (НФ ВЭЖХ **10**:  $\tau_R$  9.8 мин; гексан-*i*PrOH, 40 : 1. НФ ВЭЖХ **11**:  $\tau_R$  4.4 мин; гексан-*i*PrOH, 10 : 1) получали ди-*трет*-бутиловый эфир *N*-глицил-L-аспарагиновой кислоты (**12**, НФ ВЭЖХ:  $\tau_R$  7.4 мин; гексан-*i*PrOH, 10 : 1) (схема 2).



Вторая схема синтеза производных RGD-пептида предполагала использование в качестве исходного соединения доступного гидро-

<sup>1</sup> Анализ методом нормально-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (НФ ВЭЖХ) выполнен на хроматографе Knauer Smartline-1000 с колонкой 250×4,6 мм, заполненной сорбентом ReproSil 100 Si, 5 мкм («Элсико», Россия), скорость элюирования 1.0 мл·мин<sup>-1</sup>. Детектирование при длинах волн 210, 220 и 230 нм.

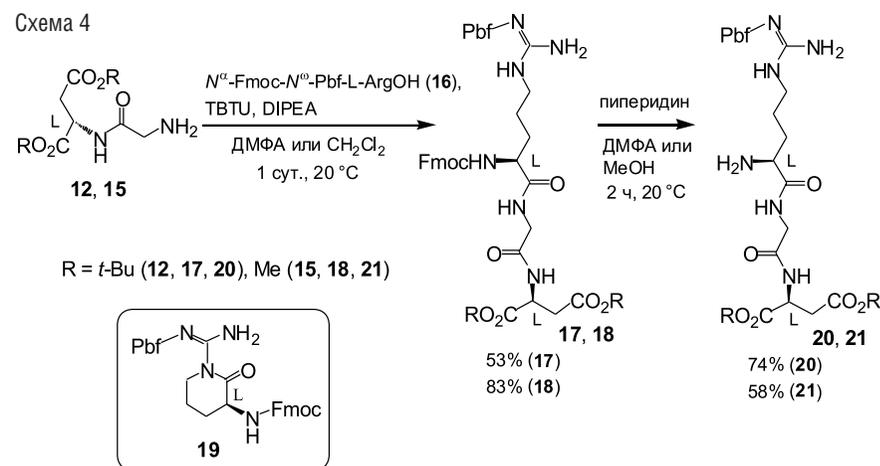
хлорида диметилового эфира L-аспарагиновой кислоты (**13**). При конденсации соединения **13** с *N*-трет-бутилоксикарбонилглицином с помощью *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) или тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (TBTU) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) образовывался дипептид **14** (НФ ВЭЖХ:  $\tau_R$  14.6 мин; гексан-*i*PrOH, 10 : 1), а после деблокирования аминогруппы – трифторацетат диметилового эфира *N*-глицил-L-аспарагиновой кислоты (**15**) (схема 3).



Путём конденсации дипептидов **12** и **15** с *N*<sup>α</sup>-Fmoc-*N*<sup>ω</sup>-Pbf-L-ArgOH (**16**) синтезированы трипептиды *N*<sup>α</sup>-Fmoc-*N*<sup>ω</sup>-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(*Or*-Bu)<sub>2</sub> (**17**, ОФ ВЭЖХ<sup>1</sup>:  $\tau_R$  10.2 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2) и *N*<sup>α</sup>-Fmoc-*N*<sup>ω</sup>-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(OMe)<sub>2</sub> (**18**, ОФ ВЭЖХ:  $\tau_R$  7.9 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 7 : 3), соответственно (схема 4). Нами установлено, что помимо целевого трипептида **17** в реакционной смеси содержался также продукт дегидратации кислоты **16** – лактам **19** (ОФ ВЭЖХ:  $\tau_R$  11.1 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2) [20]. Количество побочного продукта **19** существенно зависело от вида конденсирующего агента: DCC, гексафторфосфата *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (HBTU) или TBTU. Применение ураниевых солей [28] в качестве конденсирующих агентов уменьшало количество побочного продукта **19** по сравнению с использованием DCC.

Соединения **17–19** выделяли методом флеш-хроматографии и охарактеризовывали рядом физико-химических методов (ЯМР <sup>1</sup>H, LC-MS, ВЭЖХ). Строение лактама **19** подтверждали его синтезом из кислоты **16** под действием DCC в ДМФА в присутствии триэтиламина и 1-оксibenзотриазола.

<sup>1</sup> Анализ методом обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) выполнен на хроматографе Agilent 1100 (колонка Phenomenex Luna C-18, 250×4.6 мм, 5 мкм), скорость элюирования 0.8 мл·мин<sup>-1</sup>. Детектирование при длинах волн 210, 220 и 230 нм.

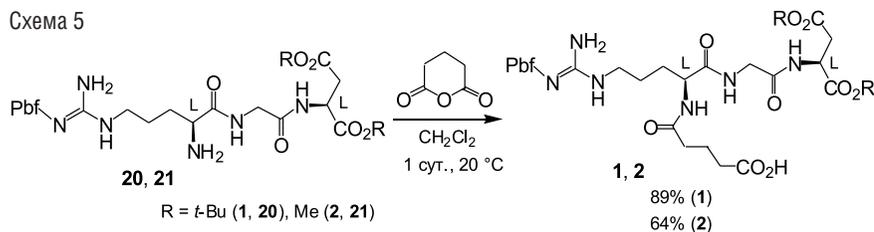


Трипептид **17** существовал в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре в виде двух конформеров в соотношении 70 : 30 (по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H), при 100 °С в спектре ЯМР <sup>1</sup>H наблюдался один набор сигналов.

Селективное удаление защитной Fmoc-группы трипептида **17** гладко происходило под действием пиперидина в ДМФА по стандартной методике [29, 30]. В случае трипептида **18** в этих условиях протекали побочные реакции, и деблокирование осуществляли действием пиперидина в метаноле (схема 4).

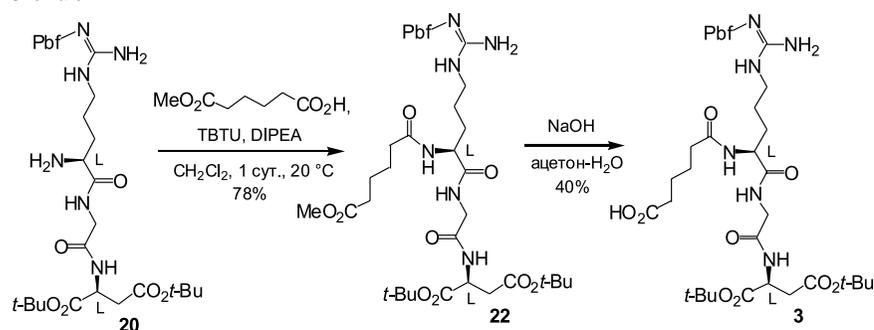
Поскольку α-аминогруппа L-аргинина в защищённых трипептидах **20** и **21** (ОФ ВЭЖХ **20**:  $\tau_R$  8.0 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2. ОФ ВЭЖХ **21**:  $\tau_R$  2.4 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2) могла оказаться пространственно затруднённой для конденсации с другими биомолекулами и наночастицами, нами было осуществлено введение линкера путём взаимодействия трипептидов **20** и **21** с глутаровым ангидридом и, в случае соединения **20**, с монометилловым эфиром адипиновой кислоты. Установлено, что реакция соединений **20** и **21** с глутаровым ангидридом гладко протекала при молярном соотношении реагентов 1 : 1 при комнатной температуре с образованием соединений **1** и **2** соответственно (ОФ ВЭЖХ **1**:  $\tau_R$  3.1 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2. ОФ ВЭЖХ **2**:  $\tau_R$  4.3 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 7 : 3) (схема 5). Взаимодействие трипептида **20** с монометилловым эфиром адипиновой кислоты в присутствии HBTU или TBTU приводило к образованию соединения **22** (ОФ ВЭЖХ:

Схема 5



$\tau_R$  5.6 мин; MeCN–H<sub>2</sub>O, 8 : 2) (схема 6), действие на которое NaOH в системе ацетон – вода давало соответствующую кислоту **3** с невысоким выходом (40%). Строение полученных пептидов подтверждалось данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии. Индивидуальность соединений доказывали методом ВЭЖХ.

Схема 6



Таким образом, в данной работе разработан метод синтеза производных пептидов *N*<sup>ω</sup>-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(OMe)<sub>2</sub> и *N*<sup>ω</sup>-Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(O*t*-Bu)<sub>2</sub>, содержащих линкеры – остатки плутаровой (**1**, **2**) или адипиновой (**3**) кислот, позволяющие проводить конденсацию с другими биомолекулами или наночастицами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (проекты 12-П-234-2003, 12-П-3-1030) и Министерства промышленности и науки Свердловской области, грантов РФФИ Урал №10-03-96003-р\_урал\_a, № 12-03-31614, № 12-03-33029, а также в рамках Государственной программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ 5505.2012.3).*

*Авторы выражают признательность к.х.н. И.Н. Ганебных за регистрацию масс-спектров, к.х.н. А.А. Тумашову и н.с. Л.Ш. Садретдиновой за исследования методом ВЭЖХ, а также группе к.х.н. М.И. Кодесса за регистрацию спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Colombo M., Bianchi A. Click Chemistry for the Synthesis of RGD-Containing Integrin Ligands // *Molecules*, 2010. V. 15. P. 178–197.
2. Bellis S.L. Advantages of RGD peptides for directing cell association with biomaterials // *Biomaterials*, 2011, V. 32. P. 4205–4210.
3. Selvaraj R., Liu S., Hassink M., et al. Tetrazine-trans-cyclooctene ligation for the rapid construction of integrin  $\alpha_v\beta_3$  targeted PET tracer based on a cyclic RGD peptide // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011. V. 21. P. 5011–5014.
4. Huo T., Du X., Zhang S., et al. Gd-EDDA/HYNIC-RGD as an MR molecular probe imaging integrin  $\alpha_v\beta_3$  receptor-expressed tumor–MR molecular imaging of angiogenesis // *Eur. J. Radiol.*, 2010. V. 73. P. 420–427.
5. Wei L., Ye Y., Wadas T.J., et al. <sup>64</sup>Cu-Labeled CB-TE2A and diamsar-conjugated RGD peptide analogs for targeting angiogenesis: comparison of their biological activity // *Nucl. Med. Biol.*, 2009. V. 36. P. 277–285.
6. Lee D.-E., Hong Y.-D., Choi K.-H., et al. Preparation and evaluation of <sup>99m</sup>Tc-labeled cyclic arginine–glycine–aspartate (RGD) peptide for integrin targeting // *Appl. Radiation and Isotopes*, 2010. V. 68. P. 1896–1902.
7. Kim J., Nam H.Y., Kim T.-i., et al. Active targeting of RGD-conjugated bioreducible polymer for delivery of oncolytic adenovirus expressing shRNA against IL-8 mRNA // *Biomaterials*, 2011. V. 32. P. 5158–5166.
8. Pozzo A.D., Ni M.-H., Esposito E., et al. Novel tumor-targeted RGD peptide–camptothecin conjugates: Synthesis and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem.*, 2010. V. 18. P. 64–72.
9. Danhier F., Vroman B., Lecouturier N., et al. Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with Paclitaxel // *J. Controlled Release*, 2009. V. 140. P. 166–173.

10. Frochot C., Di Stasio B., Vanderesse R., et al. Interest of RGD-containing linear or cyclic peptide targeted tetraphenylchlorin as novel photosensitizers for selective photodynamic activity // *Bioorg. Chem.*, 2007. V. 35. P. 205–220.
11. Boisbrun M., Vanderesse R., Engrand P., et al. Design and photophysical properties of new RGD targeted tetraphenylchlorins and porphyrins // *Tetrahedron*, 2008. V. 64. P. 3494–3504.
12. Kimura S., Masunaga S.-i., Harada T., et al. Synthesis and evaluation of cyclic RGD-boron cluster conjugates to develop tumor-selective boron carriers for boron neutron capture therapy // *Bioorg. Med. Chem.*, 2011. V. 19. P. 1721–1728.
13. Li N., Kang G., Gui L., et al. Novel Cu(II)-RGD-octapeptides: Synthesis, coordination mode, in vitro anti-platelet aggregation/in vivo anti-thrombotic evaluation and correlation of sequence with nanostructure // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2011. V. 7. P. 403–409.
14. Rafiuddin A.M., Jayakumar R. Peripheral nerve regeneration in RGD peptide incorporated collagen tubes // *Brain Research*, 2003. V. 993. P. 208–216.
15. Huang Y., Luo Q., Li X., et al. Fabrication and in vitro evaluation of the collagen/hyaluronic acid PEM coating crosslinked with functionalized RGD peptide on titanium // *Acta Biomaterialia*, 2012. V. 8. P. 866–877.
16. Re'em T., Tsur-Gang O., Cohen S. The effect of immobilized RGD peptide in macroporous alginate scaffolds on TGF $\beta$ 1-induced chondrogenesis of human mesenchymal stem cells // *Biomaterials*, 2010. V. 31. P. 6746–6755.
17. Zhang Z., Lai Y., Yu L., et al. Effects of immobilizing sites of RGD peptides in amphiphilic block copolymers on efficacy of cell adhesion // *Biomaterials*, 2010. V. 31. P. 7873–7882.
18. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins // *Science*, 1987. V. 238, No. 4826. P. 491–497.
19. Silva R., D'Amico G., Hodivala-Dilke K.M., et al. Integrins: The keys to unlocking angiogenesis. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008. V. 28. P. 1703–1713.
20. Yamada K., Nagashima I., Hachisu M., et al. Efficient solid-phase synthesis of cyclic RGD peptides under controlled microwave heating // *Tetrahedron Lett.*, 2012. V. 53. P. 1066–1070.

21. Salvati M., Cordero F.M., Pisaneschi F., et al. Synthesis, SAR and in vitro evaluation of new cyclic Arg-Gly-Asp pseudopentapeptides containing a s-cis peptide bond as integrin  $\alpha_v\beta_3$  and  $\alpha_v\beta_5$  ligands // *Bioorg. Med. Chem.*, 2008. V. 16. P. 4262–4271.
22. Nefzi A., Fenwick J.E. N-terminus 4-chloromethyl thiazole peptide as a macrocyclization tool in the synthesis of cyclic peptides: application to the synthesis of conformationally constrained RGD-containing integrin ligands // *Tetrahedron Lett.*, 2012. V. 52. P. 817–819.
23. Welsh D.J., Smith D.K. Comparing dendritic and self-assembly strategies to multivalency RGD peptide-integrin interactions // *Org. Biomol. Chem.*, 2011. V. 9. P. 4795–4801.
24. Abo-Ghalia M., Abd El-Rahman S., El-Kafrawy A., et al. Optimized conventional synthesis of “RGD” and “RGDS” peptides and their sarcosine mimics as integrin GP IIb/IIIa antagonists // *Amino Acids*, 2003. V. 24. P. 405–411.
25. Добрынина А.В., Цыкунова М.А., Себякин Ю.Л. Дизайн и синтез гидрофобных производных RGD-пептидов // *Вестник МИТХТ*, 2010. Т. 5, № 1. С. 98–103.
26. Окороchenков С.А., Быстрова Е.А., Павлова Е.М. и др. Синтез и биологические свойства конъюгатов гемина с незащищенными пептидами // *Вестник МИТХТ*, 2010. Т. 5, № 5. С. 71–81.
27. Weygand F., Frauendrfer E. N-Trifluoracetyl-aminosäuren, XXI. Reduktive Entfernung des N-Trifluoracetyl- und N-Trichloracetyl-restes durch Natriumborhydrid mit Anwendungen in der Peptidchemie // *Chem. Ber.*, 1970. Bd. 103. S. 2437–2449.
28. Valeur E., Bradley M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents // *Chem. Soc. Rev.*, 2009. V. 38. P. 606–631.
29. Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, ed. by Chan W.C., White P.D. Oxford University Press, 2000. P. 351.
30. Carpino L.A. The 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl Family of Base-Sensitive Amino-Protecting Groups // *Acc. Chem. Res.*, 1987. V. 20. P. 401–407.

*И.В. Фефилова, А.А. Ботева, М.Ю. Разумова, Г.Н. Пестов,  
А.И. Андреев, В.П. Котегов, О.П. Красных*

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2

## СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ХИНОЛОНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТОЛЕРАНТНОСТЬ К УГЛЕВОДНОЙ НАГРУЗКЕ

В настоящее время сахарный диабет второго типа представляет собой одну из основных проблем системы здравоохранения. В развивающихся странах распространение данного заболевания начало носить эпидемический характер, а в развитых странах диабет является четвертой или пятой причиной, ведущей к смерти. В 2011 году число заболевших составляло 366 миллионов человек, а к 2030 году, по прогнозам Международной федерации диабета, этот показатель достигнет 552 миллионов [1].

Несмотря на множество существующих антидиабетических препаратов, в настоящее время нет ни одного, способного надежно и длительно контролировать уровень глюкозы в крови у большинства пациентов.

Антибактериальные препараты группы фторхинолонов используются в медицинской практике около 50 лет [2]. За эти годы были обнаружены и другие виды активности производных 4-хинолонов: противоопухолевая [3], противовирусная [4], антидепрессантная [5], антиоксидантная [6] и др. После обнаружения гипер- и гипогликемического побочного действия антибактериальных фторхинолонов, таких как гатифлоксацин **1**, энноксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин [7, 8], начал изучаться механизм влияния 6-фтор-4-хинолонов на уровень глюкозы в крови [9, 10].

Влияние соединений, содержащих данный фрагмент, на уровень гликемии связывают, по крайней мере, с тремя механизмами. Во-первых, обнаружено, что 6-фтор-4-хинолоны стимулируют секрецию инсулина, ингибируя АТФ-зависимые калиевые каналы бета-клеток поджелудочной железы. Высвобожденный инсулин подавляет образование глюкозы печенью и стимулирует усвоение глюкозы периферическими тканями – преимущественно мышечной тканью [7, 8].

Во-вторых, установлено, что 4-хинолоны **2** (рис. 1) ингибируют киназу гликогенсинтазы-3β, что приводит к активации гликогенсинтазы и последующему образованию гликогена из глюкозы, что снижает её содержание в крови [9].

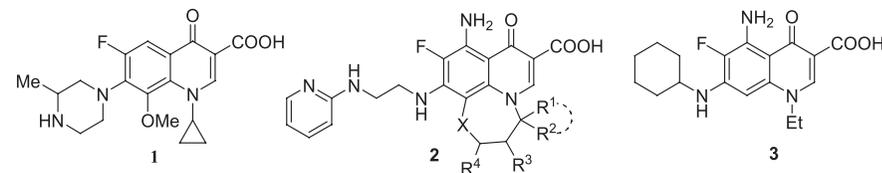


Рис. 1. Примеры 4-хинолонов, влияющих на уровень глюкозы в крови

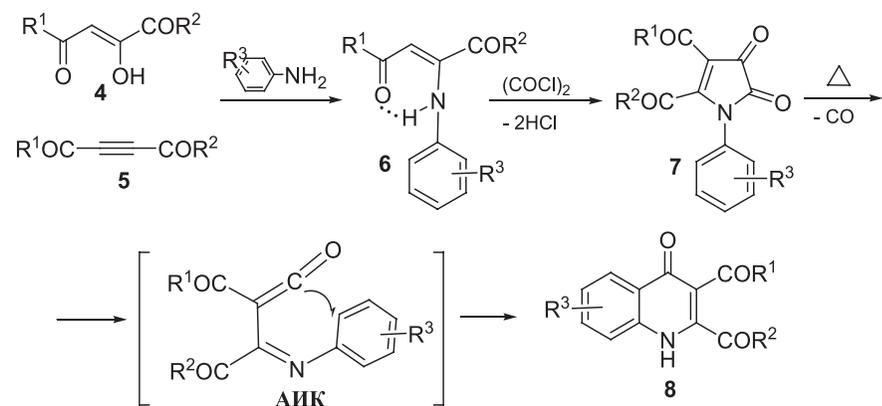
Наконец, гипогликемическое действие 4-хинолонкарбоновых кислот **3** связано с воздействием на транскрипционный фактор Foxo1 и ингибированием Foxo1-опосредованной трансактивации и экспрессии ключевых ферментов глюконеогенеза – глюкозо-6-фосфатазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы [10].

Целью нашего исследования является синтез соединений, содержащих 4-хиноловый фрагмент, и выявление среди них веществ, обладающих гипогликемической активностью.

2,3-Диацил-4-хинолоны **8** были синтезированы известным методом [11–13] внутримолекулярной циклизацией N-арилимидоилкетенов (АИК), образующихся в ходе термолитиза 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов (схема 1).

Схема 1

Схема синтеза 2,3-диацил-4-хинолонов

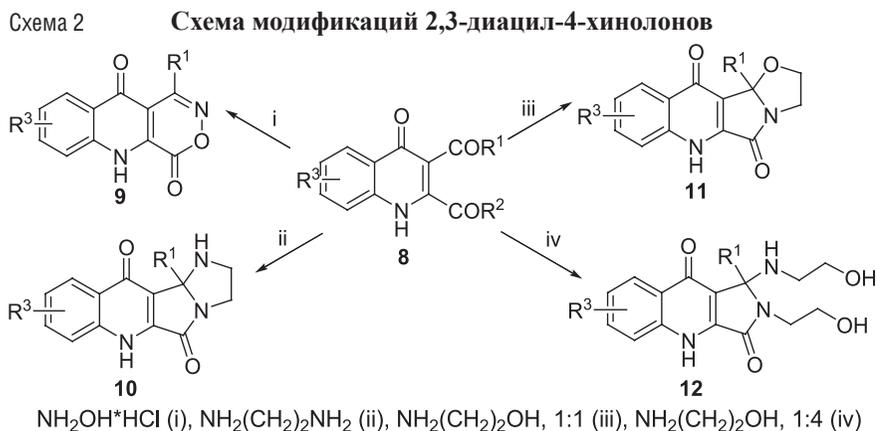


Конденсацией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот **4** или диметиловых эфиров ацетилендикарбоновой кислоты **5** с замещенными анилинами получают соответствующие енамины **6**. Оксалилхлорид ацилирует два нуклеофильных центра енаминов – атом азота NH группы и β-углеродный атом с образованием замещенных 2,3-дигидро-2,3-пирролдионов **7**. Нагревание последних в среде неполярных апротонных высококипящих растворителей приводит к их декарбонилрованию и генерированию нестабильных АИК, которые внутримолекулярно циклизуются с образованием 2,3-диацил-4-хинолонов **8**.

Благодаря наличию в синтезированных 2,3-диацил-4-хинолонах **8** двух реакционно-способных групп, исходная структура легко может быть модифицирована с помощью O,N-нуклеофилов (схема 2). Продукты превращений, в том числе [b]-аннелированные 4-хинолоны, представляют интерес с точки зрения биологической активности [15].

Взаимодействием 2,3-диацил-4-хинолонов **8** с гидрохлоридом гидроксилamina были получены 4*H*-[1,2]оксазино[5,4-*b*]хинолин-4,10(5*H*)-дионы **9**, структура которых была подтверждена данными РСА [14, 15]. Реакция соединений **8** с этилендиамином в среде 1,4-диоксана в соотношении реагентов 1:1 приводит к образованию 2,3,6,11*b*-тетрагидро-1*H*-имидазо[2',1':5,1]пирроло[3,4-*b*]хинолин-5,11-дионов **10** [16].

В зависимости от соотношения реагентов взаимодействие 2,3-диацил-4-хинолонов **8** с этаноламином приводит к образованию 2,3,6,11*b*-тетрагидро-оксазоло[2',3':2,1]пирроло[4,3-*b*]хинолин-5,11-дионов **11** (соотношение 1:1) [17] или 2-(2-гидроксиэтил)-1-[(2-гидроксиэтил)амино)]-1*H*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-3,9(2*H*,4*H*)-дионов **12** (соотноше-



ние 1:4) [16]. Структура соединений **11** была подтверждена данными РСА [15, 16].

Биологическая активность синтезированных соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, была изучена при помощи стандартного метода – глюкозотолерантного теста (ГТТ), основанного на измерении уровня гликемии крови до и после перорального введения глюкозы и позволяющего выявить соединения повышающие устойчивость к углеводной нагрузке у подопытных животных. Препаратом сравнения выступал метформин. При помощи ГТТ проведен скрининг 20 соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент. В целом для данного класса соединений на основании данной выборки можно констатировать высокую активность, причём обнаруживаются вещества как повышающие, так и понижающие уровень глюкозы в крови. Эффекты веществ, максимально эффективно повышающего (subst-1) и снижающего (subst-2) уровень сахара в ГТТ, продемонстрированы на рис. 2 в сравнении с контрольной группой и эффектом препарата сравнения.

Динамика гликемии описана в виде отклонений от исходного состояния (уровень сахара до глюкозной нагрузки) в процентах (рис. 2).

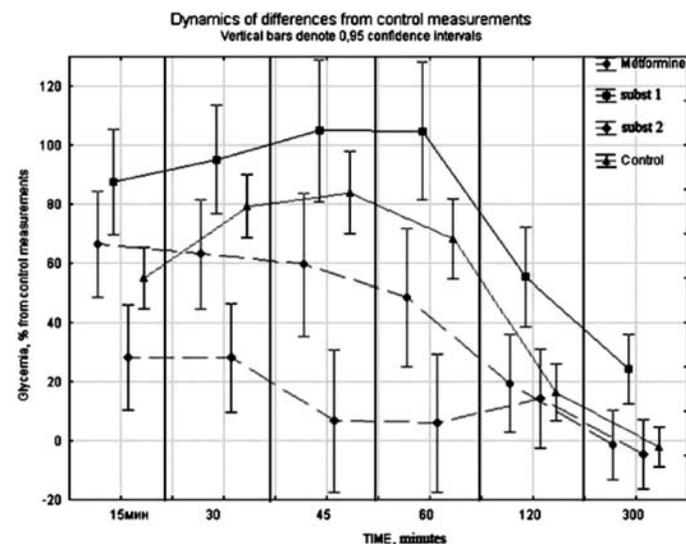


Рис. 2. Динамика гликемии в крови животных при пероральной нагрузке глюкозой, скорректированная действием изучаемых соединений. По оси абсцисс отмечены контрольные временные точки – 15, 30, 45, 60, 120 и 300 минут. Сдвиг на графике по оси абсцисс – для удобства его прочтения

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью непараметрических методов анализа для зависимых переменных (тест Вилкоксона и тест знаков) с использованием программных пакетов Statsoft Statistica 8.0 и MS Excel 2007). Значимыми считались результаты, для которых p-level меньше 0.05.

*Биологические исследования и часть работ по синтезу были выполнены в рамках программы «Сотрудничество Пермской государственной фармацевтической академии и Федеральной политехнической школы Лозанны в области исследований метаболизма и диабета» при поддержке благотворительного фонда «Нева».*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
2. Hooper D.C., Rubinstein E. Quinolone antimicrobial agents. Washington: ASM Press, 2003. 592 pp.
3. Sissi C., Palumbo M. The quinolone family: from antibacterial to anticancer agents // *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents*, 2003 N. 3. P. 439–450.
4. Ahmeda A., Daneshtalaba M. Nonclassical Biological Activities of Quinolone Derivatives // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2012. V. 15. N. 1. P. 52–57.
5. Horchler C. L., McCauley J.P. Jr., Hall J.E., Snyder D.H., Moore W.C., Hudzik T.J., Chapdel M.J. Synthesis of novel quinolone and quinoline-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)amides: A late-stage diversification approach to potent 5HT<sub>1B</sub> antagonists // *Bioorg. Med. Chem.*, 2007. N. 15. P. 939–950.
6. Greeff J., Joubert J., Malan F.S., Dyk van S. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012. V. 20. P. 809–818.
7. Suresh K.K., Bhosale S.D., Hirekodathakalli V., Thulasiram H.V., Kulkarni M.J. Comparative and chemical proteomic approaches reveal gatifloxacin deregulates enzymes involved in glucose metabolism // *J. Toxicol. Sci.*, 2011. V. 36. N. 6. P. 787–796.
8. Ishiwata Y., Sanadara Y., Yasuhara M. Effects of Gatifloxacin on Serum Glucose Concentration in Normal and Diabetic Rats // *Biol. Pharm. Bull.*, 2006. V. 29. N. 3. P. 527–531.
9. Seto S., Yumoto K., Okada K., Asahina Y., Iwane A., Iwago M., Terasawa R., Shreder K. R., Murakami K., Kohno Y. Quinolone derivatives containing strained spirocycle as orally active glycogen synthase kinase 3b (GSK-3b) inhibitors for type 2 diabetics // *Bioorg. Med. Chem.*, 2012. V. 20. P. 1188–1200.
10. Nagashima T., Shigematsu N., Maruki R., Urano Y., Tanaka H., Shimaya A., Shimokawa T., Shibasaki M. Discovery of Novel Forkhead Box O1 Inhibitors for Treating Type 2 Diabetes: Improvement of Fasting Glycemia in Diabetic db/db Mice // *Mol. Pharm.*, 2010. V. 78. N. 5. P. 961–970.
11. Масливец А.Н., Красных О.П., Смирнова Л.И., Андрейчиков Ю.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. 22. Термолиз 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов // *ЖОРХ*, 1989. Т. 25. Вып. 5. С. 1045–1053.
12. Tsuda Y., Horiguchi Y., Sano T. Thermal reaction of 1-phenyl-2-ethoxycarbonyl-3-benzoyl- $\Delta^2$ -pyrroline-4,5-dione with olefins // *Heterocycles*, 1976. V. 4. N. 7. P. 1237–1242.
13. Mohri K., Kanie A., Horiguchi Y., Isobe K. A synthesis of 4-quinolone-3-carboxylic acids via pyrolysis of N-aryldioxopyrrolines // *Heterocycles*, 1999. V. 51. N. 10. P. 2377–2384.
14. Ботева А.А., Красных О.П., Слепухин П.А. Новые производные 4-хинолонов // *Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 70-летию ИГФА «Достижения и перспективы в области создания новых лекарственных средств»*, 2007, Пермь. С. 10–12.
15. Ботева А.А., Красных О.П., Слепухин П.А. [b]Аннелированные 4-хинолоны // *Актуальные проблемы органического синтеза и анализа*. Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. С. 64–72.
16. Ботева А.А. Дис. ... канд. фарм. наук. Пермь: Пермская государственная фармацевтическая академия, 2008. 187 с.
17. Ботева А.А., Красных О.П., Солодников С.Ю. 11b-(Гет)арил-2,3,6,11b-тетрагидро-оксазоло[2',3':2,1]пирроло[4,3-b]хинолин-5,11-дионы и способ их получения // *Пат. РФ 2381229 (2010)*.

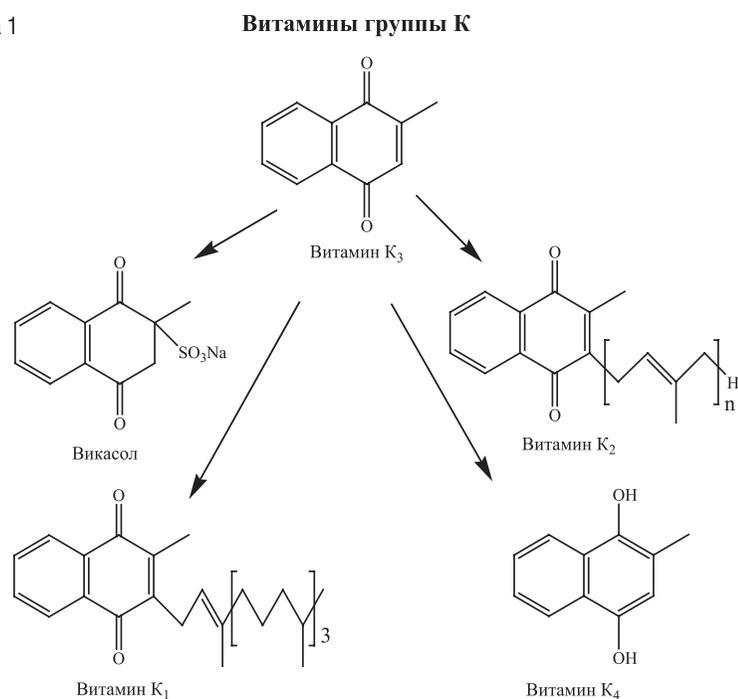
Д.В. Еремин, Л.А. Петров

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ 2-МЕТИЛ-1,4-НАФТОКИНОНА (ВИТАМИН К<sub>3</sub>) ОКИСЛЕНИЕМ 2-МЕТИЛНАФТАЛИНА ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА

2-Метил-1,4-нафтохинон (витамин К<sub>3</sub>, менадион, МНХ) является интермедиатом в синтезе витаминов группы К (схема 1), а также сам может быть использован в качестве витамина [1]. Менадион обладает высокой антигеморрагической активностью (улучшает сворачиваемость крови) и косвенно влияет на кальцификацию костной ткани и скорлупы (в случае использования в птицеводстве) [2]. Также установлена его относительно высокая активность против раковых клеток [3].

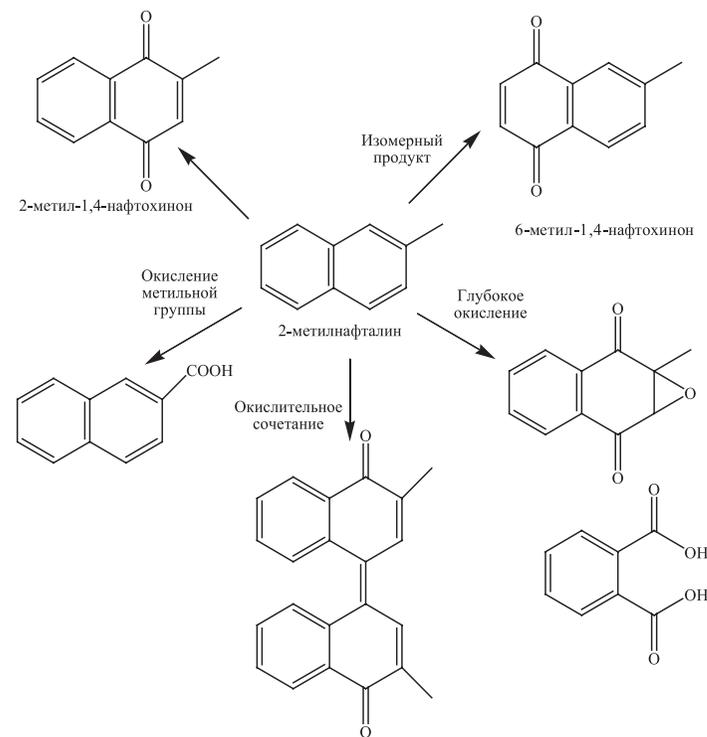
Схема 1



Основное потребление витамина связано с животноводством, особенно с птицеводством, где он входит в состав многих премиксов и витаминных смесей. МНХ входит в состав продуктов с такими торговыми названиями, как: ВИТАМИН К<sub>3</sub> (ВИКАСОЛ) 50% MSB, ЛОВИТ В+К<sub>3</sub>+В<sub>4</sub>, Микровит<sup>TM</sup> К<sub>3</sub> Промикс МНВ 96%, Биомиксы, Премикс П 5-1, Lutamix<sup>®</sup>, Ровимикс<sup>®</sup> К<sub>3</sub> МНВ и др. В медицине менадион используется главным образом в витаминных препаратах **Викасол** и **АЕКОЛ**.

Среди промышленных способов получения МНХ преобладает окисление коксохимического 2-метилнафталина (2-МН) в серной кислоте соединениями шестивалентного хрома [4, 5]. Этот метод привлекателен тем, что оставшиеся после окисления соединения Cr (III) могут быть использованы для получения товарных продуктов – дубителей кожи и меха. Выход этой реакции по МНХ не превышает 40–50% из-за наличия сопутствующих побочных окислительных процессов (схема 2).

Схема 2 **Различные продукты окисления 2-метилнафталина**



В последнее время фармацевтическая промышленность все больше и больше отдает предпочтение организации «зеленых» технологий получения медицинских препаратов. В связи с этим более перспективным методом получения МНХ является метод окисления 2-МН пероксидом водорода в уксусной кислоте [6, 7].

Учитывая, что витамин К<sub>3</sub> является востребованным продуктом на отечественном рынке и производство его в России отсутствует, то работы по совершенствованию методов его получения, которые приближены к заводским условиям, достаточно актуальны. Нами ранее уже проводилась оптимизация условий окисления 2-МН до МНХ оксидом хрома (VI) и бихроматом натрия в уксусной и серной кислотах [8, 9]. В данной работе мы провели оптимизацию по окислению 2-МН пероксидом водорода в уксусной кислоте.

Большинство способов получения МНХ основаны на окислении чистого 2-МН. Нами предложено использовать не чистый 2-МН, а метилнафталиновую фракцию (МН-фракцию). Это обусловлено тем, что получение 2-МН высокой степени очистки процесс достаточно сложный и дорогой. Вначале получают МН-фракцию (содержит примерно 70% 2-МН, 25% 1-метилнафталина (1-МН) и 5% дифенила) ректификацией каменноугольной смолы [10–12]. Затем фракцию замораживают и выпавшие кристаллы 2-МН отделяют на центрифуге. Таким образом удастся выделить только 35–40% 2-МН от его содержания в МН-фракции.

Нами МН-фракция была получена ректификацией кубовых остатков, образующихся на ОАО «ЕВРАЗ НТМК» (г. Нижний Тагил) при производстве нафталина марки «дистиллированный», на лабораторной ректификационной установке эффективностью 40 т.т. Фракция отбиралась в интервале температур 241–245 °С. Присутствующий в смеси 1-МН не мешает процессу получения витамина, поскольку почти полностью осмоляется при окислении. 5-Метил-1,4-нафтохинон (далее 5-МНХ), как устойчивый продукт окисления 1-МН, содержится в неочищенном МНХ лишь в количестве не более 2–3%. Кроме того, МН-фракция, в отличие от 2-МН, при комнатной температуре находится в жидком состоянии, что является существенным технологическим преимуществом.

**Аппаратура, растворы и реагенты.** 2-МН и 1-МН имели квалификацию ч.д.а. Уксусная кислота – квалификацию х.ч. Пероксид водорода – концентрацию 35%. 2-Метил-1,4-нафтохинон и 6-метил-1,4-

нафтохинон (далее 6-МНХ) для калибровки хроматографа были выделены из реакционной смеси при окислении 2-МН и содержали не менее 98% основного вещества. Состав МН-фракции: 2-МН – 69.5%, 1-МН – 27.9%, нафталин – 0.8%, дифенил – 0.6 %, остальные примеси – 1.2%.

Количественный анализ продуктов реакции проводили на газовом хроматографе Кристалл-5000.2, оснащенном пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой ZB-5, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм. В качестве внутреннего стандарта использовали 2,7-диметилнафталин. Для идентификации соединений использовали газовый хроматограф Agilent 6890 с масс-спектрометрическим детектором Agilent 5973.

**Методика работы.** Навеску 2-МН или МН-фракции массой 0,5 г помещали в реактор, оснащенный механической мешалкой, термостатирующим устройством и обратным холодильником. Добавляли уксусную кислоту объемом от 3 до 20 см<sup>3</sup>, раствор нагревали до необходимой температуры и приливали пероксид водорода объемом от 4 до 9 см<sup>3</sup>. Смесь выдерживали при интенсивном перемешивании в течении заданного промежутка времени. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отбирали аликвоту в 5 мл, разбавляли пятикратным избытком воды и дважды экстрагировали хлороформом. Хлороформенные экстракты объединяли и анализировали на газовом хроматографе. Выход 2-МНХ и 6-МНХ рассчитывали по содержанию 2-МН в сырье. Выход 5-МНХ рассчитывали по содержанию 1-МН в сырье.

#### Окисление 2-МН пероксидом водорода в уксусной кислоте

При оптимизации условий окисления 2-МН и МН-фракции в качестве параметров оптимизации брали выход МНХ и конверсию сырья. Факторами, влияющими на параметры оптимизации, были выбраны, количество окислителя и количество уксусной кислоты на единицу массы субстрата, а также температура и время реакции.

2-МН хорошо растворим в уксусной кислотой, поэтому при окислении пероксидом водорода в уксусной кислоте реакционная масса, как правило, гомогенная. Исключения возникают лишь при подборе минимального количества уксусной кислоты, т.к. за счет воды, содержащейся в пероксиде водорода, происходит ухудшение растворимости 2-МН и смесь начинает превращаться в эмульсию с дисперсионной фазой из 2-МН.

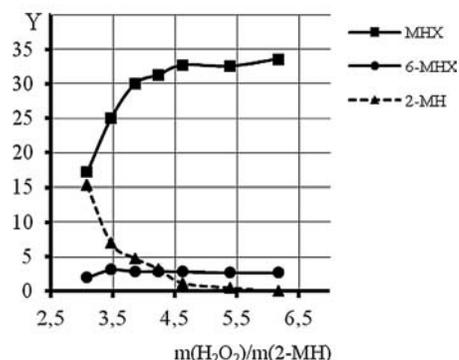


Рис. 1. Влияние  $m(\text{H}_2\text{O}_2)/m(2\text{-MN})$  на выход продуктов реакции окисления и расход 2-MN.  $T = 90^\circ\text{C}$ , Y – выход MNX, выход 6-MNX, содержание 2-MN от исходного количества, %

расчетом, чтобы в течение 60 мин реакция окисления гарантированно успела пройти, т.к. в противном случае при интерпретации данных может возникнуть неверная трактовка, связанная с тем, что наличие в реакционной смеси 2-MN будет обусловлено не недостатком окислителя, а неполнотой прошедшей реакции. Данные представлены на рис. 1.

Из полученных данных следует, что с уменьшением количества окислителя выход MNX плавно снижается. Содержание 6-MNX практически не меняется. В качестве оптимального отношения было выбрано значение 4.6.

**Подбор отношения масс уксусной кислоты и пероксида водорода.** При подборе оптимального отношения масс уксусной кислоты и пероксида водорода были зафиксированы. Изменялась лишь масса добавляемой уксусной кислоты. Поскольку при уменьшении количества кислоты реакционная смесь обогащается водой, то начиная с соотношения масс 5.5 и меньше происходит не полное

**Подбор отношения масс пероксида водорода и 2-MN.**

Для изучения влияния данного фактора массы субстрата и уксусной кислоты были зафиксированы. Менялась лишь количество добавляемой перекиси. Уксусная кислота была взята в избытке с тем расчетом, чтобы при смешении её с пероксидом водорода не происходило выпадение растворенного в кислоте 2-MN. Температура была выбрана равной  $90^\circ\text{C}$  с таким

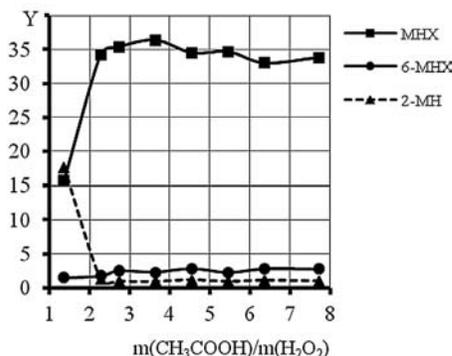


Рис. 2. Влияние  $m(\text{CH}_3\text{COOH})/m(\text{H}_2\text{O}_2)$  на выход продуктов реакции окисления и расход 2-MN.  $T = 90^\circ\text{C}$ , Y – выход MNX, выход 6-MNX, содержание 2-MN от исходного количества, %

растворение 2-MN и смесь начинает представлять из себя эмульсию. Однако после окончания реакции, когда весь субстрат окислен, реакционная масса гомогенная. Результаты представлены на рис. 2.

Согласно приведенным данным, по мере уменьшения содержания кислоты, существенного изменения в выходе продукта не наблюдается (при просмотре графиков справа налево), идет лишь плавное увеличение с 33 до 36%. С отношения масс менее 2.3 конверсия субстрата начинает резко падать. Нами в качестве оптимального отношения было выбрано значение равное 2.7.

**Подбор температуры и времени реакции.** Для изучения влияния на ход реакции температуры и времени были построены кинетические кривые, представленные на рис. 3–5. Реакции проводились при оптимальных условиях.

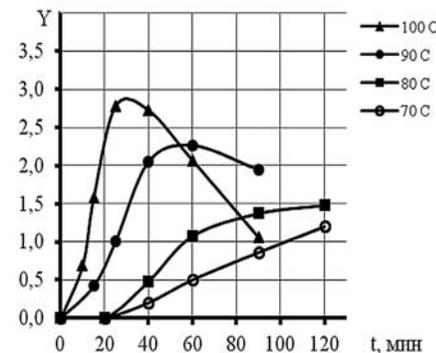


Рис. 3. Влияние температуры на выход MNX; Y – выход MNX, %

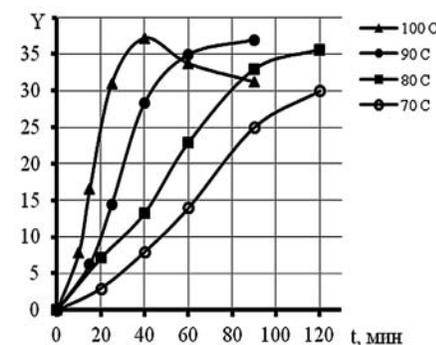


Рис. 4. Влияние температуры на выход 6-MNX; Y – выход 6-MNX, %

Общий характер кривых говорит о том, что реакция окисления 2-MN пероксидом водорода сильно зависит от температуры. Наибольшая скорость и выход соответствуют температурам в 90, 100  $^\circ\text{C}$ . Субстрат расходуется полностью за 40, 90 мин соответственно. Выход витамина не превышает 35–37%. К сожалению, с увеличением выхода продукта увеличивается и выход 6-MNX.

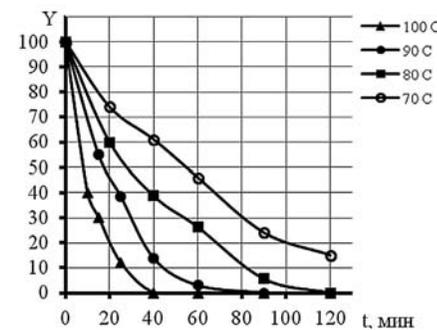


Рис. 5. Влияние температуры на расход 2-MN; Y – содержание 2-MN от исходного количества, %

### Оптимизация окисления МН-фракции пероксидом водорода в уксусной кислоте

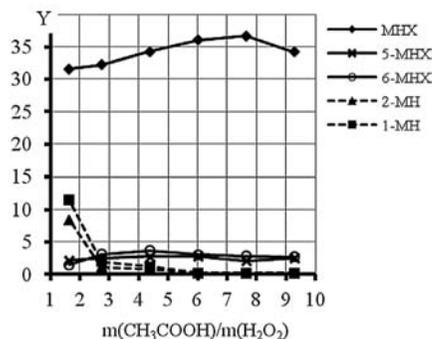


Рис. 6. Влияние  $m(\text{H}_2\text{O}_2)/m(\text{МН-фракция})$  на выход продуктов реакции окисления и расход 2-МН.  $T = 90^\circ\text{C}$ ;  $Y$  – выход МНХ, выход 6-МНХ, выход 5-МНХ, содержание 2-МН от исходного количества, %

колеблется в районе 2–3%. Оптимальным отношением масс пероксида и МН-фракции является 3.9, т.к. при меньшем значении наблюдается нехватка окислителя и конверсия субстрата становится меньше 100%.

**Подбор отношения масс уксусной кислоты и пероксида водорода.** Условия эксперимента полностью совпадали с условиями окисления 2-МН. Результаты представлены на рис. 7.

Из рис. 7 следует, что существенного изменения в выходе МНХ не наблюдается, идет лишь плавное снижение с 37 до 32% по мере уменьшения содержания уксусной кислоты. С отношения масс менее 6 конверсия субстрата начинает падать. Мы связываем этот факт с тем, что начиная с этого отношения реакционная масса в момент смешения реагентов представляет собой эмульсию за счет неполного

**Подбор отношения масс пероксида водорода и МН-фракции.** Условия эксперимента полностью совпадали с условиями окисления 2-МН. Результаты представлены на рис. 6.

Из графика видно, что с увеличением количества окислителя падает выход менадиона с 30 до 22%. Также падает и выход 6-МНХ, но гораздо интенсивнее, от 4% практически до нуля. Выход 5-МНХ, образующегося в результате окисления 1-МН, практически не меняется и колеблется в районе 2–3%.

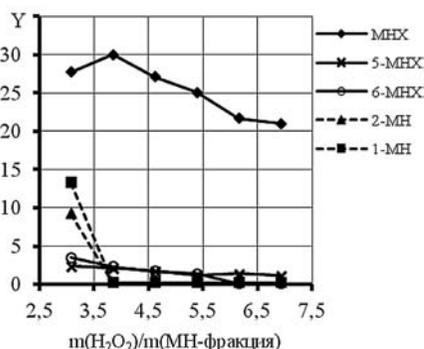


Рис. 7. Влияние  $m(\text{CH}_3\text{COOH})/m(\text{H}_2\text{O}_2)$  на выход продуктов реакции окисления и расход 2-МН.  $T = 90^\circ\text{C}$ ;  $Y$  – выход МНХ, выход 6-МНХ, выход 5-МНХ, содержание 2-МН от исходного количества, %

растворения МН-фракции в водно-уксусном растворе. Но нужно заметить, что по окончании реакции во всех исследованных точках реакционная смесь представляет собой гомогенную систему. Т.е. МНХ полностью растворяется, несмотря на наличие большого количества воды. Нами в качестве оптимального отношения было выбрано значение равное 6.

**Подбор температуры и времени реакции.** Для изучения температуры и времени реакции были построены кинетические кривые, представленные на рис. 8–11. Реакции проводились при оптимальных условиях.

Общий характер кривых говорит о том, что реакция окисления МН-фракции пероксидом водорода, так же как и 2-МН, сильно за-

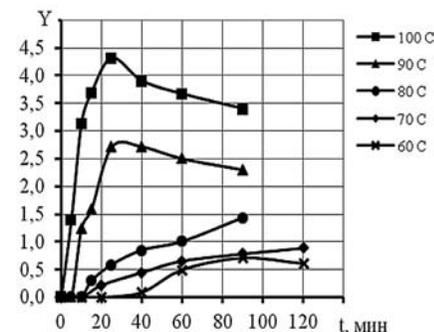


Рис. 8. Влияние температуры на выход МНХ;  $Y$  – выход МНХ, %

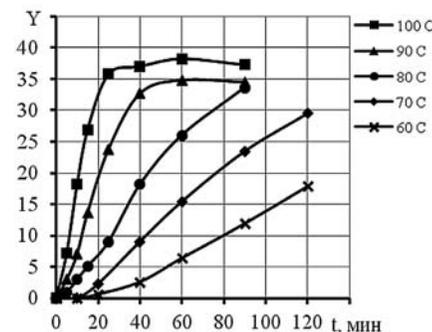


Рис. 9. Влияние температуры на выход 6-МНХ;  $Y$  – выход 6-МНХ, %

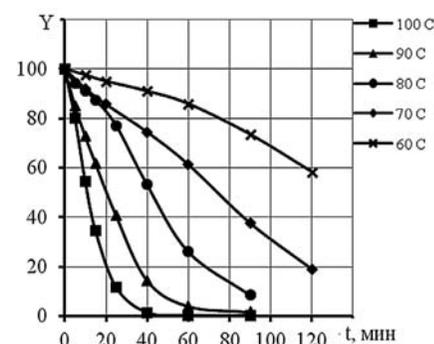


Рис. 10. Влияние температуры на выход 5-МНХ;  $Y$  – выход 5-МНХ, %

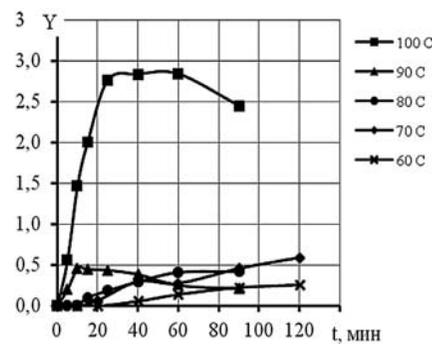


Рис. 11. Влияние температуры на расход 2-МН и 1-МН;  $Y$  – содержание 2-МН и 1-МН от исходного количества, %

висит от температуры. Наибольшая скорость и выход соответствуют температурам в 90, 100 °С. Реакция полностью протекает за 40, 60 мин соответственно.

Интересно отметить, что образование сопутствующих реакции окисления хинонов, а именно 5-МНХ и 6-МНХ, протекает несколько иначе, чем МНХ. Так, скорость образования 6-МНХ скачкообразно возрастает при температурах 90 и 100 °С. Скорость образования 5-МНХ скачкообразно растет только при 100 °С.

Сравнение количества реагентов, необходимых для полного окисления субстрата, с теоретическим значением представлены в табл. 1. Видно, что для полного окисления МН-фракции и 2-МН требуется пяти- и шестикратный избыток окислителя соответственно.

Таблица 1

Количества реагентов, необходимое для полного окисления 2-МН и МН-фракции

Реагент	Теоретический расход на ед. субстрата		Практический расход для 2-МН на ед. субстрата		Избыток для 2-МН	Практический расход для МН-фракции на ед. субстрата		Избыток для МН-фракции
	кг	моль	кг	моль		кг	моль	
2-МН	1	1	1	1	–	–	–	
МН-фракция	–	–	–	–	–	1	1	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.72	3	4.6	19.2	6.4	3.9	16.3	5.4
CH <sub>3</sub> COOH	–	–	12.6	29.8		23	54.4	
H <sub>2</sub> O	–	–	8.6	67.8		7.2	56.8	

В табл. 2 мы приводим приблизительную себестоимость МНХ, при получении его окислением 2-МН пероксидом водорода. При этом делалась следующая поправка. Выход МНХ приняли за 35%. Для его извлечения из реакционной массы требуется экстракция хлороформом. Потери при экстракции приняли за 5%. Далее идет очистка перекристаллизацией грязного МНХ в бензине Калоша. Потери при перекристаллизации приняли за 10%. Таким образом, выход очищенного перекристаллизацией МНХ составляет примерно 30%. На такой выход и приводится расчет приблизительной себестоимости производ-

ства. Затраты на транспортировку реагентов (за исключением 2-МН из Китая), на рабочую силу, амортизацию оборудования и регенерацию растворителей не учитывались, т.к. они сильно зависят от производительности оборудования и объема выпускаемой продукции. Сделать точный расчет таких затрат не представляется возможным.

Таблица 2

Расчет приблизительной себестоимости получения МНХ окислением 2-МН пероксидом водорода

Реагент	Масса реагента на 1 кг МНХ	Стоимость реагента, руб./кг на 28.05.2012	Производитель	Затраты на 1 кг МНХ, руб.	Затраты с учетом регенерации растворителей, потери 5%
2-МН	2.8	70	Hangzhou Uniwise International Co., Ltd, Китай	196	196
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	12.7	28 за 100 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	ОАО «Химпром», г. Новочебоксарск	356	356
CH <sub>3</sub> COOH	34.7	26	ООО «Пищепром-продукт», г. Дзержинск	902	45
CHCl <sub>3</sub>	10	47	ОАО «Химпром», г. Новочебоксарск	470	23
Бензин Калоша	8	44	ЗАО «Можхим», г. Можга	350	18
Итого				2274	638

Стоимость 2-метил-1,4-нафтохинона, производимого в Китае, с учетом таможенных платежей, НДС, транспортировки в Россию и прочими расходами составляет примерно 1200 руб./кг. Таким образом, производство МНХ окислением 2-МН пероксидом водорода экономически целесообразно.

Таким образом, в работе проведена оптимизация процесса окисления 2-МН пероксидом водорода в уксусной кислоте. Максимальный выход составил 36%. Проведена оптимизация процесса окисления

МН-фракции пероксидом водорода в уксусной кислоте. Максимальный выход составил 37%. Наличие 1-МН в МН-фракции не мешает получению МНХ. Рассчитана приблизительная себестоимость производства МНХ перекисным окислением 2-МН. Она оказалась ниже рыночной стоимости МНХ китайского производства, что говорит о рентабельности такого способа получения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шнайдман Л.О. Производство витаминов. М.: Пищевая промышленность, 1973. 443 с.
2. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001. 384 с.
3. Hu O.Y.-P., Wu C.-Y., Chan W.-K., Wu F.Y.-H. Determination of anti-cancer drug vitamin K<sub>3</sub> in plasma by high-performance liquid chromatography // Journal of Chromatography B, 1995. V. 666. P. 299–305.
4. Pat. 2402226 US, US Cl. 260/396. Method for the production of alfa-naphthoquinones.
5. Pat. 3751437 US, Int. Cl. C07c 49/66. US Cl. 260/396. Batch and continuous process for preparing menadione.
6. Pat. 2373003 US Method of producing quinines / Richard T. Arnold, 03.05.1945. Appl. 30.05.1941.
7. Sankarasubbier N., Murthy K.V.S.B.S.R., Reddy K.M., Premchander N. A novel and environmentally benign selective route for Vitamin K<sub>3</sub> synthesis // Applied Catalysis A: General 228, 2002. P. 161–165.
8. Еремин Д.В., Петров Л.А. Оптимизация условий получения витамина К<sub>3</sub> окислением 2-метилнафтохинона оксидом шестивалентного хрома в кислой среде // ЖПХ. 2009. Т. 82. Вып. 5. С. 812–816.
9. Еремин Д.В., Петров Л.А. Получение витамина К<sub>3</sub> окислением метилнафталиновой фракции // ЖПХ, 2011. Т. 84. Вып. 6. С. 964–968.
10. Шелков А.К. Справочник коксохимика. Т. III. Москва. 1966. 391 с.
11. Пактер М.К., Гуткин Ю.И. Получение концентрированной 2-метилнафталиновой фракции // Кокс и химия, 1969. № 7. С. 40–42.
12. Макрус Г.А., Терентьев В.Х., Кирсанова В.С. Выделение β-метилнафталина при переработке прессованного нафталина // Кокс и химия. 1980. № 9. С. 34–36.

А.Е. Иванова, О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## АЛКИЛИРОВАНИЕ ФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИХ ПИРАЗОЛОВ

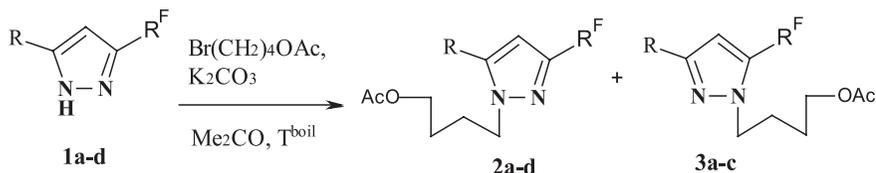
Разработка методов модификации фторгетероциклов является перспективным направлением для создания биологически активных веществ, поскольку около 20–25% лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке, содержат хотя бы один атом фтора [1].

В качестве объектов исследования нами выбраны пиразолы, в т.ч. содержащие фторалкильные заместители. Представители этого класса соединений проявляют широкий спектр физиологической активности. На основе пиразолов созданы жаропонижающие и противовоспалительные лекарственные препараты, такие как анальгин, антипирин, бутадиион [2], а 5-(4-метилфенил)-1-(4-сульфаминофенил)-3-трифторметилпиразол, зарегистрированный как «Целебрекс», используется в медицине в качестве нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата [3].

Недавно нами было найдено, что 4-нитрозозамещенные фторалкилпиразолы обладают высокой туберкулостатической активностью [4]. В продолжение работ по поиску биоактивных соединений среди фторалкилсодержащих пиразолов в настоящей работе нами синтезированы их *N*-алкилированные производные. Для введения ациклического углеводородного фрагмента, моделирующего рибофуранозный остаток, нами использовано два основных подхода – это сплавление пиразолов с (2-ацетоксиэтокси)метилацетатом и взаимодействие солей металлов гетероциклов с (4-бромбутил)ацетатом.

Алкилирование 5-алкил-3-полифторалкилпиразолов **1a-d** с (4-бромбутил)ацетатом

Для алкилирования пиразолов **1a-d** наиболее подходящим условием оказалось кипячение в ацетоне в присутствии карбоната калия (схема 1). При этом в результате превращений монофторалкилзамещенных пиразолов **1a-c** получена смесь двух региоизомерных пиразолов **2a-c** и **3a-c**. Изомеры **2c** и **3c** удалось разделить с помощью ВЭЖХ. В реакции алкилирования симметричного бис-(тетрафторэтил)замещенного пиразола **1d** был получен один продукт **2d**.

**Схема 1 Алкилирование 5-алкил-3-полифторалкилпиразолов с (4-бромбутил)ацетатом**


1, 2, 3: R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>, R = Ph (a); R<sup>F</sup> = (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H, R = Me (b), Ph (c), (CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H (d)

Для отнесения изомеров **2** и **3** нами были использованы данные спектроскопии ЯМР. Так, изомерные пиразолы **2a** и **3a** отличаются положением трифторметильной группы относительно 4-ацетоксибутильного заместителя. Ранее было установлено [5], что в 4-(гет)арилазо-3,5-бис(трифторметил)-1-метилпиразолах группа CF<sub>3</sub> в положении 3 цикла имеет химический сдвиг в спектре ЯМР <sup>19</sup>F в более сильном поле в области 99.1–100.2 м.д. по сравнению с группой CF<sub>3</sub> в положении 5, химический сдвиг которой наблюдается в области 102.1–104.1 м.д. На этом основании наблюдаемый сигнал ядер фтора в спектре ЯМР <sup>19</sup>F продуктов реакции пиразола **2a** при δ 99.96 м.д. отнесен к 3-CF<sub>3</sub>-пиразолу **2a**, а сигнал при δ 102.46 м.д. – 5-CF<sub>3</sub>-пиразолу **3a**. Очевидно, что 3-CF<sub>3</sub> пиразол **2a** образуется при алкилировании пиразола **1a** по атому азота, соседнему с фенильным заместителем, а 5-CF<sub>3</sub> пиразол **3a** – при алкилировании другого атома азота, соседнего с группой CF<sub>3</sub>.

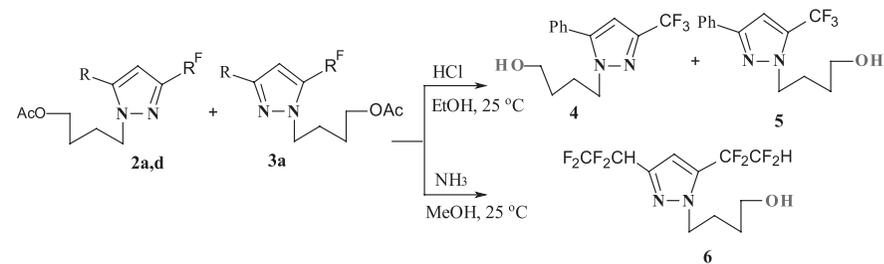
В работе [6] было установлено, что ядра фтора α-CF<sub>2</sub> группы 3-полифторалкильного заместителя пиразолов резонируют в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F в более сильное поле относительно δ 53.9 м.д. (внутренний стандарт C<sub>6</sub>F<sub>6</sub>). Следовательно, наблюдаемые в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F сигналы α-CF<sub>2</sub> группы при δ 48 м.д. должны соответствовать 3-тетрафторэтилпиразолам **2b,c**, а в более слабом поле при δ ~ 54 м.д. – 5-тетрафторэтил-пиразолам **3b,c**. Это подтверждается и сигналами ядер фтора в соединениях **2a**, **3a**. Так, сигнал 3-CF<sub>3</sub>-группы фиксируются спектрах ЯМР <sup>19</sup>F в более сильном поле (δ 99.96 м.д.) по сравнению с сигналом 5-CF<sub>3</sub>-заместителя (δ 102.46 м.д.).

Установлено, что изомеры **2a,b** преобладают в смеси по сравнению с изомерами **3a,b** (для региоизомеров **2a** и **3a** соотношение составляет 3 : 2, для соединений **2b** и **3b** – 9 : 1), а изомеры **2c** и **3c** присутствуют в равном соотношении (1 : 1). В связи с этим при сравнении селектив-

ности алкилирования тетрафторэтилзамещенных пиразолов, содержащих метильный **1b** и фенильный **1c** заместители, можно сказать, что присутствие метильной группы увеличивает региоселективность реакции алкилирования, приводя к образованию преимущественно одного изомера, образующегося по атому азота, соседнему с метильным заместителем. При введении объемного фенильного заместителя алкилирование пиразолов **1a,c** идет почти равновероятно по двум направлениям. Хотя аддитивный отрицательный индуктивный эффект группы CF<sub>3</sub> приводит к небольшому увеличению образования изомера **2a** по сравнению с изомером **3a**.

Положение 4-ацетоксибутильного заместителя сказывается на химических сдвигах соседних фенильного и тетрафторэтильного заместителей изомеров **2** и **3**. Так, в соединениях **2a,c** протоны 4-ацетоксибутильного фрагмента в вицинальном положении экранируют H<sub>o</sub> фенильного заместителя (δ 7.37–7.38 м.д.) и дезэкранируют протон фрагмента H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (δ 6.16 м.д.). В соединениях **3a,c**, наоборот, H<sub>o</sub> дезэкранированы (δ 7.78 м.д.), а протон группы H(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, расположенной вицинально по отношению к 4-ацетоксибутильному заместителю, экранирован (δ 6.03 м.д.).

На примере смеси пиразолов **2a** и **3a** показано, что 4-ацетоксибутильный остаток может быть дезацилирован в абсолютном этаноле в кислых условиях при пропускании газообразного хлористого водорода с образованием смеси соединений **4** и **5** с количественным выходом (схема 2). Изомеры **4** и **5** разделяли с помощью ВЭЖХ. И так же хорошо дезацилирование проходит в основных условиях при пропускании аммиака в метанольный раствор бис-(1,1,2,2-тетрафторэтил)за-

**Схема 2**
**Дезацилирование 1-(4-ацетоксибутил)-3-фторалкилпиразолов и 1-(4-ацетоксибутил)-5-фторалкилпиразолов**


мещенного пиразола **2d**. Реакция прошла при комнатной температуре с выходом 99.8% (по данным ГЖХ).

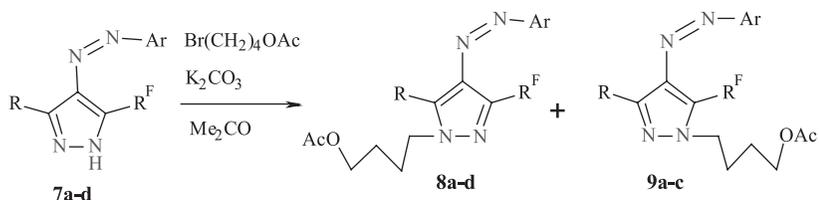
В ИК-спектрах соединений **4–6** фиксируется полоса поглощения группы ОН при 3375–3380 см<sup>-1</sup> и отсутствует полоса поглощения карбонила ацетатной группы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в сильном поле наблюдается сигнал протона гидроксильной группы в интервале 1.94–2.45 м.д. [5].

#### Алкилирование 5-алкил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-полифторалкил-1H-пиразолов **7a-d** с (4-бромбутил)ацетатом

Алкилирование 5-алкил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-полифторалкил-1H-пиразолов **7a-c** бромбутилацетатом происходит аналогично 4-незамещенным аналогам **1a-c**, давая смесь региоизомерных *N*-(4-ацетоксибутил)пиразолов **8a-c** и **9a-c**. Нефторированный 3,5-диметилзамещенный пиразол **7d** образует продукт **8d** (схема 3).

Схема 3

#### Алкилирование 5-алкил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-полифторалкил-1H-пиразолов с (4-бромбутил)ацетатом



**7, 8, 9:** R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>, R = Me (a), R<sup>F</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R = Me (b), R<sup>F</sup> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R = Ph (c), R<sup>F</sup> = Me, R = Me (d).  
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me-4

Соотношение изомерных пиразолов **8a** и **9a**, различающихся положением 4-ацетоксибутильного остатка, определяли по величине химического сдвига α-атомов фтора в спектрах ЯМР <sup>19</sup>F. Оказалось, что пиразолы **8a** и **9a**, имеющие трифторметильный и метильный заместители, образуются в соотношении 4 : 1, пиразолы **8b** и **9b**, сочетающие октафторбутильный и метильный заместители, – в соотношении 9 : 1, а пиразолы **8c** и **9c** с гептафторпропильным и фенильным заместителями – в соотношении 3 : 1.

Очевидно, что в данных реакциях стерические затруднения, создаваемые различными по величине ацильной и фторалкильной группами в исходных пиразолах **7a-c**, оказывают большое влияние на ре-

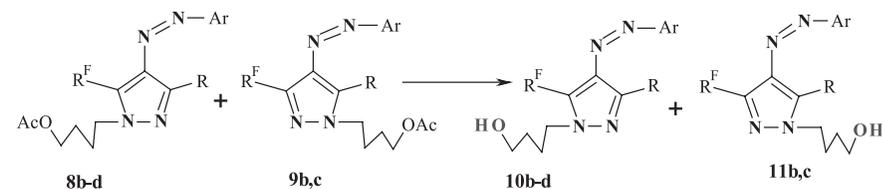
гиоселективность процесса алкилирования. Так, при алкилировании пиразола **7b** наиболее предпочтительным местом для атаки является атом азота, соседний с менее объемным метильным заместителем, в результате чего пиразол **9b**, замещенный по атому азота при октафторбутильном заместителе, образуется в минорном количестве. В случае пиразола **7a**, имеющего сравнимые по величине метильный и трифторметильный заместители, атомы азота более конкурентно-способны в реакции алкилирования. В связи с этим содержание пиразола **9a** с *gem*-расположением фторированного и ацетоксибутильного остатков существенно увеличивается.

Кроме стерических факторов на региоселективность реакций алкилирования пиразолов **7a-c** влияют также электронные эффекты их заместителей в положении 3 и 5. Так, отрицательный индуктивный эффект электроноакцепторной трифторметильной группы снижает реакционную способность соседнего атома азота, способствуя образованию региоизомера **8a**. Действие электронных факторов становится заметнее в случае пиразола **7c**, имеющего два объемных заместителя (фенильный и гептафторпропильный), поскольку алкилирование преимущественно проходит по атому азота, связанному с фенильным заместителем.

Дезацилирование ацетоксибутилзамещенных пиразолов **8b-d** и **9b,c** проходит гладко в кислых условиях, давая 4-гидроксибутилпиразолы **10b-d** и **11b,c** (схема 4). Продукт **10b** удалось выделить из смеси изомеров с помощью метода ВЭЖХ. В ИК-спектрах пиразолов **10b-d** и **11b,c** отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы и фиксируются полосы поглощения ОН группы в области 3300 см<sup>-1</sup>.

Схема 4

#### Дезацилирование 4-{5-алкил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-3-полифторалкил-1H-пиразол-1ил}бутилацетата и 4-{3-алкил-4-[(4-метилфенил)диазенил]-5-полифторалкил-1H-пиразол-1ил}бутилацетата



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me-4

**8, 9, 10, 11:** R<sup>F</sup> = H(CF<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R = Me (b), R<sup>F</sup> = C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, R = Ph (c), R<sup>F</sup> = Me, R = Me (d).

### Алкилирование 5-алкил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-полифтoралкил-1*H*-пиразола с 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетатом

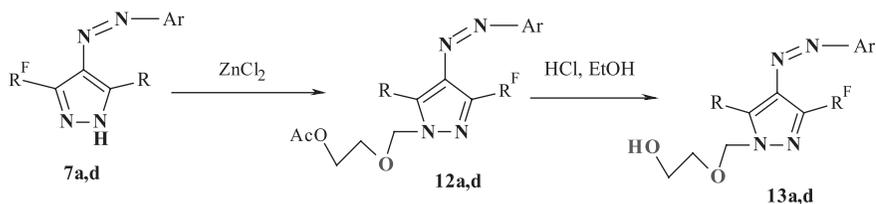
Далее, с целью увеличения биоактивных свойств синтезируемых пиразолов, в качестве алкилирующего агента был использован 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетат, являющийся фрагментом известного антигерпетического медицинского препарата ацикловир.

Реакцию алкилирования осуществляли путем сплавления пиразолов **7a,d** с двукратным избытком 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетата в присутствии  $ZnCl_2$ . В результате получены продукты **12a** и **12d** (схема 5). Следует отметить повышение региоселективности реакции алкилирования пиразола **7a**, так как в этом случае был выделен один региоизомер **12a**. Для определения изомерного строения продукта **12a** использованы данные спектроскопии ЯМР  $^{19}F$ . Присутствие сигнала трифторметильной группы ( $\delta \sim 99.95$  м.д.) в той же области, что и в исходном *N*-незамещенном пиразоле **7a** ( $\delta \sim 100.33$  м.д.) свидетельствует об образовании 3- $CF_3$ -пиразола **12a**.

Дезацилирование пиразолов **12a** и **12d** в солянокислых условиях в этаноле позволило получить продукты **13a,d** с хорошим выходом (схема 5).

Схема 5

### Алкилирование 5-алкил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-полифтoралкил-1*H*-пиразолов с 2-(ацетоксиэтоксиметил)ацетатом и дезацилирование 4-{5-алкил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-полифтoралкил-1*H*-пиразол-1ил}бутилацетатов



Ar =  $C_6H_4Me-4$

7, 12, 13:  $R^F = CF_3$ , R = Me (a),  $R^F = Me$ , R = Me (d).

### Биологическая активность синтезированных пиразолов

Нами изучена туберкулостатическая активность полученных (4-гидроксибутил)пиразолов **4-6** и 4-{5-метил-4-[(4-метилфенил)дiazенил]-3-полифтoралкил-1*H*-пиразол-1ил}бутан-1-ола **10b** в опытах *in vitro* в отношении лабораторного штамма микобактерий

туберкулеза (МБТ)  $H_{37}Rv$ . В качестве препарата сравнения использовали изониазид, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого, необходимая для задержания роста МБТ, составляет 0.15 мкг/мл.

Анализ проведенных исследований показал, что введение 4-гидроксибутильного заместителя существенным образом не влияет на противотуберкулезные свойства. Так, исходный 3-трифторметил-5-фенилпиразол **1a** обладает средней туберкулостатической активностью (МИК = 6.25 мкг/мл). Введение 4-гидроксибутильного заместителя в соседнее с фенильной группой положение не влияет на величину туберкулостатической активности, поскольку 1-(4-гидроксибутил)-3-трифторметилпиразол **4** проявляет такую же активность. Присутствие 4-гидроксибутильного заместителя в соседнем положении с группой  $CF_3$  в региоизомере **5** понижает туберкулостатическую активность до МИК 12.5 мкг/мл. Замена фенильного заместителя в пиразоле **4** на фторалкильный фрагмент также не отразилось на его противотуберкулезных свойствах. Так, МИК *N*-алкилированного 3,5-(бис-(тетрафторэтил))замещенного пиразола **6** равна 6.25 мкг/мл. Введение метилфенилдиазо-заместителя в положение 4 в пиразоле **11b** снижает туберкулостатическую активность до МИК 12.5 мкг/мл.

Нами также была изучена активность на штаммах бактерий *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Shigella sonnei* 5063 и грибов *Candida albicans* ИМВ 690 на опытах *in vitro*. Умеренную антибактериальную активность при МИК 6.25 мкг/мл по отношению к штамму *Bacillus subtilis* ATCC проявил пиразол **11b**. Исходный пиразол **7a** активен в существенно более высоких концентрациях (МИК 50 мкг/мл). Это означает, что введение гидроксибутильного заместителя существенно увеличивает антибактериальную активность. Кроме того, немаловажным структурным фактором для проявления антибактериальной активности оказалось наличие в положении 4 пиразола метилфенилдиазо-заместителя, так как 4-незамещенный пиразол **6** не проявил антибактериальную активность ни к одному из представленных штаммов микроорганизмов.

В результате данной работы нами синтезированы новые фторалкилсодержащие 4-гидроксибутил- и 4-(2-ацетоксиэтоксиметил)замещенные пиразолы, некоторые из которых проявили умеренную туберкулостатическую и антибактериальную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы УрО РАН № 12-П-3-1030 и гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и ведущих научных школ МК-837.2012.3

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *O'Hagan D.* Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond // *Chemical Society Reviews.*, 2007. V. 37. P. 308–319.
2. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М: Медицина, 1993. Т. 1. С. 159–160, 168.
3. *Penning T.D., Talley J.J., Bertenshaw S.R., Carter J.S., Collins P.W., Docter S., Graneto M.J., Lee L.F., Malecha J.W., Miyashiro J.M., Rogers R.S., Rogier D.J., Yu S.S., Anderson G.D., Burton E.G., Cogburn J.N., Gregory S.A., Koboldt C.M., Perkins W.E., Seibert K., Veenhuizen A.W., Zhang Y.Y., Isakson P.C.* Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide // *J. Med. Chem.*, 1997. V. 40. P. 1347–1365.
4. *Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кравченко М.А.* Однореакторный синтез трифторметил- и нитрозозамещенных пиразолинов и пиразолов, их туберкулоостатическая активность // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2010. № 10. С. 1917–1923; *Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кравченко М.А.* Однореакторный синтез 5-гидрокси-4-гидроксиимино-1-изоникотиноил-5-фторалкил-2-пиразолинов, их туберкулоостатическая активность // *ЖОрХ*, 2011. Т. 47. № 6. С. 887–892.
5. *Иванова А.Е., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кравченко М.А.* Синтез полифторалкилсодержащих 1-(4-ацетоксибутил)- и 1-(4-гидроксибутил)пиразолов и их туберкулоостатическая активность // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2011. № 11. С. 2349–2353.

А.В. Коротина, С.Г. Толщина, Р.И. Ишметова, Н.К. Игнатенко, И.Н. Ганебных, Г.Л. Русинов

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН 620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-*b*]- И [1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-*b*] [1,2,4,5]ТЕТРАЗИНОВ

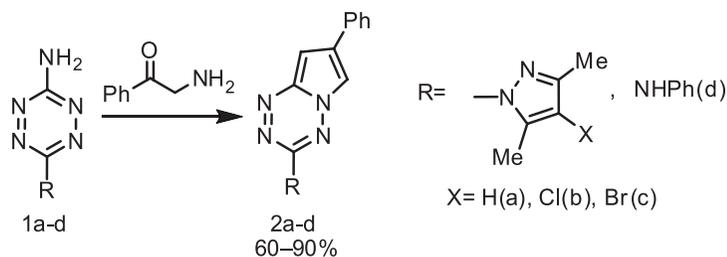
Азолоаннелированные тетразины, как и другие азолоазины, являются аналогами пуринов, в связи с чем представляют интерес для современной медицинской химии как потенциально биологически активные соединения. Кроме того, полиазотсодержащие конденсированные производные 1,2,4,5-тетразина перспективны для создания на их основе новых энергонасыщенных материалов. Тем не менее азолотетразины до сих пор остаются слабо изученным классом соединений.

Азотсодержащие гетероциклы, имеющие в своей структуре имидазольный цикл, представляют огромный пласт соединений, которые широко используются для разработки биологически активных молекул. Так, соединения, содержащие ядра имидазо[1,2-*a*]пиридина, имидазо[1,2-*a*]пиримидина, проявляют широкий спектр биологической активности. Среди них препараты с противовирусными [1-5], противовязвенными [6, 7], антибактериальными [8, 9] свойствами и препараты, являющиеся ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDK) [10]. Среди этих гетероциклов производные имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразина привлекают на удивление мало внимания. Функционализированные имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины можно рассматривать как аза-биоизостеры имидазо[1,2-*a*]пиридинов или имидазо[1,2-*a*]пиримидинов.

Целью нашей работы является синтез и дальнейшая модификация производных азоло[1,2,4,5]тетразина.

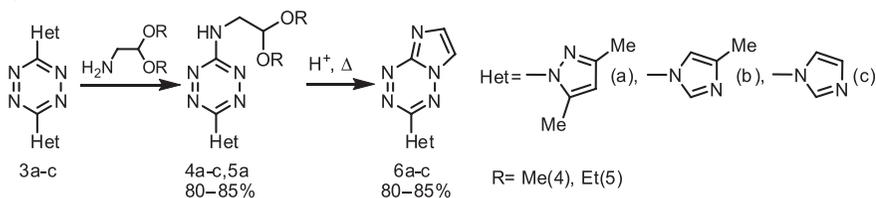
Ранее был описан эффективный способ синтеза производных 7-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразина **2** из легкодоступного 3-амино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-*s*-тетразина и 2-аминоацетофенона [11] (схема 1).

Схема 1



Нами найден способ синтеза имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразинов **6a-c**, не содержащих заместителей в 6 и 7 положениях гетероциклической системы, заключающийся в замещении гетероциклической группы в тетразинах **3a-c** при взаимодействии с 2,2-диметоксиэтиламином и последующей циклизации аминокетальных производных **4** и **5** при кипячении в уксусной кислоте с выходом 80–85% (схема 2). Описанный ранее метод синтеза соединения **6a** из 3-амино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина (**3a**) и хлорацетальдегида позволял получать целевой продукт с выходом только 13% [12].

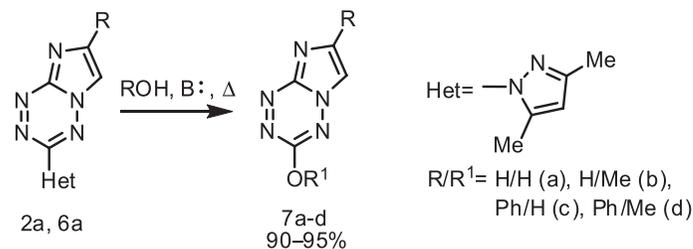
Схема 2



Было показано, что имидазотетразин **6a** и 7-фенилимидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразин **2a** аналогично реагируют с *O*-нуклеофилами. При взаимодействии с метанолом и гидроксидом калия в данных бициклических системах происходит замещение гетероциклической уходящей группы (схема 3). Таким образом, уходящая группа в тетразиновом цикле имидазотетразина **6a** сохраняет нуклеофугные свойства в реакциях с *O*-нуклеофилами и замещается на алкокси- и гидроксильную группы с хорошими выходами.

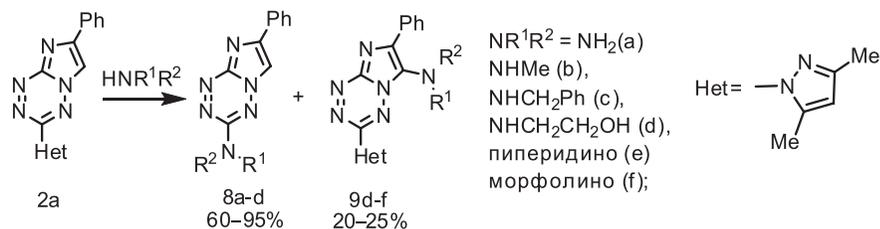
В случае взаимодействия 7-фенилимидазотетразина **2a** с аминами возможно два направления реакции: замещение уходящей группы в тетразиновом цикле, которое является основным процессом при

Схема 3



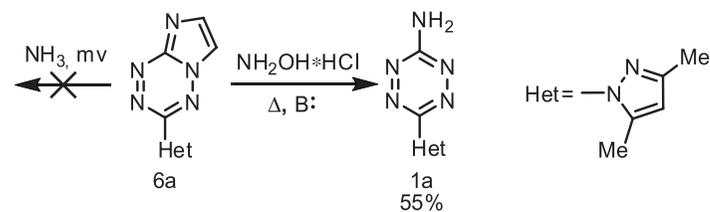
действием первичных аминов, а также нуклеофильное замещение атома водорода в положении C(6) имидазо[1,2-*b*]тетразина **2a**, преобладающее при использовании вторичных аминов [11] (схема 4).

Схема 4



Имидазотетразин **6a**, в отличие от 7-фенилимидазотетразина **2a**, не реагирует с аммиаком даже в условиях микроволновой активации. При взаимодействии с гидроксиламином неожиданно происходит раскрытие имидазольного цикла с последующим замещением на аминогруппу с образованием несимметричного 3,6-дизамещенного *s*-тетразина **1a** (схема 5); возможно, в ходе реакции узловой атом углерода подвергается нуклеофильной атаке с последующим раскрытием имидазольного цикла и его отщеплением.

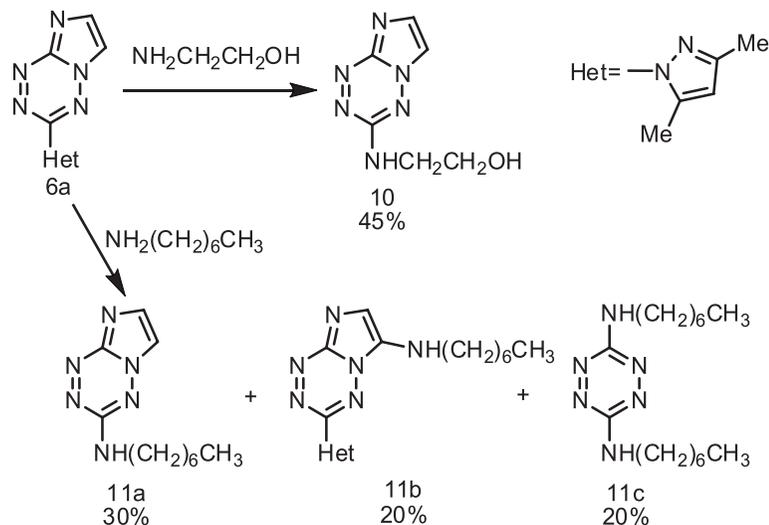
Схема 5



В отличие от 7-фенилимидазотетразина **2a**, взаимодействие имидазотетразина **7a** с первичными аминами протекает по нескольким направлениям с образованием разнообразных продуктов реакции. Кроме того, возрастает количество побочных реакций, которые уменьшают выход целевого продукта реакции. Для выделения продуктов реакции в кристаллическом виде необходимо использовать колоночную хроматографию.

При исследовании реакций исходного имидазотетразина **6a** с N-нуклеофилами, в частности с этаноламином, происходит замещение уходящей группы на остаток амина с образованием продукта **10** (схема 6). Однако при использовании гептиламина образуется смесь нескольких продуктов. Кроме продукта замещения гетероциклической уходящей группы **11a**, в результате нуклеофильного замещения водорода в имидазольном фрагменте по 6 положению системы образуется соединение **11b** и симметричный 3,6-диаминозамещенный тетразин **11c** (схема 6). Установлено, что состав реакционной смеси меняется при стоянии и в ней регистрируются только 2 продукта: **11a** и **11c**, при этом выход продукта **11a** повышается до 70%. Исходя из чего можно сделать вывод, что продукт **11b** неустойчив в растворе и подвергается

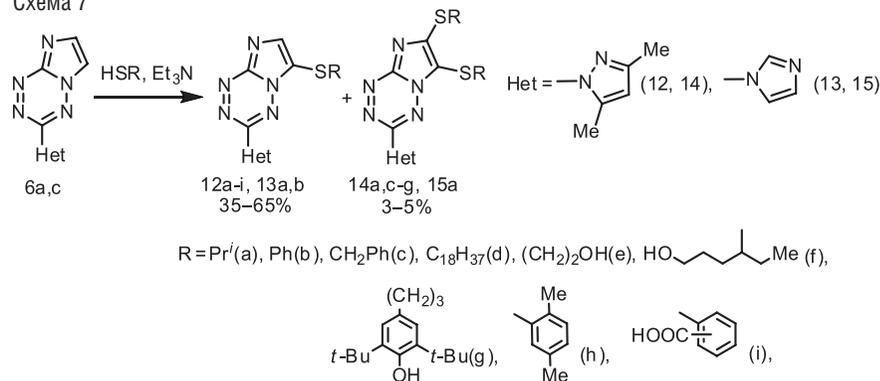
Схема 6



дальнейшим превращениям с образованием продуктов распада или же трансформируясь в другие продукты реакции **11a,c**.

Было показано, что имидазо[1,2-*b*][1,2,4,5]тетразины **6a,c** способны вступать в реакции с тиолами, образуя продукты нуклеофильного замещения водорода **12a-i**, **13a,b** (схема 7). В случае использования стерически незатрудненных реагентов наряду с основными продуктами наблюдается образование 6,7-дизамещенных имидазотетразинов **14a,c-g**, **15a** с низкими выходами, строение которых подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и масс-спектрометрии.

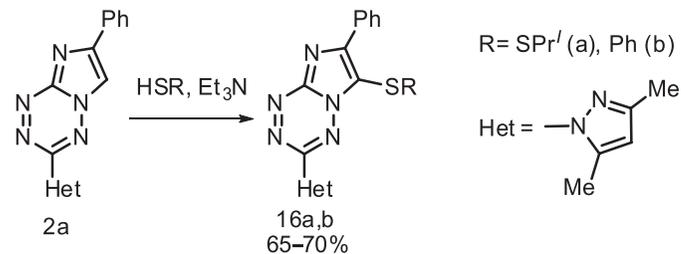
Схема 7



Полученные соединения **12a-i**, **13a,b** проявляют противотуберкулезную биологическую активность, являясь ингибиторами микобактериальных протеинкиназ.

7-Фенилимидазотетразин **2a** вступает в реакции с S-нуклеофилами, также давая продукты нуклеофильного замещения водорода **16a,b** (схема 8). В превращениях с данными производными исключена возможность образования побочных продуктов дизамещения имидазольного цикла.

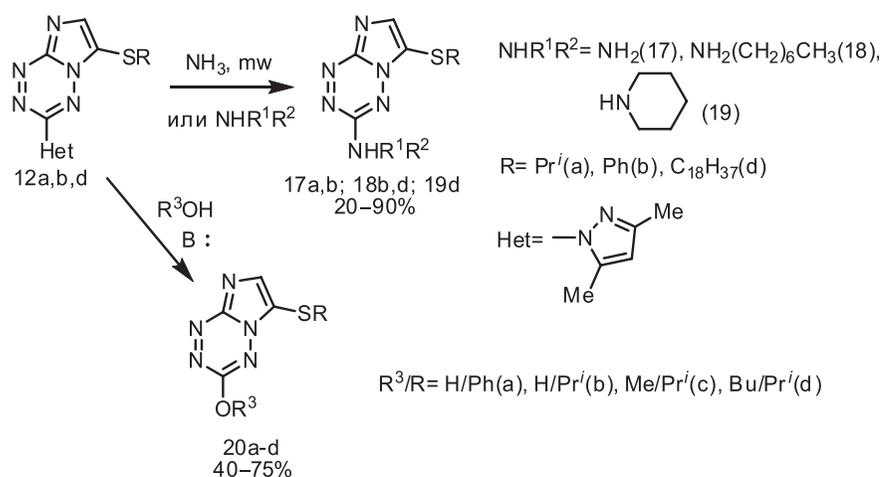
Схема 8



Были исследованы реакции нуклеофильного замещения в имидазотетразаинах **12a,b,d** с целью получения широкого ряда производных, в которых варьируются заместители в азольной части и тетразиновом цикле.

6-Тиозамещенные производные имидазотетразина **12a,b,d** вступают в реакции с аминами, алифатическими спиртами и гидроксидом калия, давая продукты нуклеофильного замещения гетероциклической уходящей группы – соединения **17a,b**, **18b,d**, **19d**, **20a-d** (схема 9). В отличие от имидазотетразина **6a**, не содержащего заместителей в 6 и 7 положении системы, в данном случае не наблюдалось образования продуктов раскрытия имидазольного фрагмента бициклической системы.

Схема 9

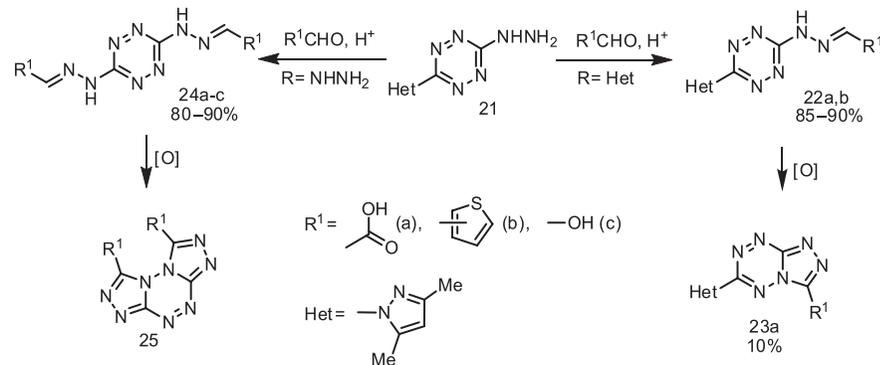


За последние несколько лет значительные успехи были достигнуты в химии энергоёмких материалов, созданных на основе азотсодержащих гетероциклов. В качестве потенциальных кандидатов для замены традиционных взрывчатых веществ, таких как тринитротолуол (TNT, тротил), 1,3,5-тринитро-1,3,5-триазадициклогексан (RDX, гексоген) и 1,3,5,7-тетранитро-1,3,5,7-тетраазадициклооктан (HMX, октоген), могут быть использованы богатые азотом соединения, имеющие высокие значения теплоты образования. Азолы (пиразолы, триазолы, тетразолы, фуразаны) и азины (триазины и тетразины),

содержащие нитро-, азо-, азокси- и/или азидные заместители являются традиционными источниками энергоёмких материалов. Такие энергонасыщенные соединения привлекательны из-за большой теплоты образования, а кроме того, они являются более экологичными, поскольку в результате их сгорания образуется в основном азот.

Нами синтезированы разнообразные тетразинилгидразоны *s*-тетразинов **22a,b**, **24a-c**, которые являются удобной платформой для создания на их основе новых би- и трициклических систем с высоким содержанием азота (схема 10). Посредством окислительной циклизации из гидразонов могут быть получены разнообразные триазолотетразины с различными заместителями в триазольных циклах.

Схема 10



Таким образом, в работе показано, что имидазотетразины легко модифицировать при действии C-, N-, S-нуклеофилов. В результате таких реакций возможно получать разнообразные продукты нуклеофильного замещения, как гетероциклической уходящей группы по атому C(3), так и атома водорода в положении C(6), которые могут стать удобной платформой для создания на их основе новых энергонасыщенных материалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН  
 (проекты 12-П-3-1014, 12-П-3-1030, 12-С-3-1023, 12-Т-3-1031),  
 РФФИ (проект 11-03-00545-а), ГК № 02.740.11.0260,  
 № 11411.1008700.13.073 и НШ-65261.2010.3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gudmundsson K.S., Drach J.C., Townsend L.B.* Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridine C-Nucleosides with an unexpected site of ribosylation // *J. Org. Chem.*, 1997. V. 62. P. 3453–3459.
2. *Pan S., Wang G., Shinazi R.F., Zhao K.* Synthesis of novel isoxazolinyl substituted imidazo[1,2-a]pyridine C-nucleoside analogs // *Tetrahedron Lett.*, 1998. V. 39. P. 8191–8194.
3. *Lhassani M., Chavignon O., Chezal J.M., Teulade J.C., Chapat J.P., Snoeck R., Andrei G., Balzarini J., De Clercq E., Gueiffier A.* Synthesis and antiviral activity of imidazo[1,2-a]pyridines // *Eur. J. Med. Chem.*, 1999. V. 34. P. 271–274.
4. *Hamdouchi C., de Blas J., del Prado M., Gruber J., Heinz B.A., Vance L.* 2-Amino-3-substituted-6-[(E)-1-phenyl-2-(N-methylcarbamoyl)-vinyl]imidazo[1,2-a]pyridines as a novel class of inhibitors of human rhinovirus: stereospecific synthesis and antiviral activity // *J. Med. Chem.*, 1999. V. 42. P. 50–59.
5. *Gudmundsson K.S., Williams J.D., Drach J. C., Townsend L.B.* Synthesis and antiviral activity of novel erythrofuransyl imidazo[1,2-a]pyridine C-nucleosides constructed via palladium coupling of iodoimidazo[1,2-a]pyridines and dihydrofuran. // *J. Med. Chem.*, 2003. V. 46. P. 1449–1455.
6. *Kaminsky J.J., Puchalski, C., Solomon D.M., Rizvi R.K., Conn D.J., Elliot A.J., Lovey R.G., Guzik H., Chui P.J.S., Long J.F., McPhail A.T.* Conformational considerations and the antiulcer activity of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and related analogues // *J. Med. Chem.*, 1989. V. 32. P. 1686–1700.
7. *Kaminsky J.J., Doweiko A.M.* Analysis of the in vitro biochemical and in vivo gastric antiseecretory activity of substituted imidazo[1,2-a]pyridines and related analogues using comparative molecular field analysis and hypothetical active site lattice methodologies // *J. Med. Chem.*, 1997. V. 40. P. 427–436.
8. *Rewankar G.R.; Matthews J.R., Robins R.K.* Synthesis and antimicrobial activity of certain imidazo[1,2-a]pyrimidines // *J. Med. Chem.*, 1975. V. 18. P. 1253–1255.
9. *Rival Y., Grassy G., Michael G.* Synthesis and antibacterial activity of some imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives // *Chem. Pharm. Bull.*, 1992. V. 40. P. 1170–1176.
10. *Byth K.F., Culshaw J.D., Gree S., Oakes S., Thomas A.P.* Imidazo[1,2-a]pyridines. Part 2. SAR and Optimization of a Potent and Selective Class of Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004. V. 35. P. 2245–2248.
11. *Ганебных И.Н.* Синтез и превращения 3,6-дизамещенных и азо-лоаннелированных s-тетразинов. Дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, 2003. 229 с.
12. *Pellegatti L., Vedrenne E., Leger J.-M., Jarry C., Routier S.* Efficient pallado-catalyzed C6-(het)arylation of imidazo[1,2-b][1,2,4,5]tetrazines under microwave irradiations // *J. Comb. Chem.*, 2010. V. 12. N 4. P. 604–608.

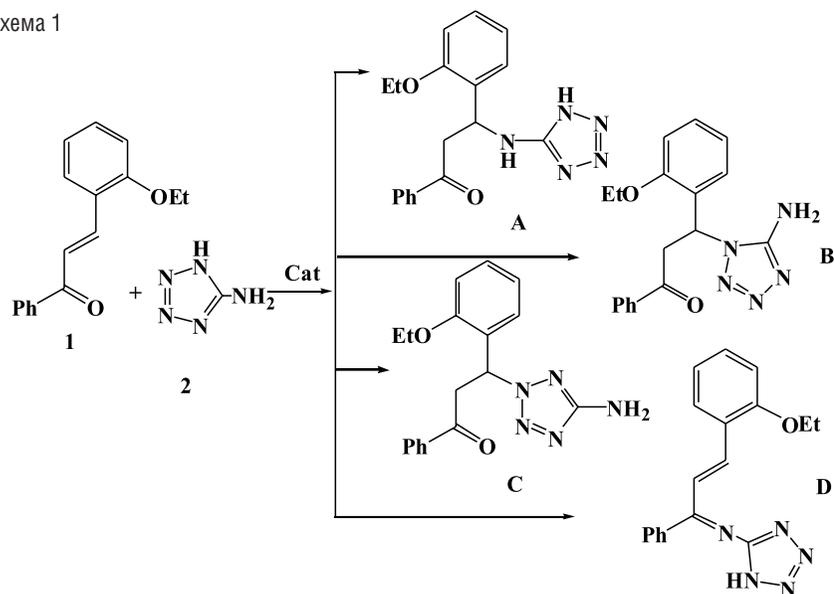
*М.С. Валова, И.Г. Овчинникова, О.В. Федорова, Г.Л. Русинов*

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

### **ОРТО-АЛКОКСИЗАМЕЩЕННЫЕ ХАЛКОНЫ В РЕАКЦИИ С 5-АМИНО-1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛОМ**

Наличие в молекуле  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов (халконов) двух электрофильных центров открывает перед ними широкие синтетические возможности в реакциях с нуклеофилами. Изменение только одного заместителя в молекуле халкона может удивить широким разнообразием образующихся продуктов. *Орто*-заместитель, помимо мезомерного и индуктивного эффектов, может влиять на реакционную способность халкона, затрудняя подход молекулы реагента к субстрату. С другой стороны, *орто*-заместитель, такой как алкокси-группа, может способствовать координации субстрата или катализатора и смещать равновесие в ту или иную сторону. Молекула 5-амино-1,2,3,4-тетразола обладает несколькими нуклеофильными атомами азота, но из-за симметричности молекулы, теоретически, возможны три варианта атаки по механизму 1,4-присоединения (A–C) и возможность образования основания Шиффа по карбонильному атому углерода (D) (схема 1).

Схема 1



Наличие в реакционной среде даже некоторых из указанных интермедиатов **A–D** позволяет ожидать формирования широкого ряда неожиданных продуктов, в том числе гетероциклических, что может быть достоинством этой реакции. Однако, судя по литературным данным, исследователи обычно ограничиваются выделением только основных продуктов реакции [1].

В рамках теории возмущения молекулярных орбиталей 5-амино-1,2,3,4-тетразол реагирует с халконом по механизму орбитально-контролируемого 1,4-присоединения. Это становится возможным благодаря сочетанию высокой степени делокализации заряда и понижению уровня НСМО при  $\beta$ -углеродном атоме и большой степени делокализации заряда (повышение уровня ВЗМО) нуклеофила.

В некоторых случаях реакция бывает достаточно чувствительна к условиям среды, и сравнительно небольшие изменения могут привести к изменению механизма реакции на 1,2-присоединение (контролируемое зарядом) [1].

В связи с этим задачей исследования явилось детальное исследование продуктов реакции *орто*-замещенных халконов с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом, оптимизация условий реакции и разработка каталитических систем, позволяющих останавливать реакцию на нужной стадии.

В качестве предмета исследования был выбран (*E*)-3-(2-этоксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (**1**) – структурный аналог халконо-подандов, которые представляют интерес для органической, фармацевтической и супрамолекулярной химии [2].

В работе показано, что, варьируя условия исследуемой реакции, можно получать целый ряд разнообразных продуктов различной глубины окисления. Но это только часть сюрпризов, которыми может удивить одна реакция.

Нами была проведена серия экспериментов взаимодействия 5-амино-1,2,3,4-тетразола (**2**) с соединением **1** в полярном апротонном (DMF) и полярном протонном (EtOH) растворителях в присутствии *t*-BuOK, Et<sub>3</sub>N, HCl и в отсутствие катализатора при комнатной температуре в течение трех недель и при нагревании в течение трех дней. Данные представлены на схемах 1, 2, 3 и в табл. 1.

Таблица 1

Соотношение продуктов взаимодействия халкона **1** (R=OEt) с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом в реакционной смеси по данным ВЭЖХ

Растворитель	EtOH				DMF			
	<i>t</i> -BuOK	Et <sub>3</sub> N	----	HCl	<i>t</i> -BuOK	Et <sub>3</sub> N	----	HCl
Продукты	Содержание основных продуктов в реакционной среде (%)							
<b>1</b>	23	39	74	38	16	34	70	33
<b>3</b>	24	28	9	6	47	42	21	44
<b>4</b>	22	22	10	25	7	3	2	2
<b>5</b>	6	3	1	7	12	9	1	10
<b>6</b>	1	0	0	2	4	0	0	6
<b>7</b>	11	4	4	8	3	1	1	1
<b>10+11</b>	4	1	0	3	2	0	0	0
<b>12</b>	5	0	0	0	2	0	0	0
<b>A</b>	3	3	1	2	0	4	3	0

В результате эксперимента были обнаружены продукты, свидетельствующие о прохождении реакции через аддукт **B**, и в незначительных количествах был обнаружен аддукт **A** (схемы 1, 2, табл. 1).

В результате трансформации аддукта **B** в реакции образуется 3 основных продукта: **3**, **4**, **5** (схема 2) со средними выходами (табл. 1), при этом полной конверсии халкона **1** не наблюдалось ни в одном случае.

Было обнаружено, что протонный растворитель способствует образованию продукта **4**, тогда как в ДМФА равновесие смещается в сторону дигидроазолопиримидина **3**, увеличение выхода соединения **3** происходит при использовании сильного основания – *t*-BuOK.

Схема 2

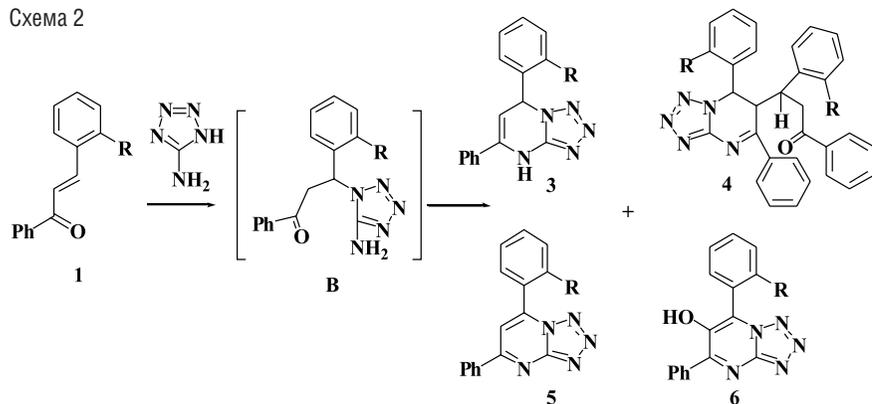
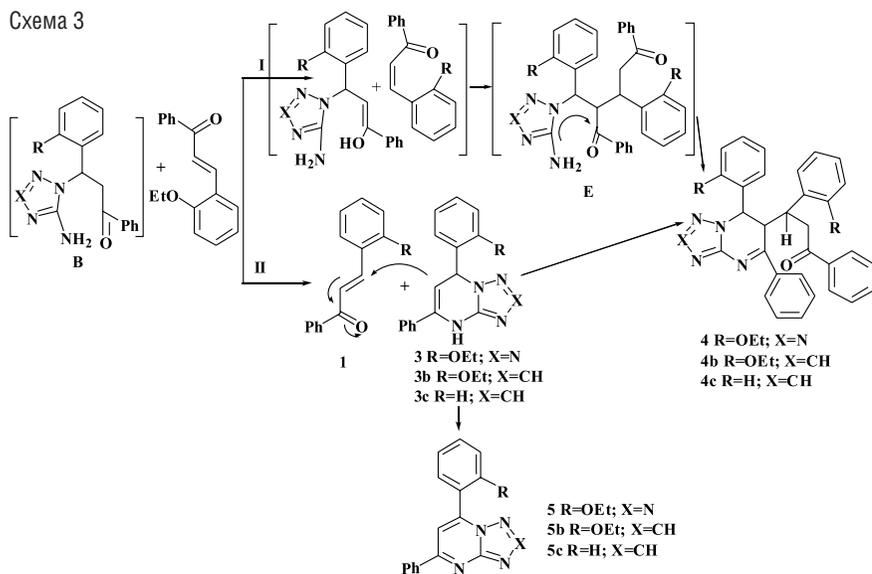


Схема 3



Соотношение продуктов определяли исходя из данных ВЭЖХ и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии реакционных смесей.

Образование соединения **4** теоретически возможно по двум направлениям (схема 3). Путь II описывается в литературе на примере реакции взаимодействия халкона **1** (R=H) с 2-амино-1,3,4-триазолом **2** (X=CH). Авторы [3] предполагают, что образование аддукта **4b** идет через взаимодействие образовавшегося в процессе реакции 4,7-дигидротриазоло[1,5-а]пиримидина **3b** (X=CH) со второй молекулой халкона. В пользу второго пути свидетельствует эксперимент по синтезу соединения **4c** непосредственно из соединения **3c** и халкона **1** (R=H).

Путь I – это присоединение второй молекулы халкона к интермедиату **B**, с образованием интермедиата **E** и последующей атакой аминогруппы по карбонильному углероду. В пользу этого пути говорит несколько косвенных фактов. Например, соединение **4b** обнаружено с 30% выходом после 5 часов перемешивания в присутствии эквимольных количеств гидроксида калия, в то время как соединение **3b** еще не было обнаружено. Через 1.5 дня в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  появляется примесь 4,7-дигидротриазоло[1,5-а]пиримидина **3** в следовых количествах. А через два месяца соединение **3b** в реакционной смеси не обнаружено. В спектрах ЯМР наблюдаются сигналы дигидропиримидина **3b** с примесью его окисленной формы **5b** (табл. 2)

Таблица 2

 Содержание продуктов **3b** и **4b** в реакционной смеси в зависимости от времени

Время, ч	Соединение, %	
	<b>3b</b>	<b>4b</b>
5	0	29
36	1	56
1500	80	0

С другой стороны, выходы соединения **4** в этаноле выше, что свидетельствует о положительном влиянии наличия протона. Вероятно, протонный растворитель способствует переносу протона, а также стабилизирует енольную форму аддукта **B**.

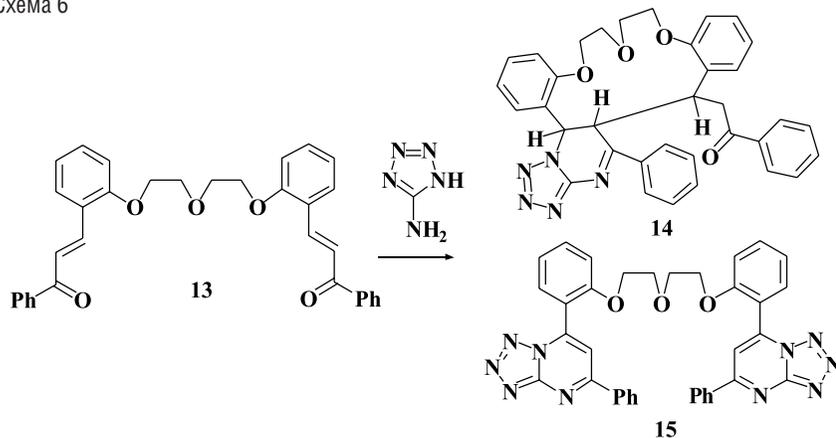
Следовательно, суммируя вышеперечисленные факты, можно сделать вывод о возможности реализации обоих механизмов реакции.



Нагревание в течение 18 ч приводит к ускорению процессов, в том числе ретроальдольного распада, что несколько понижает выходы основных продуктов. При этом также ни в одном случае не наблюдается полная конверсия халкона **1**. При нагревании в этаноле в присутствии *t*-BuOK или KOH также происходит преимущественное образование дигидропиримидина **3** (48–55%). Тогда как при нагревании в ДМФА с *t*-BuOK или KOH преимущественно образуются ароматические пиримидины **5A–5C** (40–45%) и продукт дальнейшего взаимодействия – соединение **7** с выходом около 9%. Увеличение температуры ДМФА до кипения усиливает деструкцию халкона **1**, что приводит к увеличению количества соединений **10** и **11**.

При переходе от *орто*-этоксихалкона **1** к халконо-поданду **13** (схема 6) характер основных продуктов реакции также значительно меняется в зависимости от растворителя. Так, в этаноле (*t*-BuOK, KOH) в основном образуется краунофан **14** (более 50%). Это объясняется особенностями пространственной структуры халконо-поданда, а именно пространственной сближенностью его терминальных групп. Это облегчает прохождение необычных внутримолекулярных реакций. Кроме того, ион калия может выступать в качестве темплата и обеспечивать еще большее сближение терминальных халконовых групп.

Схема 6



В случае использования ДМФА (*t*-BuOK, KOH) в качестве растворителя, в реакционной смеси наблюдаются преимущественно окисленные формы – соединение **15** и его азидная форма. Тем не менее

в ДМФА также отмечено образование продукта **14**, что, опять же, можно объяснить особенностями поданда **13**.

Полученные соединения **3–15** были исследованы с помощью ИК-спектроскопии (ИК-Фурье-спектрометр «Spectrum One» фирмы «PerkinElmer» с помощью приставки диффузного отражения), ЯМР-спектроскопии в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> и CDCl<sub>3</sub> для соединения **5** на приборе «Bruker DRX-400» с рабочей частотой 400 МГц, с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Voetius». ТСХ осуществляли на пластинках «Silufol-254», пятна проявляли парами йода. Эксперименты ВЭЖХ проведены на аналитическом жидкостном хроматографе «Agilent 1100». Структура соединений **3, 4, 8, 10, 11, 12, 14** подтверждена данными РСА. Рентгеноструктурный анализ соединений проводили на автоматическом дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD-детектором (MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ , графитовый монохроматор,  $T = 295 \text{ K}$ ). Анализы проведены в ЦКП «Спектроскопия и анализ органических соединений»

*Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ-5505.2012.3), а также УрО РАН (проект № 12-П-234-2003).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Десенко С.М., Орлов В.Д. Азагетероциклы на основе ароматических непредельных кетонов. Харьков: Фолио, 1998. 148 с.
2. Студ Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. Т. 1. М.: ИКЦ «Академкнига», 2007. 480 с.
3. Lipson V.V., Ignatenko I.V., Desenko S.M., Shishkin O.V., Komykhov S.A., Logvinenko N.V., Orlov V.D., Meier H. Reactions of 4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines with  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds // J. Heterocycl. Chem., 2003. V. 40. № 6. P. 1081–1086.

А.В. Сафрыгин, В.А. Ануфриев, В.Я. Сосновских

Уральский федеральный университет имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина, Институт естественных наук  
620083, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-МЕТИЛ- И 2-ТРИФТОРМЕТИЛХРОМОНОВ С С-НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ. НЕОЖИДАННЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[с]КУМАРИНА

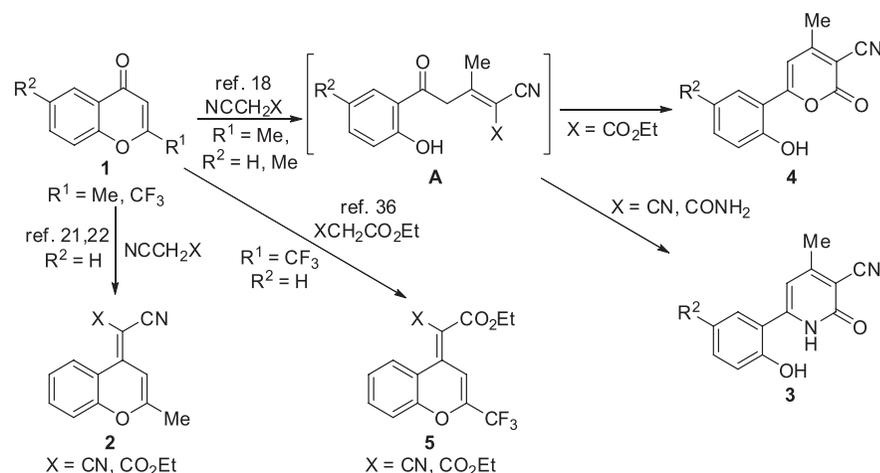
Хромоны (4*H*-хромен-4-оны, 4*H*-1-бензопиран-4-оны) являются природными кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, выполняющими важные биологические функции в природе [1]. Многие природные и синтетические производные хромона, включая и 2-метилхромоны, проявляют различные типы биологической активности (противовирусную, противоаллергическую, нейролептическую, противовоспалительную и противоопухолевую) [2–7], а также находят применение в качестве ценных синтетических полупродуктов в производстве фармацевтических препаратов и новых гетероциклических соединений [8–13].

Хромоновые системы имеют два активных электрофильных центра: при С-2 и при С-4 углеродных атомах. Пироновое кольцо характеризуется низкой ароматичностью, и в реакциях с нуклеофильными реагентами оно часто выступает в качестве α,β-непредельного карбонильного фрагмента. Поэтому реакции хромонов с нуклеофилами обычно начинаются с атаки по С-2 атому, которая часто сопровождается раскрытием пиронного кольца и образованием интермедиатов, способных участвовать в различных внутримолекулярных процессах, приводя к формированию новых гетероциклических систем [14–18]. С другой стороны, реакции с нуклеофильными реагентами могут начинаться и с атаки по С-4 атому; в этом случае происходит 1,2-присоединение (конденсация Кнёвенагеля), причём продуктами подобных превращений являются соответствующие метилиденные структуры [19–22].

Известно, что пироновое кольцо 2-метилхромонов **1** ( $R^1 = \text{Me}$ ) склонно к расщеплению под действием N-нуклеофильных реагентов, таких как амины [23], гидразины [15, 24], гидроксиламин [15, 25]

и тиомочевина [26]. Что касается взаимодействия с С-нуклеофилами, то в литературе имеется ограниченное число публикаций, посвящённых реакциям подобного рода. Почти во всех случаях взаимодействие с активными метиленовыми соединениями протекает без раскрытия пиронного кольца, по типу 1,2-присоединения, с участием карбонильной группы субстрата, приводящего к получению соответствующего метилиденного производного **2** [21, 22] (схема 1).

Схема 1  
Литературные сведения о реакциях 2-метил-  
и 2-трифторметилхромонов с метиленактивными соединениями



С другой стороны, имеются только два сообщения, относящихся к реакциям 2-метилхромонов **1** ( $R^1 = \text{Me}$ ) с С-нуклеофильными реагентами, ведущим к продуктам 1,4-присоединения. Например, взаимодействие комплекса метилмедь- $\text{BF}_3$  происходит через сопряжённое присоединение к двойной связи γ-пироновой системы с образованием 2,2-диметилхроман-4-онов [27, 28]. Недавно была опубликована работа о взаимодействии соединений **1** ( $R^1 = \text{Me}$ ) с малонитрилом, цианацетамидом и этилцианацетатом в присутствии этилата натрия, приводящем к 2-пиридонам **3** и 2-пиронам **4** [18]. В отличие от ранее опубликованных результатов [22] указанные реакции трактуются как процессы, протекающие через нуклеофильное 1,4-присоединение, которое сопровождается раскрытием пиронного кольца и последующей внутримолекулярной гетероциклизацией (схема 1).

Известно, что 2-алкилхромоны в реакциях с нуклеофильными реагентами обладают более низкой реакционной способностью по сравнению с 2-незамещёнными хромонами из-за соответствующих электронных и стерических факторов. Однако введение электроноакцепторных  $R^F$  групп во второе положение хромонной системы значительно изменяет реакционную способность пиранового цикла и обеспечивает более широкий синтетический потенциал 2-полифторалкилхромонов [29]. За последние годы эти соединения привлекли значительное внимание в качестве высокорекреакционных субстратов, которые могут служить исходными структурами при синтезе различных частично фторированных гетероциклов. Это связано с более высокой электрофильностью С-2 атома, который первым атакуется в реакциях с N-, S- и C-нуклеофилами [30–35]. Среди разнообразных превращений 2-трифторметилхромона (**1**,  $R^1 = CF_3$ ,  $R^2 = H$ ) описана и катализируемая  $TiCl_4$  конденсация Кнёвенагеля с этилцианацетатом и диэтилмалонатом, которая с хорошими выходами приводит к образованию метилиденовых производных 4*H*-хромона **5** [36] (схема 1).

В связи с противоречивыми литературными данными, касающимися 2-метилхромонов **1** ( $R^1 = Me$ ), мы повторно исследовали их реакции с активными метиленовыми соединениями в тех же условиях [18, 22]. При этом для выяснения влияния электронной природы заместителя в положении 2 ряд исходных хромонов был существенно расширен: изучались 2-метилхромоны и 2-трифторметилхромоны с различными заместителями в бензольном кольце, а также незамещённый хромон. Часть полученных нами результатов по 2-трифторметилхромонам опубликована в работе [37].

Оказалось, что хромон **1a**, 2-метилхромоны **1b-e** и 2-трифторметилхромон **1f** реагируют с цианацетамидом и N-метилцианацетамидом в присутствии этилата натрия в абсолютном этаноле (кипячение с обратным холодильником в течение 10 ч) с образованием 6-(2-гидроксиарил)-3-цианопиридин-2-онов **6a-l** с выходами 47–76% (схема 2, табл. 1). Эти реакции являются примерами ранее уже известных превращений 2-метилхромонов **1b,c** [18] и могут рассматриваться как нуклеофильное 1,4-присоединение цианацетамидов. Результатом является образование новой С–С связи (интермедиаты **A** и **B**) с последующей циклодегидратацией, приводящей к продуктам **6** (схема 2). Для выяснения региоселективности реакции все сигналы в ЯМР  $^1H$ - и  $^{13}C$ -спектрах соединений **6d,l** были отнесены с помощью

Схема 2

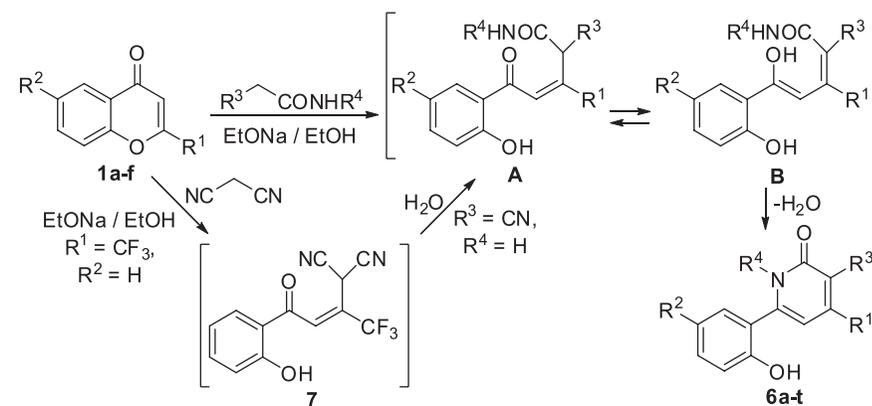
**Взаимодействие хромонов с метиленактивными соединениями, содержащими амидную группу**


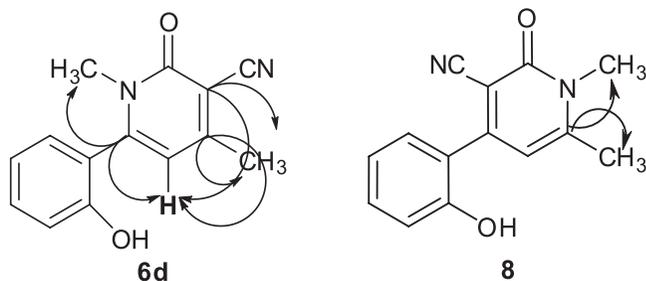
Таблица 1

**Продукты взаимодействия хромонов с метиленактивными соединениями, содержащими амидную группу**

Хромон	Продукт	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	Выход, %
<b>1a</b>	<b>6a</b>	H	H	CN	H	60
<b>1a</b>	<b>6b</b>	H	H	CN	Me	47
<b>1b</b>	<b>6c</b>	Me	H	CN	H	55
<b>1b</b>	<b>6d</b>	Me	H	CN	Me	56
<b>1c</b>	<b>6e</b>	Me	Me	CN	H	47
<b>1c</b>	<b>6f</b>	Me	Me	CN	Me	63
<b>1d</b>	<b>6g</b>	Me	Cl	CN	H	69
<b>1d</b>	<b>6h</b>	Me	Cl	CN	Me	67
<b>1e</b>	<b>6i</b>	Me	Br	CN	H	76
<b>1e</b>	<b>6j</b>	Me	Br	CN	Me	68
<b>1f</b>	<b>6k</b>	$CF_3$	H	CN	H	68
<b>1f</b>	<b>6l</b>	$CF_3$	H	CN	Me	74
<b>1a</b>	<b>6m</b>	H	H	$CONH_2$	H	32
<b>1b</b>	<b>6n</b>	Me	H	$CONH_2$	H	37
<b>1f</b>	<b>6o</b>	$CF_3$	H	$CONH_2$	H	53
<b>1c</b>	<b>6p</b>	Me	Me	CN	$NH_2$	41
<b>1f</b>	<b>6q</b>	$CF_3$	H	CN	$NH_2$	55
<b>1f</b>	<b>6r</b>	$CF_3$	H	$COCH_3$	H	65
<b>1f</b>	<b>6s</b>	$CF_3$	H	$COCH_3$	Ph	38
<b>1f</b>	<b>6t</b>	$CF_3$	H	$CO_2Et$	H	85

2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC экспериментов. При расшифровке строения соединения **6l** выбор между 4-CF<sub>3</sub>- и 6-CF<sub>3</sub>-2-пиридоновыми структурами был сделан в пользу первой на основании  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра (C-3: 97.0 м.д., кв.,  $^3J_{\text{C,F}} = 2.2$  Гц; C-5: 103.8 м.д., кв.,  $^3J_{\text{C,F}} = 4.4$  Гц; C-4: 143.9 м.д., кв.,  $^2J_{\text{C,F}} = 33.0$  Гц). Помимо ожидавшихся сигналов ароматических протонов в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединения **6d** в DMSO-d<sub>6</sub> проявились четыре синглета, соответствующие метильной и N-метильной группам ( $\delta$  2.38 и 3.23), протону Н-5 ( $\delta$  6.30) и протону фенольного гидроксила ( $\delta$  10.27). Выбор между 4-метил- и 6-метил-2-пиридонами был сделан в пользу первого на основании 2D HMBC-спектра соединения **6d**. Так, все атомы углерода пиридонового цикла, взаимодействующие с протоном Н-5, также взаимодействуют с протонами метильных групп, что характерно для структуры **6d**, но невозможно для структуры **8** (схема 3); в полученных спектрах также отсутствуют кросс-пики атома С-6 с протонами обеих метильных групп, характерные для структуры **8**.

Схема 3 Альтернативные структуры продуктов реакции 2-метилхронона **1b** с N-метилцианацетамидом



Кроме цианацетамида и N-метилцианацетамида в качестве реагентов с метиленовой группой, активированной амидным фрагментом, были исследованы цианацетогидразид, малонодиамид, ацетоацетамид, N-фенилацетоацетамид и карбоксиэтилацетамид. Во всех случаях в результате взаимодействия хромонов с этими реагентами были выделены продукты **6m-t**, имеющие строение 6-(2-гидроксиарил)пирид-2-она. Выводы о структуре этих соединений были сделаны на основании данных ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектров и элементного анализа. Кроме того, в реакции 2-трифторметилхронона **1f** с малононитрилом был получен тот же продукт, что и в реакции соединения **1f**

с цианацетамидом, причём практически с тем же выходом (65%). Это можно объяснить тем, что одна из цианогрупп образующегося в ходе реакции интермедиата **7** подвергается гидролизу до амидной группы с образованием структуры типа **A**, через которую и протекает взаимодействие с цианацетамидом.

Таким образом, реакции метиленактивных амидов с 2-метилхрононами, 2-трифторметилхромоном и незамещённым хромоном протекают одинаковым образом, давая 2-пиридоны. Это указывает на то, что введение заместителей различной природы в положение 2 хромоновой системы существенно не влияет на ход процесса. Однако более слабые нуклеофилы, например ацетоацетамид и N-фенилацетоацетамид, в реакции с 2-метилхрононами участия не принимают.

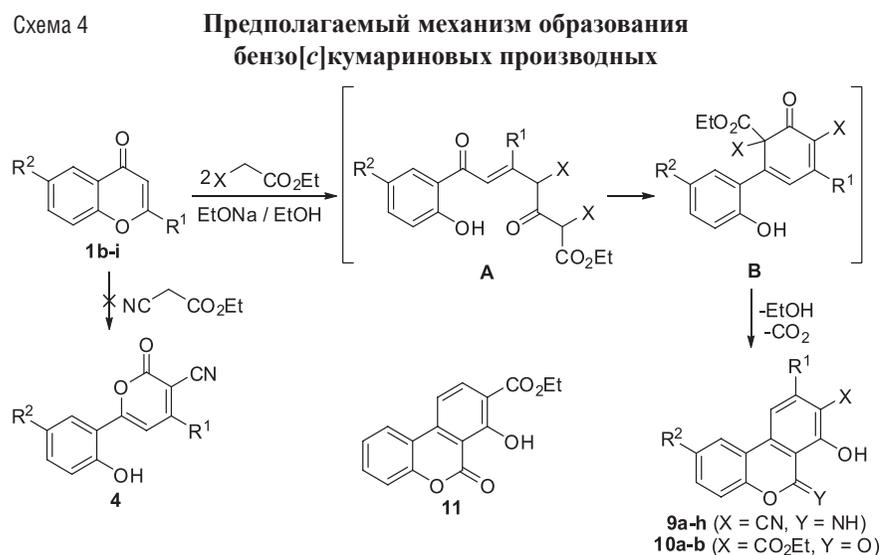
Ранее указывалось [17, 18], что реакция хромонов **1b,c** с этилцианацетатом ведёт к соединениям **4** ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{Me}$ ). Повторное изучение этой реакции с участием 2-метилхромонов **1b-e** и 2-трифторметилхромонов **1f-i** с использованием методики, опубликованной в работе [18], не подтвердило образование 2-пиридинового кольца. Мы нашли, что реакции соединений **1b-i** с двумя эквивалентами этилцианацетата в присутствии этилата натрия в кипящем абсолютном этиловом спирте ведут к высокоплавким твёрдым продуктам с низкой растворимостью в таких растворителях, как этанол, ацетон, толуол, ДМФА и ДМСО (выходы 33–66%, табл. 2). Соединение **9a** было

Таблица 2

Продукты взаимодействия хромонов с этилцианацетатом и диэтилмалонатом

Хромон	Продукт	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Выход, %
<b>1b</b>	<b>9a</b>	Me	H	CN	41
<b>1c</b>	<b>9b</b>	Me	Cl	CN	55
<b>1d</b>	<b>9c</b>	Me	Me	CN	36
<b>1e</b>	<b>9d</b>	Me	Br	CN	61
<b>1f</b>	<b>9e</b>	CF <sub>3</sub>	H	CN	66
<b>1g</b>	<b>9f</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	CN	33
<b>1h</b>	<b>9g</b>	CF <sub>3</sub>	Me	CN	63
<b>1i</b>	<b>9h</b>	CF <sub>3</sub>	MeO	CN	61
<b>1f</b>	<b>10a</b>	CF <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	52
<b>1g</b>	<b>10b</b>	CF <sub>3</sub>	Cl	CO <sub>2</sub> Et	38

описано Ибрагимом и сотр. [18] как  $\alpha$ -пирон **4** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ), однако по данным элементного анализа его состав соответствовал 1:2-аддукту  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . На основании элементного анализа, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и ИК-спектров и сравнения спектральных данных с данными, опубликованными для родственных структур, строение соединения **9a** было установлено как 7-гидрокси-6-имино-9-метил-6*H*-бензо[*c*]хромен-8-карбонитрил. Группа Ибрагима отнесла сигналы ароматических протонов в ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре при  $\delta$  7.37–8.29 м.д. к фенольным протонам соединения **4** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ), тогда как они скорее принадлежат кумариновой системе. Дополнительное подтверждение структуры **9** было обнаружено в ИК-спектрах синтезированных соединений, в которых наблюдалось высокохарактеристическое поглощение цианогруппы при 2208–2216  $\text{cm}^{-1}$ , а также имино- и гидроксильной групп соответственно при 1678–1698, 3321–3326 и 3420–3428  $\text{cm}^{-1}$ . Отсюда следовало, что структура **4** должна быть изменена на структуру **9**. Аналогичное строение следует приписать и другим продуктам превращений **9b-h** с участием этилцианацетата (схема 4).



Таким образом, реакция хромонов **1** с этилцианацетатом идет совсем другим путём, в отличие от метиленовых соединений, содержащих амидную группу. Она представляет собой одностадийное

трехкомпонентное превращение и может быть использована для получения функционализированных 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онов. В этом случае этилцианацетат может рассматриваться в качестве синтетического эквивалента 1,3-дицианацетона, который относится к труднодоступным реагентам.

Аналогично, реакция хромонов **1f,g** с диэтилмалонатом в тех же условиях протекает в соответствии со стехиометрией 1:2 и приводит к 7-гидрокси-6-оксо-9-трифторметил-6*H*-бензо[*c*]хромен-8-карбоксилатам **10a,b** (схема 4).

На схеме 4 изображен предполагаемый механизм взаимодействия хромонов с этилцианацетатом и диэтилмалонатом. Первоначальная нуклеофильная атака активированного основанием метиленового соединения происходит по С-2 атому; последующая конденсация образующегося продукта нуклеофильного присоединения с участием второй молекулы реагента приводит к интермедиату **A** (изначальная самоконденсация исходного эфира также не может быть исключена). Далее следует внутримолекулярная циклизация (завершающаяся дегидратацией) с образованием интермедиата **B**, претерпевающего (после гидролиза и декарбоксилирования) ароматизацию. Такому протеканию процесса не противоречит тот факт, что кумарин **10a** с выходом 57% также был получен из хромона **1f** и диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата, который является синтетическим эквивалентом двух молекул диэтилмалоната.

Полученные результаты представляют определённый интерес в связи с тем, что о синтезе производных 6*H*-бензо[*c*]хромен-6-онов **9** и **10**, также известных как бензо[*c*]кумарины или дибензо- $\alpha$ -пироны, из 2-замещённых хромонов ранее не сообщалось. Интересно, что введение в положение 2 хромоновой системы электроноакцепторной трифторметильной группы вновь не повлияло на ход реакции, однако сделало её возможной для взаимодействия с диэтилмалонатом, тогда как реакции хромона и 2-метилхромонов с этим реагентом не происходят. Тем не менее незамещённый хромон реагирует с диэтил-1,3-ацетондикарбоксилатом, образуя продукт **11** (выход 39%).

Наиболее наглядно влияние природы заместителя в положении 2 хромоновой системы проявляется в реакциях хромона **1a**, 2-метилхромона **1b** и 2-трифторметилхромона **1f** с двумя эквивалентами диэтилмалоната и его синтетического аналога – диэтил-1,3-ацетондикарбо-

ксилата. Если во втором положении находится электроноакцепторная  $\text{CF}_3$  группа, которая повышает электрофильность С-2 атома, то реакция успешно протекает с обоими реагентами. Однако если вместо  $\text{CF}_3$  группы находится электронодонорная  $\text{CH}_3$  группа, которая снижает электрофильность того же С-2 атома, то реакция не происходит ни с одним из указанных реагентов. И, наконец, незамещённый хромон реагирует только с диэтил-1,3-ацетондикарбоксилатом, являющимся более сильным нуклеофильным реагентом, чем диэтилмалонат, не проявляющий в этом случае достаточной реакционной способности.

В работе исследованы реакции незамещённого хромона и хромонов, содержащих во втором положении метильный или трифторметильный заместитель, с различными метиленактивными соединениями, выступающими в качестве С-нуклеофильных реагентов. Показано, что реакции соединений с активированной метиленовой группой, у которых последняя связана с амидной или гидразидной группой, приводят к образованию замещённых 6-(2-гидроксифенил)пирид-2-онов. Взаимодействие с этилцианацетатом, диэтилмалонатом, а также с диэтил-1,3-ацетондикарбоксилатом ведёт к производным бензо[с]кумарина. Критически проанализированы литературные данные по реакциям хромонов с теми же или близкими к ним нуклеофильными реагентами; результаты других авторов существенно дополнены, а в необходимых случаях исправлены. Отмечено, что замена метильной группы на трифторметильную при С-2 атоме субстрата, не влияя на общее направление реакции, активирует хромоновую систему по отношению к С-нуклеофильным реагентам.

*Работа проведена при финансовой поддержке  
Российского фонда фундаментальных исследований  
(проект № 11-03-00126).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ellis G.P.* Chromenes, chromanones, and chromones (in "The chemistry of heterocyclic compounds"). New York: Wiley, 1977. V. 31. 1196 pp.
2. *Horton D.A., Bourne G.T., Smythe M.L.* The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures // *Chem. Rev.*, 2003. V. 103. N. 3. P. 893–930.

3. *De Meyer N., Haemers A., Mishra L., Pandey H.-K., Pieters L.A.C., Vanden Berghe D.A., Vlietinck A.J.* 4'-Hydroxy-3-methoxyflavones with potent anticoronavirus activity // *J. Med. Chem.*, 1991. V. 34. N. 2. P. 736–746.
4. *Nohara A., Kuriki H., Saijo T., Ukawa K., Murata T., Kanno M., Sanno Y.* Antianaphylactic agents. 4. Synthesis and structure-activity relations of 3-(4-oxo-4H-1-benzopyran-3)acrylic acids, a new series of antiallergic substances, and some related compounds // *J. Med. Chem.*, 1975. V. 18. N. 1. P. 34–37.
5. *Nohara A., Kuriki H., Saijo T., Sugihara H., Kanno M., Sanno Y.* Studies on antianaphylactic agents. 5. Synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl)chromones, a new series of antiallergic substances // *J. Med. Chem.*, 1977. V. 20. N. 1. P. 141–145.
6. *Ellis G.P., Becket G.J.P., Shaw D., Wilson H.K., Vardey C.J., Skidmore I.F.* Benzopyrones. 14. Synthesis and anti-allergic properties of some N-tetrazolylcarboxamides and related compounds // *J. Med. Chem.*, 1978. V. 21. N. 11. P. 1120–1126.
7. *Bolós J., Gubert S., Anglada L., Planas J.M., Burgarolas C., Castelló J.M., Sacristán A., Ortiz J.A.* 7-[3-(1-Piperidinyloxy)propoxy]chromenones as potential atypical antipsychotics // *J. Med. Chem.*, 1996. V. 39. N. 15. P. 2962–2970.
8. *Langer P.* Domino reactions of 1,3-Bis(silyl enol ethers) with 4-(Trialkylsilyloxy)benzopyrylium triflates // *Synlett*, 2007. N. 7. P. 1016–1025.
9. *Sabitha G.* 3-Formylchromone as a versatile synthon in heterocyclic chemistry // *Aldrichim. Acta*, 1996. V. 29. N. 1. P. 15–25.
10. *Ghosh C.K., Patra A.* Chemistry and application of 4-oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehyde // *J. Heterocycl. Chem.*, 2008. V. 45. N. 6. P. 1529–1547.
11. *Nohara A., Umetani T., Ukawa K., Sanno Y.* Studies on Antianaphylactic Agents. II. Oxidation and Reduction of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxaldehydes. Synthesis of 4-Oxo-4H-1-benzopyran-3-carboxylic Acids and 3-Hydroxymethylchromones // *Chem. Pharm. Bull.*, 1974. V. 22. N. 12. P. 2959–2965.
12. *Ukawa K., Ishiguro T., Wada Y., Nohara A.* Synthesis of 5-Oxo-5H-[1]benzopyrano[4,3-b]pyridine Derivatives // *Heterocycles*, 1986. V. 24. N. 7. P. 1931–1941.

13. *Hsung R.P.* First Stereoselective [4 + 2] Cycloaddition Reactions of 3-Cyanochromone Derivatives with Electron-Rich Dienes: An Approach to the ABC Tricyclic Frame of Arisugacin // *J. Org. Chem.*, 1997. V. 62. N. 23. P. 7904–7905.
14. *Ghosh C.K.* Chemistry of 4-Oxo-4*H*-[1]benzopyran-3-carboxaldehyde // *J. Heterocycl. Chem.*, 1983. V. 20. N. 6. P. 1437–1445.
15. *Morin C., Beugelmans R.* Action de l'hydroxylamine, de l'hydrazine et de ses derives sur les  $\gamma$ -pyrones // *Tetrahedron*, 1977. V. 33. N. 24. P. 3183–3192.
16. *Ibrahim M.A., Ali T.E., Alnamer Y.A., Gabr Y.A.* Synthesis and chemical reactivity of 2-methylchromones // *ARKIVOC*, 2010. N. 1. P. 98–135.
17. *Ghosh C.K.* 2-Methyl-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-4-one as a synthon in heterocyclic chemistry // *J. Heterocycl. Chem.*, 2006. V. 43. N. 4. P. 813–820.
18. *Ibrahim S.S., El-Shaaer H.M., Hassan A.* Synthesis and Reactions of some 2-methyl-4-oxo-4*H*-1-benzopyrans and 2-methyl-4-oxo-4*H*-1-benzo[*b*]-thiopheno[3,2-*b*]pyrans // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 2002. V. 177. P. 151–172.
19. *Eiden F., Engelhardt A.* 4-Pyranylidene-oxazolone-(5) // *Arch. Pharm.*, 1967. V. 300. N. 3. P. 211–225.
20. *Mahmoud M.R., Amine M.S., Guirgius D.B.* Synthesis and reactions of 2-benzylbenzopyran-4(*H*)-one and formation of xanthone derivatives // *Indian J. Chem.*, 1993. V. 32B. N. 4. P. 427–430.
21. *Al Naimi I.S., Hussain B.A.* Synthesis and Reactivity of Substituted Chromones // *Qatar. Univ. Sci. J.*, 1992. N. 12. P. 73–79.
22. *Zeid I., El-Bary H.A., Yassin S., Zahran M.* Reactions with 2-Methyl- and 2-Styryl-4-thiochromones // *Liebigs Ann. Chem.*, 1984. N. 1. P. 186–190.
23. *Zagorevskii V.A., Orlova E.K., Tsvetkova I.D., Vinokurov V.G., Troitskaya V.S., Rozenberg S.G.* Studies of pyrans and related compounds // *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1971. V. 7. N. 6. P. 675–680.
24. *Singh S.P., Kumar D., Kumar D.* Reaction of Aryl and Heterocyclhydrazines with 2-Methylchromone: Structural Investigation of the Products // *Synth. Commun.*, 1996. V. 26. N. 17. P. 3193–3200.
25. *Eiden F., Löwe W.* Isoxazolyl-benzoxazol- und -benzisoxazol-derivate aus einem acyl-isoxazol-oxim // *Tetrahedron*, 1972. V. 28. N. 12. P. 3295–3297.

26. *Ibrahim S.S., Halim A.M.A., Gabr Y., Hassan A.M.* Benzopyrans from 2-bromo-4,6-diacetyl resorcinol // *J. Chem. Soc. Pak.*, 1996. V. 18. N. 3. P. 226–232.
27. *Wallace T.W.* Conjugate addition to chromones: synthesis of substituted 4-chromanones // *Tetrahedron Lett.*, 1984. V. 25. N. 38. P. 4299–4302.
28. *Clarke P.D., Fitton A.O., Suschitzky H., Wallace T.W., Dowlatshahi H.A., Suschitzky J.L.* Synthesis of 2-substituted chromones, chromanones, and their thio analogues using organocopper reagents // *Tetrahedron Lett.*, 1986. V. 27. N. 1. P. 91–94.
29. *Sosnovskikh V.Ya.* Synthesis and reactions of halogen-containing chromones // *Russ. Chem. Rev.*, 2003. V. 72. N. 6. P. 489–516.
30. *Sosnovskikh V.Ya., Sevenard D.V., Usachev B.I., Röschenhaler G.-V.* The first example of a preparative 1,4-perfluoroalkylation using (perfluoroalkyl)trimethylsilanes // *Tetrahedron Lett.*, 2003. V. 44. N. 10. P. 2097–2099.
31. *Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sevenard D.V., Röschenhaler G.-V.* Regioselective nucleophilic 1,4-trifluoromethylation of 2-polyfluoroalkylchromones with (trifluoromethyl)trimethylsilane. Synthesis of fluorinated analogs of natural 2,2-dimethylchroman-4-ones and 2,2-dimethylchromenes // *J. Org. Chem.*, 2003. V. 68. N. 20. P. 7747–7754.
32. *Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sizov A.Yu., Barabanov M.A.* A Simple One-pot synthesis of 2,6-disubstituted 4-(polyfluoroalkyl)pyridines and -pyrimidines by reaction of 2-polyfluoroalkylchromones with aromatic methyl ketimines and amidines // *Synthesis*, 2004. N. 6. P. 942–948.
33. *Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sizov A.Yu., Kodess M.I.* Novel chemical modifications at the 4-position of chromones. Synthesis and reactivity of 4*H*-chromene-4-spiro-5'-isoxazolines and related compounds // *Tetrahedron Lett.*, 2004. V. 45. N. 39. P. 7351–7354.
34. *Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Sevenard D.V., Röschenhaler G.-V.* Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1,2-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*c*]chromen-4-ones and 2-(trifluoromethyl)-4*H*-thieno[2,3-*c*]chromen-4-ones from 2-trifluoromethylchromones and ethyl mercaptoacetate // *Tetrahedron*, 2003. V. 59. N. 15. P. 2625–2630.
35. *Castaneda I.C.H., Ulic S.E., Védova C.O.D., Metzler-Nolte N., Jios J.L.* One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones // *Tetrahedron Lett.*, 2011. V. 52. N. 13. P. 1436–1440.

36. Sosnovskikh V.Ya., Usachev B.I., Permyakov M.N., Sevenard D.V., Röschenhaler G.-V. First example of regioselective nucleophilic 1,6-addition of trimethyl(trifluoromethyl)silane to 4*H*-chromene derivatives // Russ. Chem. Bull., 2006. V. 55. N. 9. P. 1687–1689.
37. Sosnovskikh V.Ya., Safrygin A.V., Anufriev V.A., Eltsov O.S., Iaroshenko V.O. Reactions of 2-(trifluoromethyl)chromones with cyanoacetamides, ethyl cyanoacetate and diethyl malonate. Unexpected synthesis of benzo[*c*]coumarin derivatives // Tetrahedron Lett., 2011. V. 52. N. 47. P. 6271–6274.

С.А. Вакаров, Д.А. Груздев, Г.Л. Левит, В.П. Краснов

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

### ХЛОРАНГИДРИДЫ *N*-СУЛЬФОНИЛ-(*S*)-ПРОЛИНОВ КАК ХИРАЛЬНЫЕ АЦИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ В КИНЕТИЧЕСКОМ РАЗДЕЛЕНИИ РАЦЕМИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОВ

Оптически чистые амины являются ключевыми предшественниками в синтезе многих биологически активных соединений и представляют значительный интерес для органической и медицинской химии. Для получения энантиомерно чистых аминов наряду с асимметрическим синтезом широко применяется кинетическое разделение рацематов. Кинетическое разделение (КР) – это метод разделения оптических изомеров, основанный на том, что при действии на рацемат хирального нерацемического агента (например, реагента или катализатора) один из оптических изомеров образует продукт быстрее, чем другой [1].

КР аминов наиболее часто осуществляют в ходе ацилирования [2–4]. В настоящее время широкое применение находят хиральные катализаторы ацильного переноса: ферменты [5–8] и синтетические катализаторы [9–14]. Кроме того, активно разрабатываются методы, основанные на использовании хиральных ацилирующих агентов

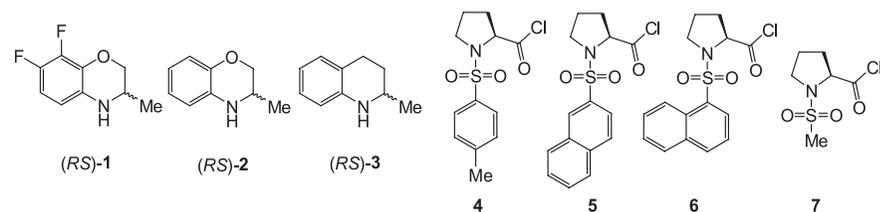
[15]. Важное место среди них занимает подход, предусматривающий ацилирование диастереоселективными реагентами. В этом случае из продуктов КР легко могут быть выделены диастереомерно чистые амиды, гидролиз которых дает оптически чистые амины. Нами в последние годы исследуется КР гетероциклических аминов **1–3** под действием диастереоселективных ацилирующих агентов, в том числе производных аминокислот [16–20]. Преимуществом природных аминокислот является их доступность в энантиомерно чистом виде.

Особое место среди аминокислот занимает циклическая аминокислота пролин. Пролин и его производные широко используются в качестве хиральных катализаторов и реагентов как в асимметрическом синтезе [21–23], так и в методе КР [24–28].

Ранее было показано, что хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4**) является эффективным ацилирующим агентом для КР аминов **2, 3** [18], однако систематического исследования зависимости стереоселективности ацилирования аминов производными (*S*)-пролина от структурных особенностей реагентов и условий реакции не проводилось. Целью настоящей работы являлось изучение процесса КР рацемических гетероциклических аминов с использованием хлорангидридов *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов **4–7** в качестве диастереоселективных ацилирующих агентов (схема 1).

Схема 1

#### Рацемические амины **1–3** и хиральные ацилирующие агенты **4–7**



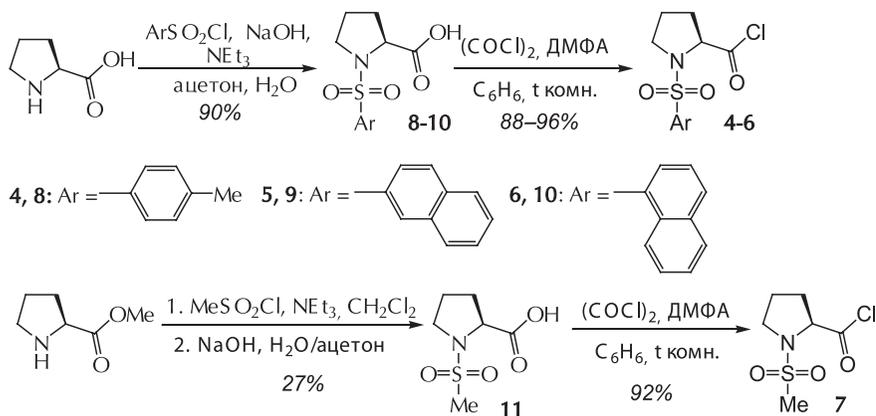
В качестве субстратов для КР мы исследовали рацемические гетероциклические амины **1–3** (схема 1). (*S*)-Энантиомер амина **1** является ключевым полупродуктом в синтезе противобактериального препарата левофлоксацин [29, 30]; энантиомеры аминов **2** и **3** представляют интерес в качестве структурных фрагментов ряда биологически активных соединений [31–38].

В качестве хиральных разделяющих агентов мы использовали хлорангидриды *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4**), *N*-(2-нафталинсульфонил)-(*S*)-пролина (**5**), *N*-(1-нафталин-сульфонил)-(*S*)-пролина (**6**) и *N*-метил-(*S*)-пролина (**7**) (схема 1), различающиеся строением защитной группы.

Выбор сульфонильных групп для защиты вторичной аминогруппы (*S*)-пролина был обусловлен возможностью получения соответствующих хлорангидридов без примесей побочных продуктов (оксазолонов и мезоионных соединений), которые образуются при модификации карбоксильной группы *N*-ациламино кислот [39, 40].

Получение *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов **8–10** осуществляли действием на (*S*)-пролин соответствующего сульфонилхлорида в присутствии оснований по аналогии с литературными методиками [41, 42] (схема 2). *N*-Метил-(*S*)-пролин (**11**) получали сульфонилированием метилового эфира (*S*)-пролина с последующим омылением сложноэфирной группы. Синтез хлорангидридов **4–7** проводили действием на кислоты **8–11** избытка оксалилхлорида в бензоле в присутствии ДМФА в качестве катализатора. Для КР использовались свежеприготовленные хлорангидриды, чистота которых составляла не менее 97% (по данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H).

Схема 2 Синтез хиральных ацилирующих агентов 4–7

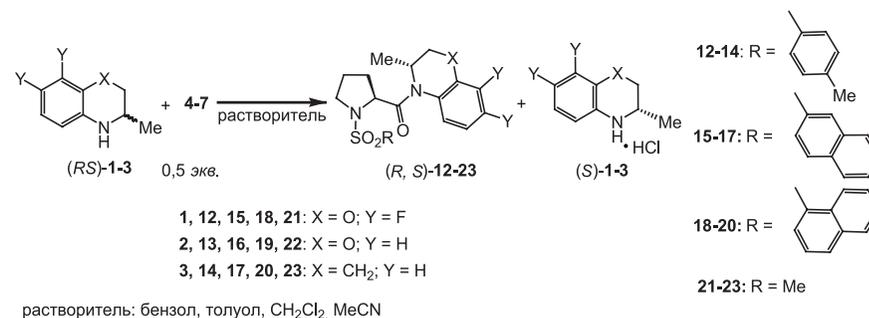


Ацилирование аминов **1–3** проводили при мольном соотношении амин – хлорангидрид 2:1 и начальной концентрации амина 0.1 М в различных растворителях (бензол, толуол, дихлорметан, ацетонит-

рил) при температуре +20 или –20 °С в течение 6 ч (схема 3). Все эксперименты проводили в 2–4 параллелях. Диастереомерный избыток (*de*) образующихся амидов определяли методом ВЭЖХ на силикагеле или спектроскопии ЯМР, а энантиомерный избыток (*ee*) непрореагировавших аминов – методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе (Chiralcel OD-H). Исходя из величин *de* и *ee*, рассчитывали конверсию исходного рацемата  $C = [ee_{\text{амин}} / (ee_{\text{амин}} + de_{\text{амид}})] \times 100\%$  и фактор селективности, который представляет собой отношение констант скорости реакции энантиомеров субстрата  $s = \ln[(1-C) \times (1-ee_{\text{амин}})] / \ln[(1-C) \times (1+ee_{\text{амин}})]$  [1]. Отнесение конфигурации диастереомеров амидов **12–23** проводили на основании данных ВЭЖХ непрореагировавших аминов. Нами установлено, что во всех случаях происходило преимущественное образование (*R,S*)-диастереомеров амидов.

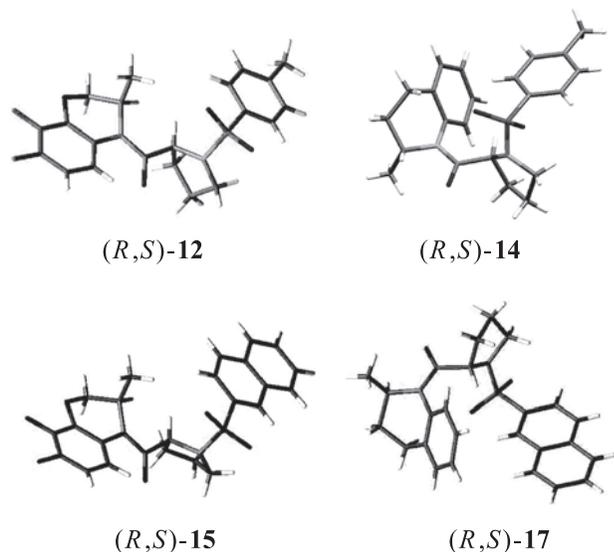
Схема 3

Ацилирование рацемических аминов 1–3 хлорангидридами 4–7 в условиях КР



Преобладающие (*R,S*)-амиды **12–23** были выделены из продуктов КР перекристаллизацией или хроматографически. Строение и чистота соединений были подтверждены методами ВЭЖХ, спектроскопии ЯМР, элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии. Абсолютная конфигурация хирального центра в остатке амина соединений (*R,S*)-**12**, (*R,S*)-**14**, (*R,S*)-**15** и (*R,S*)-**17** определена методом рентгеноструктурного анализа, исходя из известной конфигурации ацильного фрагмента (рис. 1).

Первоначально мы исследовали КР аминов **1–3** с помощью хлорангидрида *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4**) (табл. 1). В случае КР 3,4-дигид-


 Рис. 1. Структура амидов (*R,S*)-амидов **12**, **14**, **15** и **17** по данным РСА

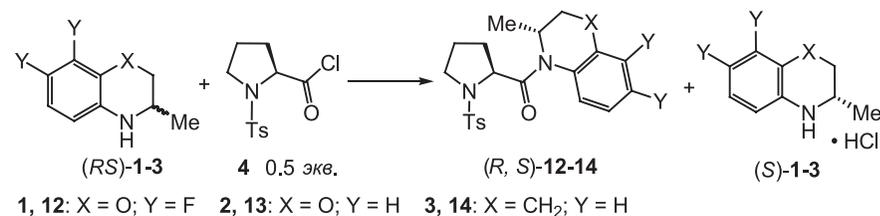
ро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**1**) величина *s* составляла от 5.0 до 27. При +20 °С наиболее селективным было ацилирование в дихлорметане. Понижение температуры до –20 °С, как правило, сопровождалось увеличением фактора селективности; в этих условиях наиболее селективным было ацилирование в толуоле (*s* 27).

КР 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина (**2**) хлорангидридом **4** протекало с большей стереоселективностью по сравнению с КР амина **1** (в толуоле при –20 °С *s* 44 и 27 соответственно). Замена толуола на более полярные растворители приводила к снижению *de* амида, *ee* непрореагировавшего амина и *s*.

Ацилирование рацемического 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) хлорангидридом **4** было менее стереоизбирательным, чем ацилирование аминов **1** и **2**; величина *s* не превышала 13. Как и в случае амина **2**, КР амина **3** в толуоле было более эффективным, чем в дихлорметане или ацетонитриле.

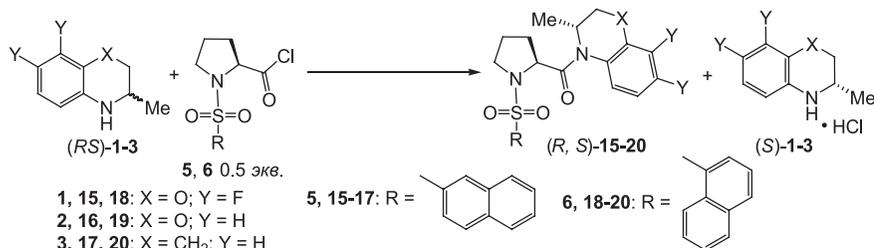
С целью определения влияния объема ароматической защитной группы на стереоселективность ацилирования мы провели КР рацемических аминов **1–3** хлорангидридами (*S*)-нафталинсульфонилпропионов **5** и **6** (табл. 2).

Таблица 1

 Результаты КР аминов **1–3**  
 при ацилировании хлорангидридом **4**


Амин	Растворитель	T, °C	<i>De</i> ( <i>R,S</i> )-амида, %	<i>Ee</i> ( <i>S</i> )-амина, %	Конверсия <i>C</i> , %	Фактор селективности <i>s</i>	
<b>1</b>	бензол	+20	81.9	62.1	43	19	
			76.7	59.0	44	14	
			82.7	66.8	45	20	
	MeCN		53.2	44.8	46	5.0	
	толуол		–20	89.1	43.9	33	27
				81.9	58.1	42	18
61.0		27.6		31	5.4		
<b>2</b>	толуол	+20		84.6	75.0	47	28
				68.0	56.2	45	9.1
				45.8	41.3	47	4.0
	MeCN		–20	90.2	75.9	46	44
				65.5	56.5	47	7.9
				50.8	38.4	43	4.4
<b>3</b>	толуол	+20		70.4	58.8	46	10
				21.9	17.8	45	1.9
				17.3	8.7	34	1.6
	MeCN		–20	78.1	50.6	39	13
				13.2	9.3	41	1.4
				6.6	4.8	42	1.2

Таблица 2

 Результаты КР аминов 1–3  
 при ацилировании хлорангидридами 5 и 6


Амин	Разделяющий агент	Растворитель	T, °C	De (R,S)-амида, %	Ee (S)-амина, %	Конверсия C, %	Фактор селективности s
1		толуол	+20	79.5	58.0	42	16
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		77.6	69.4	47	16
		MeCN		50.5	42.2	45	4.5
		толуол	-20	83.7	39.4	32	16
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		82.3	54.3	40	18
		MeCN		61.0	28.7	32	5.5
2	5 (R = 2-Naphthyl)	толуол	+20	80.4	78.8	50	22
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		66.1	63.4	49	9.2
		толуол	-20	88.2	70.9	45	33
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		66.9	62.5	48	9.4
		MeCN		46.4	40.5	47	4.0
		3		толуол	+20	54.2	50.6
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20.6			20.0		49	1.8
MeCN	15.4			9.4		38	1.5
толуол	-20			66.2	45.6	41	7.6
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>				26.8	14.4	35	2.0
MeCN				15.4	9.4	38	1.5
1	6 (R = 1-Naphthyl)	толуол	+20	68.0	37.6	36	7.5
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		78.7	51.5	40	14
		MeCN		37.9	26.7	41	2.8

Окончание табл. 2

Амин	Разделяющий агент	Растворитель	T, °C	De (R,S)-амида, %	Ee (S)-амина, %	Конверсия C, %	Фактор селективности s
2	6 (R = 1-Naphthyl)	толуол	+20	72.4	60.9	46	12
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		59.4	53.2	47	6.5
		MeCN		32.7	28.4	47	2.6
		толуол	-20	77.8	47.6	38	13
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		60.3	45.5	43	6.2
		MeCN		32.7	28.4	47	2.6
3		толуол	+20	45.3	37.1	46	3.7
		CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		13.6	8.4	38	1.5
		толуол	-20	63.0	35.3	36	6.2

Как и в случае хлорангида 4, КР амина 1 с помощью хлорангидридов 5 и 6 наиболее стереоселективно происходило в дихлорметане. При ацилировании аминов 2 и 3 хлорангидридами 5 и 6 стереоселективность увеличивалась в ряду растворителей MeCN < CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> < толуол (табл. 2).

Величина s при ацилировании аминов 1–3 хлорангидридами 5 и 6 в большинстве случаев была ниже, чем при ацилировании соединением 4. Наилучшие результаты в случае реагента 5 были получены для КР амина 2 (s 22 и 33 в толуоле при +20 и –20 °C соответственно). Следует отметить, что хлорангидрид 5 является несколько более селективным реагентом, чем его изомер 6 (s 12 и 13 для КР амина 2 в толуоле при +20 и –20 °C соответственно).

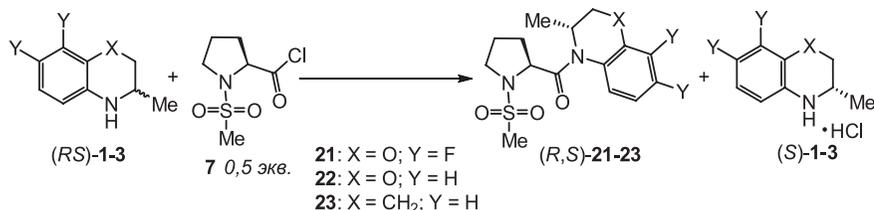
Наименьшая стереоселективность разделяющих агентов 5 и 6 наблюдалась при ацилировании рацемического 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (3) (в толуоле при +20 °C s 5.5 и 3.7 соответственно). Понижение температуры реакции до –20 °C приводило к незначительному увеличению стереоселективности (s 7.6 и 6.2 для реагентов 5 и 6 соответственно).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличение объема ароматического заместителя в структуре защитной группы разделяющего агента не приводит к увеличению стереоселективности ацилирования.

Мы провели изучение КР рацемических аминов **1** и **3** хлорангидридом *N*-мезил-(*S*)-пролина (**7**), не имеющим ароматических заместителей (табл. 3).

Таблица 3

## Результаты КР аминов 1–3 при ацилировании хлорангидридом 7



Амин	Растворитель	T, °C	De (R,S)-амида, %	Ee (S)-амина, %	Конверсия C, %	Фактор селективности s
<b>1</b>	толуол	+20	59.2	47.6	45	6.1
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		70.3	53.9	43	9.7
	толуол	-20	74.0	34.4	32	9.4
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		74.7	44.4	37	11.0
<b>2</b>	толуол	+20	54.2	45.0	45	5.2
<b>3</b>	толуол	+20	26.1	18.7	42	2.0
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		2.0	1.2	38	1.1
	толуол	-20	33.2	22.0	40	2.4

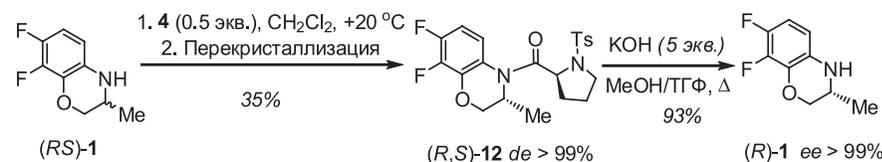
Ацилирование амина **1** хлорангидридом **7** протекало с меньшей стереоселективностью по сравнению с реагентами **4–6**. Так, при проведении КР в дихлорметане при +20 и –20 °C амид (*R,S*)-**21** образовывался с *de* 70.3 и 74.7%, соответственно (табл. 3). Величина *s* составляла 9.7 и 11.0 соответственно и была ниже, чем при использовании хлорангидридов с ароматическими защитными группами. Для ацилирования нефторированного амина **2** в толуоле при +20 °C *s* составлял 5.5, что также было ниже, чем в случае хлорангидридов арилсульфонил-(*S*)-пролинов. КР 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) при ацилировании хлорангидридом **7** было малоэффективным (фактор селективности не превышал 2.4).

Наблюдаемые различия в стереоселективности ацилирования гетероциклических ароматических аминов хлорангидридами ме-

тансульфонил-пролина и арилсульфонил-пролинов свидетельствуют о значительном влиянии структуры заместителя в защитной группе на стереохимический результат реакции. По-видимому, в случае ацилирования хлорангидридом *N*-мезил-(*S*)-пролина стереоизбирательность связана в первую очередь с пространственными факторами, обусловленными циклической структурой разделяющего агента. Большая эффективность КР с использованием реагентов, включающих ароматические группы, может быть связана с вкладом как пространственных факторов, так и ароматических взаимодействий. Высокая стереоселективность, наблюдающаяся при ацилировании как амина **2**, так и его фтор-замещённого аналога **1** хлорангидридами **4–6**, может свидетельствовать в пользу того, что большую роль в наблюдаемой стереоселективности играют стерические препятствия, создаваемые защитной группой хлорангидрида, а не ароматические взаимодействия.

С практической точки зрения, наиболее удобным разделяющим агентом среди исследованных является хлорангидрид *N*-тозил-(*S*)-пролина (**4**). Поэтому мы использовали данный реагент для получения энантиомерно чистого (*R*)-3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина [(*R*)-**1**] из рацемата с помощью КР (схема 4).

Схема 4

 Получение амина (*R*)-1 с помощью КР при ацилировании хлорангидридом 4


КР рацемического амина **1** проводили в дихлорметане при +20 °C в течение 24 ч. Перекристаллизация образующегося амида давала диастереомерно чистый (*R,S*)-**12** (*de* 99%) с выходом 35%, считая на исходный рацемат.

Поскольку известно, что кислотный гидролиз амидов *N*-тозил-(*S*)-пролина и гетероциклических аминов сопровождается рацемизацией [18], для гидролиза амида (*R,S*)-**12** мы выбрали условия, исключаящие рацемизацию амина. Щелочной гидролиз (кипячение с избытком КОН в смеси MeOH–ТГФ по методике [43]) позволял получать амин

(*R*)-**1** в энантиомерно чистом виде (*ee* > 99% по данным ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе) с высоким выходом. Общий выход энантиомерно чистого (*R*)-**1** составил 33%, считая на исходный рацемат.

Таким образом, нами проведено исследование кинетического разделения гетероциклических ароматических аминов при ацилировании хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов. Изучена зависимость стереохимических результатов ацилирования от структуры защитной группы разделяющего агента. Показана важная роль ароматических и пространственных взаимодействий в наблюдаемой стереоселективности. Установлено, что кинетическое разделение рацемических 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 3,4-дигидро-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина хлорангидридами *N*-сульфонил-(*S*)-пролинов наиболее эффективно в толуоле, а в случае фтор-замещенного амина – в дихлорметане. На основе кинетического разделения при ацилировании хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина разработан оригинальный метод получения (*R*)-энантиомера 3,4-дигидро-7,8-дифтор-3-метил-2*H*-[1,4]бензоксазина из рацемата в оптически чистом виде с высоким выходом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 10-03-00084, № 12-03-31615, № 12-03-33029), Уральского отделения РАН (проект 12-П-03-1030) и Государственной программы поддержки ведущих научных школ (НШ 5505.2012.3).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kagan H.B., Fiaud J.C. Kinetic resolution // *Top. Stereochem.*, 1988. V. 18. P. 249–330.
2. Keith J.M., Larrow J.F., Jacobsen E.N. Practical considerations in kinetic resolution reactions // *Adv. Synth. Catal.*, 2001. V. 343. P. 5–26.
3. Vedejs E., Jure M. Efficiency in nonenzymatic kinetic resolution // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005. V. 44. P. 3974–4001.
4. Fogassy E., Nógrádi M., Kozma D., Egri G., Pálovics E., Kiss V. Optical resolution methods // *Org. Biomol. Chem.*, 2006 V. 4. P. 3011–3030.
5. Van Rantwijk F., Sheldon R.A. Enantioselective acylation of chiral amines catalysed by serine hydrolases // *Tetrahedron*, 2004. V. 60. P. 501–519.

6. Ditrich K. Optically active amines by enzyme-catalyzed kinetic resolution // *Synthesis*, 2008. N 14. P. 2283–2287.
7. Lee J.H., Han K., Kim M.-J., Park J. Chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of alcohols and amines // *Eur. J. Org. Chem.*, 2010. P. 999–1015.
8. Busto E., Gotor-Fernández V., Gotor V. Hydrolases in the stereoselective synthesis of N-heterocyclic amines and amino acid derivatives // *Chem. Rev.*, 2011. V. 111. P. 3998–4035.
9. Arai S., Bellemin-Lapponnaz S., Fu G. Kinetic resolution of amines by a non-enzymatic acylation catalyst // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001. V. 40. P. 234–236.
10. Birman V.B., Jiang H., Li X., Guo L., Uffman E.W. Kinetic resolution of 2-oxazolidinones via catalytic, enantioselective N-acylation // *J. Am. Chem. Soc.*, 2006. V. 128. P. 6536–6537.
11. Arnold K., Davies B., Héroult D., Whiting A. Asymmetric direct amide synthesis by kinetic amine resolution: a chiral bifunctional aminoboronic acid catalyzed reaction between a racemic amine and an achiral carboxylic acid // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008. V. 47. P. 2673–2676.
12. De C.K., Klauber E.G., Seidel D. Merging nucleophilic and hydrogen bonding catalysis: an anion binding approach to the kinetic resolution of amines // *J. Am. Chem. Soc.*, 2009. V. 131. P. 17060–17061.
13. Fowler B., Mikochik P.J., Miller S.J. Peptide-catalyzed resolution of formamides and thioformamides as an entry to nonracemic amines // *J. Am. Chem. Soc.*, 2010. V. 132. P. 2870–2871.
14. Binanzer M., Hsieh S.-Y., Bode J.W. Catalytic kinetic resolution of cyclic secondary amines // *J. Am. Chem. Soc.*, 2011. V. 133. P. 19698–19700.
15. Krasnov V.P., Gruzdev D.A., Levit G.L. Non-enzymatic acylative kinetic resolution of amines and their derivatives // *Eur. J. Org. Chem.*, 2012. P. 1471–1493.
16. Charushin V.N., Krasnov V.P., Levit G.L., Korolyova M.A., Kodess M.I., Chupakhin O.N., Kim M.H., Lee H.S., Park Y.J., Kim K.-C. Kinetic resolution of (±)-2,3-dihydro-3-methyl-4*H*-1,4-benzoxazines with (*S*)-naproxen // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999. V. 10. P. 2691–2702.
17. Krasnov V.P., Levit G.L., Andreyeva I.N., Grishakov A.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Kinetic resolution of (±)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and (±)-2-methylindoline // *Mendeleev Commun.*, 2002. V. 12. P. 27–28.

18. *Krasnov V.P., Levit G.L., Bukrina I.M., Andreeva I.N., Sadretdinova L. Sh., Korolyova M.A., Kodess M.I., Charushin V.N., Chupakhin O.N.* Kinetic resolution of ( $\pm$ )-2,3-dihydro-3-methyl-4H-1,4-benzoxazine, ( $\pm$ )-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline and ( $\pm$ )-2-methylindoline using N-tosyl-(S)-prolyl chloride // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003. V. 14. P. 1985–1988.
19. *Krasnov V.P., Levit G.L., Kodess M.I., Charushin V.N., Chupakhin O.N.* N-Phthaloyl-(S)-alanyl chloride as a chiral resolving agent for the kinetic resolution of heterocyclic amines // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004. V. 15. P. 859–862.
20. *Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Sadretdinova L.Sh., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Charushin V.N.* Acylative kinetic resolution of racemic amines using N-phthaloyl-(S)-amino acyl chlorides // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010. V. 21. P. 936–942.
21. *List B.* Proline-catalyzed asymmetric reactions // *Tetrahedron*, 2002. V. 58. P. 5573–5590.
22. *Dalko P.I., Moisan L.* In the golden age of organocatalysis // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004. V. 43. P. 5138–5175.
23. *List B.* The ying and yang of asymmetric aminocatalysis // *Chem. Commun.*, 2006. P. 819–824.
24. *Шустов Г.В., Денисенко С.Н., Шохен М.А., Костяновский Р.Г.* Асимметрический азот. Сообщение 60. Реакция ацилирования как путь к оптически активным 1,3,3-тризамещенным диазиридинам // *Изв. АН, Сер. хим.* 1988. С. 1862–1868.
25. *Kawabata T., Nagato M., Takasu K., Fuji T.* Nonenzymatic kinetic resolution of racemic alcohols through an “induced fit” process // *J. Am. Chem. Soc.*, 1997. V. 119. P. 3169–3170.
26. *Terakado D., Oriyama T.* Catalytic asymmetric acylation of alcohols using a chiral 1,2-diamine derived from (S)-proline: (1*S*,2*S*)-trans-1-benzoyloxy-2-bromocyclohexane // *Org. Synth.*, 2006. V. 83. P. 70–79.
27. *Dálaigh C.Ó., Hynes S.J., O’Brien J.A., McCabe T., Maher D.J., Watson G.W., Connon S.J.* Asymmetric acyl-transfer promoted by readily assembled chiral 4-N,N-dialkylaminopyridine derivatives // *Org. Biomol. Chem.*, 2006. V. 4. P. 2785–2793.
28. *Xu Z.-X., Zhang C., Yang Y., Chen C.-F., Huang Z.-T.* Effective non-enzymatic kinetic resolution of racemic *m*-nitro-substituted inherently chiral aminocalix[4]arenes // *Org. Lett.*, 2008. V. 10. P. 477–479.

29. *Hayakawa I., Atarashi S., Yokohama S., Imamura M., Sakano K., Furukawa M.* Synthesis and antibacterial activities of optically active Ofloxacin // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986. V. 29. P. 163–164.
30. *Atarashi S., Yokohama S., Yamazaki K., Sakano K., Imamura M., Hayakawa I.* Synthesis and antibacterial activities of optically active Ofloxacin and its fluoromethyl derivative // *Chem. Pharm. Bull.*, 1987. V. 35. P. 1896–1902.
31. *Zhi L., Tegley C.M., Marshke K.B., Jones T.K.* Switching androgen receptor antagonists to agonists by modifying C-ring substituents on piperidino[3,2-*g*]quinolinone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999. V. 9. P. 1009–1012.
32. *Jacquemond-Collet I., Hannedouche S., Fabre N., Fourasté I., Moulis C.* Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis* // *Phytochemistry*, 1999. V. 51. P. 1167–1169.
33. *Jacquemond-Collet I., Bessière J.-M., Hannedouche S., Bertrand C., Fourasté I., Moulis C.* Identification of the alkaloids of *Galipea officinalis* by gas chromatography–mass spectrometry // *Phytochem. Anal.*, 2001. V. 12. P. 312–319.
34. *Hanada K., Furuya K., Yamamoto N., Nejishima H., Ichikawa K., Nakamura T., Miyakawa M., Amano S., Sumita Y., Oguro N.* Bone anabolic effects of S-40503, a novel non-steroidal selective androgen receptor modulator (SARM), in rat models of osteoporosis // *Biol. Pharm. Bull.*, 2003. V. 26. P. 1563–1569.
35. *Smith H.C., Cavanaugh C.K., Friz J.L., Thompson C.S., Siggers J.A., Michelotti E.L., Garcia J., Tice C.M.* Synthesis and SAR of *cis*-1-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline ligands for control of gene expression in ecdysone responsive systems // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003. V. 13. P. 1943–1946.
36. *Daly J.W., Spande T.F., Garraffo H.M.* Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds // *J. Nat. Prod.*, 2005. V. 68. P. 1556–1575.
37. *Michael J.P.* Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids // *Nat. Prod. Rep.*, 2005. V. 22. P. 627–646.
38. *Liu J., Wang Y., Sun Y., Marshall D., Miao S., Tonn G., Anders P., Tocker J., Tang H.L., Medina J.* Tetrahydroquinoline derivatives as CRTH2 antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009. V. 19. P. 6840–6844.

39. *Pinho e Melo T.M.V.D., Soares M.I.L., Rocha Gonsalves A.M.d'A., Paixão J.A., Beja A.M., Silva M.R., da Veiga L.A., Pessoa J.C.* Synthesis of chiral pyrrolo[1,2-*c*]thiazoles via intramolecular dipolar cycloaddition of münchnones: an interesting rearrangement of pyrrolo[1,2-*c*]thiazines // *J. Org. Chem.*, 2002. V. 67. P. 4045–4054.
40. *Joullié M.M., Lassen K.M.* Evolution of amide bond formation // *ARKIVOC*, 2010. Part (viii). P. 189–250.
41. *Izumiya N.* Walden inversion of amino acids. VII. The formation of *N-p*-toluenesulfonylproline from *N<sup>δ</sup>*-*p*-toluenesulfonylornitine // *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1953. V. 23. P. 53–56.
42. *Kacem Y., Bouraoui A., Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P., Ben Hassine B.* Synthesis of new 3-substituted-2*H*-1,2-naphthothiazin-4(3*H*)-one 1,1-dioxides via directed *ortho*-metalation reaction // *C. R. Chim.*, 2002. V. 5. P. 611–621.
43. *Tsuji K., Ishikawa H.* Asymmetric synthesis of (*S*)-4,5-difluoro-2-methylindoline // *Synth. Commun.*, 1994. V. 24. P. 2943–2953.

А.А. Соковнина<sup>а</sup>, А.Ю. Барков<sup>а</sup>, В.Ю. Коротаев<sup>а</sup>, М.И. Кодеес<sup>б</sup>,  
В.Я. Сосновских<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт естественных наук  
620083, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

<sup>б</sup> ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНАЯ РЕАКЦИЯ 2-ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ-3-НИТРО-2*H*-ХРОМЕНОВ С $\alpha$ -МОРФОЛИНОСТИРОЛОМ КАК МЕТОД СИНТЕЗА 2-ТРИГАЛОГЕНМЕТИЛ-3-НИТРО-4-ФЕНАЦИЛХРОМАНОВ

Хорошо известно, что многие производные хромана (3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана) и 2*H*-хромена (2*H*-1-бензопирана) являются природными соединениями, широко распространенными в растительном мире [1]. Некоторые из них, а также ряд синтетических 2*H*-хроменов проявили себя в качестве пестицидов и перспективных медицинских

препаратов [2]. Благодаря относительной доступности, высокой реакционной способности и стабильности, 2*H*-хромены давно и успешно применяются в качестве исходных веществ при получении сложных природных соединений, например птерокарпанов и птерокарпенов [3].

Введение нитрогруппы в положение 3 2*H*-хроеновой системы значительно повышает ее реакционную способность по отношению к различным реагентам. Было показано, что 3-нитро-2*H*-хромены весьма активны в реакциях с нуклеофилами (индолы, еноляты, диалкилфосфиты) [4–6], восстановителями (NaBH<sub>4</sub>, SnCl<sub>2</sub>) [7, 8], пероксидом водорода [9] и 1,3-диполями (нитроны, диазоалканы, азиды, азометин-илиды) [10–13], в результате чего были синтезированы разнообразные производные хромана и новые гетероциклические системы на его основе.

Ранее мы разработали метод синтеза 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов, исходя из доступных салициловых альдегидов и 3,3,3-трифтор(трихлор)нитропропенов [14], исследование взаимодействия которых с *C*-нуклеофилами показало, что наличие тригалогенметильной группы в положении 2 3-нитро-2*H*-хроменов увеличивает как реакционную способность, так и диастереоселективность реакций с их участием. В частности, было установлено, что они присоединяют по активированной двойной связи ацетилацетон и ацетоуксусный эфир, образуя исключительно *транс-транс*-2,3,4-тризамещенные хромены с кетоенольным фрагментом в положении 4, которые могут быть использованы для получения 4-гетерилхроменов с потенциальной биологической активностью [15]. Аналогичные реакции с нитроалканами ведут к получению *транс-цис*-3-нитро-4-нитроалкил-2-(трихлорметил)хроменов, представляющих интерес для дальнейших синтезов в хромановом ряду. Высокая диастереоселективность наблюдалась и в реакции 2-СХ<sub>3</sub>-нитрохроменов с азолами [16].

В то же время реакции нитрохроменов с енаминами практически не исследованы. Известно лишь одно сообщение [17], в котором описано взаимодействие 2-арил-3-нитрохроменов с метиловым эфиром 3-метиламинокротоновой кислоты, приводящее к смесям, состоящим из продукта присоединения енамина атомом С(2) в положение 4 хромена с *Z*-конфигурацией фрагмента енамина и соответствующего пиррола, образующегося в результате внутримолекулярной циклизации *E*-ад-

дукта. Недавно [18] нами было показано, что 1-метил- и 1-бензил-3,4-дигидроизохинолины вследствие имин-енаминной таутомерии вступают в циклизацию Гроба с 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменами, образуя 8,9-дигидро-6*H*-хромено[4', 3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины с пентациклическим скелетом ламелларинов (группа морских алкалоидов), биологическая активность которых хорошо известна [19]. Продолжая изучение реакционной способности 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов по отношению к *C*-нуклеофилам, в настоящей работе мы исследовали их взаимодействие с  $\alpha$ -морфолиностиролом, как метода синтеза 2-тригалогензамещенных 4-фенацилхроманов, включая изучение стереохимии продуктов методами спектроскопии ЯМР и РСА.

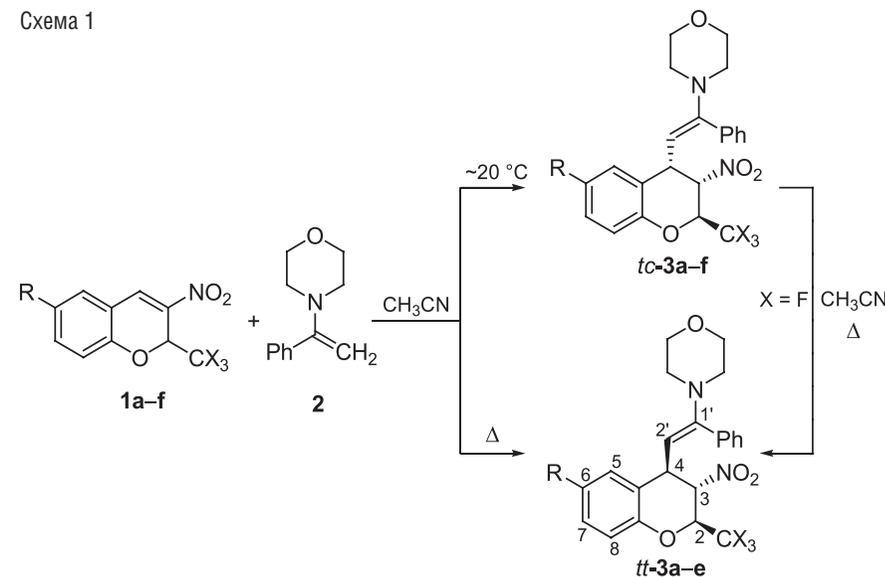
Мы нашли, что взаимодействие хроменов **1a–f** с  $\alpha$ -морфолиностиролом **2** в среде сухого ацетонитрила в течение 30 мин при  $\sim 20^\circ\text{C}$  протекает как нуклеофильное присоединение по активированной двойной связи хроменов и с хорошими выходами приводит к 2-тригалогенметил-4-[(*E*)-2-морфолино-2-фенилэтинил]-3-нитрохроманам **3a–f** в виде индивидуальных *транс-цис*-изомеров (*tc*). Если реакция проводилась при нагревании ( $60^\circ\text{C}$  для  $\text{CF}_3$ -хроменов и  $80^\circ\text{C}$  в случае  $\text{CCl}_3$ -хроменов), то с выходами 28–68% были синтезированы *транс-транс*-изомеры (*tt*) хроманов **3a–f**. Термодинамически более стабильные 2- $\text{CF}_3$ -аддукты Михаэля *tt*-**3a,c,e** могут быть получены и при кипячении соединений *tc*-**3a,c,e** – продуктов кинетического контроля реакции – в ацетонитриле в течение 3 ч (схема 1). Низкие выходы  $\text{CCl}_3$ -производных *tt*-**3d,f** обусловлены, по-видимому, лабильностью трихлорметильной группы в *tc*-изомерах  $\text{CCl}_3$ -хроманов, что ведет к отщеплению молекулы  $\text{HCl}$  и осмолению реакционной смеси при нагревании в ацетонитриле. По этой причине, вероятно, нам не удалось получить *tt*-изомеры соединений **3b,d,f** из хроманов *tc*-**3b,d,f**.

Из всех растворителей, которые были опробованы в этой реакции (бензол, толуол, эфир, дихлорметан, 1,4-диоксан, метанол, этанол и ацетонитрил), образование целевых продуктов **3a–f** наблюдалось только при использовании ацетонитрила.

Строение соединений **3a–f** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  и РСА.

Отнесение изомерных хроманов **3a–f** к *tc*- и *tt*-ряду сделано на основании сравнения наблюдаемых величин КССВ между протонами

Схема 1



Продукт	X	R	Выход, %	Продукт	X	R	Выход, %
<i>tc</i> - <b>3a</b>	F	H	74	<i>tt</i> - <b>3a</b>	F	H	61 <sup>a</sup> (65) <sup>b</sup>
<i>tc</i> - <b>3b</b>	Cl	H	83	<i>tt</i> - <b>3b</b>	Cl	H	56
<i>tc</i> - <b>3c</b>	F	Br	69	<i>tt</i> - <b>3c</b>	F	Br	47 (60)
<i>tc</i> - <b>3d</b>	Cl	Br	80	<i>tt</i> - <b>3d</b>	Cl	Br	28
<i>tc</i> - <b>3e</b>	F	OMe	68	<i>tt</i> - <b>3e</b>	F	OMe	68 (65)
<i>tc</i> - <b>3f</b>	Cl	OMe	54	<i>tt</i> - <b>3f</b>	Cl	OMe	28

<sup>a</sup> Из нитрохромена **1**. <sup>b</sup> Из хромана *tc*-**3**.

$\text{H}(2)$  и  $\text{H}(3)$ ,  $\text{H}(3)$  и  $\text{H}(4)$  (табл. 1) с литературными данными. Как видно из таблицы 1, в *tc*-изомерах **3a–f** величины  $J_{2,3}$  и  $J_{3,4}$  составляют 4.8–6.2 и 5.4–5.8 Гц соответственно; в то же время в *tt*-изомерах **3a–f** их значения больше:  $J_{2,3} = 7.7$ –9.8,  $J_{3,4} = 9.6$ –10.8 Гц. Ранее для продуктов реакции тиолов с хроменами, стереохимия которых была строго доказана методами РСА и спектроскопии 2D NOESY, наблюдались КССВ  $J_{2,3} = 6.1$ –7.6,  $J_{3,4} = 4.8$ –5.5 Гц в *tc*- и  $J_{2,3} = 7.4$ –9.5,  $J_{3,4} = 7.9$ –9.9 Гц в *tt*-изомерах [20]. Относительная конфигурация хроманового цикла для соединений *tt*-**3a–f**, а также *E*-конфигурация стирольного фрагмента в продуктах **3a–f** были подтверждены экспериментом 2D NOESY аддукта *tt*-**3a**, в спектре которого наблюдались кросс-пики  $\text{H}(2) \leftrightarrow \text{H}(4)$  и  $\text{H}(2)' \leftrightarrow \text{N}(\text{CH}_2)_2$ .

Таблица 1

Значения ХС и КССВ для протонов Н(2), Н(3) и Н(4) в стереоизомерных енаминах 3а–f в растворе CDCl<sub>3</sub>

Соединение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (δ, м.д., J/Гц)		
	Н(2)	Н(3)	Н(4)
<i>tc</i> -3a	5.21 квинт, <i>J</i> = 6.2	4.86 т, <i>J</i> = 6.2	3.97 уш.т, <i>J</i> = 9.8
<i>tc</i> -3b	5.39 д, <i>J</i> = 5.5	5.07 т, <i>J</i> = 6.2	4.05 д.д, <i>J</i> = 10.4, 5.7
<i>tc</i> -3c	5.13 к.д, <i>J</i> = 6.5, 4.8	4.83 т, <i>J</i> = 5.1	3.88 д.д, <i>J</i> = 10.0, 5.4
<i>tc</i> -3d	5.28 д, <i>J</i> = 4.9	5.06 д.д, <i>J</i> = 5.7, 4.9	4.00 д.д, <i>J</i> = 10.2, 5.7
<i>tc</i> -3e	5.17 квинт, <i>J</i> = 6.4	4.84 т, <i>J</i> = 5.6	3.92 д.д, <i>J</i> = 10.2, 5.6
<i>tc</i> -3f	5.31 д, <i>J</i> = 5.4	5.04 т, <i>J</i> = 5.6	3.99 д.д, <i>J</i> = 10.4, 5.8
<i>tt</i> -3a	4.82 д.к, <i>J</i> = 9.8, 5.5	4.66 д.д, <i>J</i> = 9.8, 10.6	3.96 уш.т, <i>J</i> = 10.3
<i>tt</i> -3b	5.33 д, <i>J</i> = 7.9	4.70 д.д, <i>J</i> = 10.8, 7.9	3.86 т, <i>J</i> = 10.5
<i>tt</i> -3c	4.82 д.к, <i>J</i> = 9.8, 5.5	4.62 д.д, <i>J</i> = 9.8, 10.6	3.93 уш.т, <i>J</i> = 10.3
<i>tt</i> -3d <sup>a</sup>	4.97 д, <i>J</i> = 8.2	4.66 д.д, <i>J</i> = 10.8, 8.2	3.92 т, <i>J</i> = 10.5
<i>tt</i> -3e	4.78 д.к, <i>J</i> = 9.6, 5.5	4.64 д.д, <i>J</i> = 9.6, 10.6	3.95 уш.т, <i>J</i> = 10.2
<i>tt</i> -3f	5.28 д, <i>J</i> = 7.7	4.68 д.д, <i>J</i> = 10.8, 7.7	3.84 т, <i>J</i> = 10.6

<sup>a</sup> Спектр записан в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.

С целью окончательного подтверждения выводов о строении диастереомерных форм продуктов 3а–f, сделанных на основании анализа величин КССВ и спектра 2D NOESY, для кристаллов соединений *tc*-3c и *tt*-3b было проведено рентгеноструктурное исследование. Структуры молекул *tc*-3c и *tt*-3b, приведенные на рис. 1 и 2 соответственно, подтверждают правильность приписанных им конфигураций.

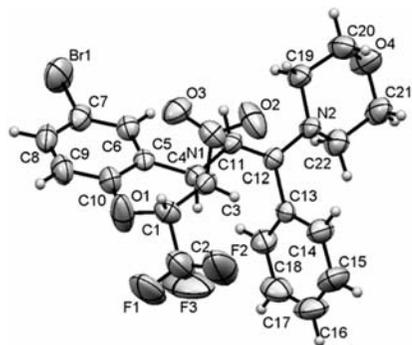


Рис. 1. Молекулярная структура транс-цис-изомера соединения 3c

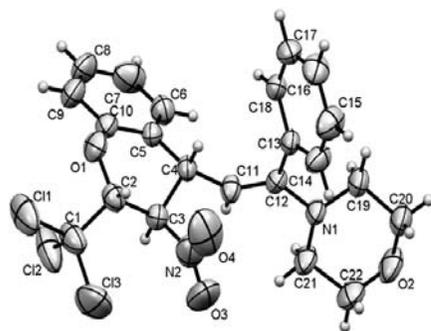
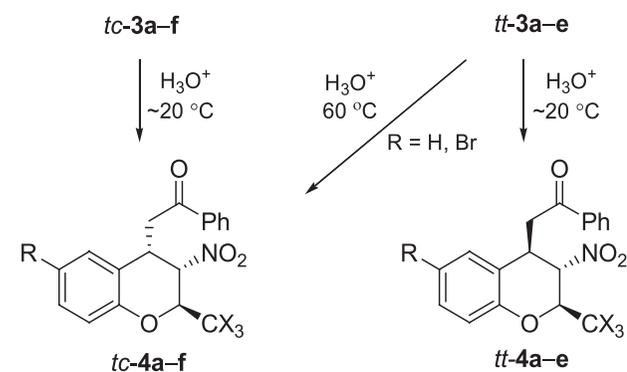


Рис. 2. Молекулярная структура транс-транс-изомера соединения 3b

Гидролиз енаминов *tc*-3а–f и *tt*-3а–f в разб. HCl при ~20 °С протекает без изменения конфигурации хроманового фрагмента и ведет к соответствующим изомерам 2-тригалогенметил-3-нитро-4-фенацилхромана *tc*-4а–f или *tt*-4а–f с почти количественными выходами (схема 2). В то же время при 60 °С гидролиз енаминов *tt*-3а–d сопровождался их полной эпимеризацией в кетоны *tc*-4а–d. Большая стабильность *tc*-изомеров может быть связана с *транс*-расположением в них объемных тригалогенметильной и фенацильной групп.

Схема 2



Продукт	X	R	Выход, %	Продукт	X	R	Выход, %
<i>tc</i> -4a	F	H	95 <sup>a</sup> (72) <sup>b</sup>	<i>tt</i> -4a	F	H	89
<i>tc</i> -4b	Cl	H	92 (97)	<i>tt</i> -4b	Cl	H	97
<i>tc</i> -4c	F	Br	100 (100)	<i>tt</i> -4c	F	Br	74
<i>tc</i> -4d	Cl	Br	78 (84)	<i>tt</i> -4d	Cl	Br	100
<i>tc</i> -4e	F	OMe	84	<i>tt</i> -4e	F	OMe	95
<i>tc</i> -4f	Cl	OMe	81	<i>tt</i> -4f	Cl	OMe	75

<sup>a</sup> Из хромана *tc*-3. <sup>b</sup> Из хромана *tt*-3.

К сожалению, нам не удалось синтезировать фенацилхроманы 4а–f непосредственным взаимодействием хроменов 1а–f с ацетофеноном в присутствии основания по известным методикам [5] и [15]. Во всех случаях из реакционных смесей были выделены только исходные компоненты.

Данные элементного анализа, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H- и <sup>19</sup>F-спектров однозначно подтверждают структуру кетонов 4а–f. Об их стереохимии, как и в случае хроманов 3а–f, мы судили по величинам КССВ между

протонами Н(2) и Н(3), Н(3) и Н(4) (табл. 2), значения которых составляют 4.6–5.9 ( $J_{2,3}$ ) и 4.9–5.5 ( $J_{3,4}$ ) Гц для *tc*- и 6.3–7.4 ( $J_{2,3}$ ) и 6.0–7.7 ( $J_{3,4}$ ) Гц для *tt*-изомеров, что хорошо согласуется с литературными данными [20].

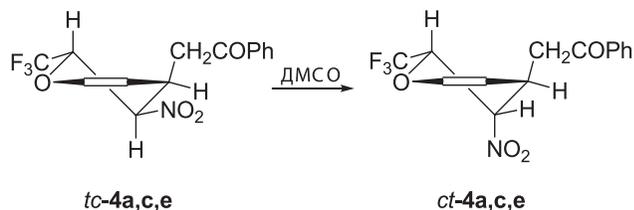
Таблица 2

Значения ХС и КССВ для протонов Н(2), Н(3) и Н(4) в стереоизомерных фенацилхроманах 4а–f в растворе  $\text{CDCl}_3$

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\delta$ , м.д., $J/\text{Гц}$ )		
	Н(2)	Н(3)	Н(4)
<i>tc</i> -4a	5.36 к.д., $J = 6.3, 5.3$	5.41 т, $J = 5.2$	4.35 т.д., $J = 6.8, 5.0$
<i>tc</i> -4b	5.51 д, $J = 5.9$	5.54 д.д., $J = 5.9, 5.1$	4.42 м
<i>tc</i> -4c	5.32 к.д., $J = 6.5, 4.6$	5.46 т, $J = 4.7$	4.27 т.д., $J = 6.8, 4.9$
<i>tc</i> -4d	5.46 д, $J = 5.5$	5.58 т, $J = 5.5$	4.37 м
<i>tc</i> -4e	5.32 к.д., $J = 6.3, 5.5$	5.36 т, $J = 4.9$	4.31 т.д., $J = 6.8, 4.9$
<i>tc</i> -4f	5.44 д, $J = 4.9$	5.52 т, $J = 5.7$	4.24 к, $J = 6.5$
<i>tt</i> -4a	5.06 д.к., $J = 7.4, 6.1$	5.29 т, $J = 7.5$	4.34 д.т., $J = 7.1, 5.7$
<i>tt</i> -4b	5.41 д, $J = 6.7$	5.43 т, $J = 6.5$	4.16 уш.к., $J = 6.0$
<i>tt</i> -4c	5.06 квинт, $J = 6.3$	5.29 т, $J = 7.0$	4.30 уш.к., $J = 6.2$
<i>tt</i> -4d	5.38 д, $J = 6.4$	5.42 т, $J = 6.2$	4.12 уш.к., $J = 6.0$
<i>tt</i> -4e	5.01 квинт, $J = 6.3$	5.27 т, $J = 6.8$	4.32 уш.к., $J = 6.3$
<i>tt</i> -4f	5.32 д, $J = 6.4$	5.42 д.д., $J = 6.4, 5.2$	4.12 уш.к., $J = 5.9$

Следует отметить, что сразу после растворения  $\text{CF}_3$ -кетонов *tc*-4a,c,e в растворе  $\text{DMSO}-d_6$  в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  обоих соединений появлялся второй набор сигналов с КССВ  $J_{2,3} = 1.9\text{--}2.0$  и  $J_{3,4} = 0.9\text{--}1.3$  Гц, характерными для *цис-транс*-изомеров (*ct*) [20] (схема 3). Этот факт является следствием эпимеризации при атоме С(3) и подтверждает правильность отнесения продуктов *tc*-4a–f к *tc*-ряду.

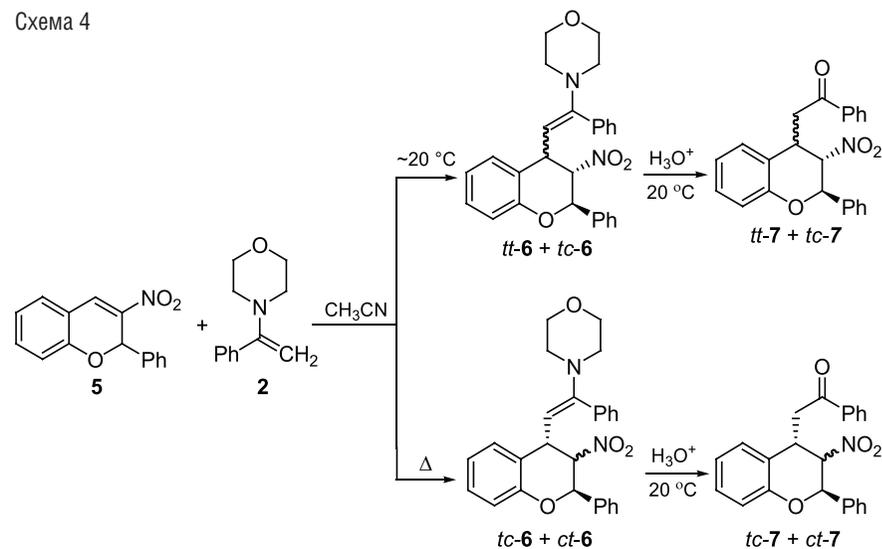
Схема 3



Далее мы изучили взаимодействие енамина **2** с 3-нитро-2-фенил-2*H*-хроменом **5**. Оказалось, что в отличие от 2-тригалогенметильных аналогов **1a–f** реакция с участием хромена **5** протекает неселективно и независимо от условий приводит к смесям *tt*- и *tc*- (при  $\sim 20^\circ\text{C}$ ) или *tc*- и *ct*-изомеров (при  $60^\circ\text{C}$ ) хроманов **6**. Их гидролиз до фенацилхроманов **7** протекает в мягких условиях без изменения соотношения изомеров (схема 4). Образование *tc*- и *ct*-изомеров при нагревании свидетельствует о том, что с увеличением объема заместителя в положении 2 термодинамически более стабильными становятся диастереомеры, у которых данный заместитель и фенацильный радикал находятся в *транс*-положении. Это полностью согласуется с результатами работ [16, 18], в которых было изучено взаимодействие 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов с азолами и 3,4-дигидроизохинолинами.

На примере соединений *tc*-4b,c мы показали, что *tc*-фенацилхроманы **4** могут быть стереоселективно восстановлены до 4-тригалогенметил-2-фенил-1,3a,4,9b-тетрагидрохромено[3,4-*b*]пирролин-3-

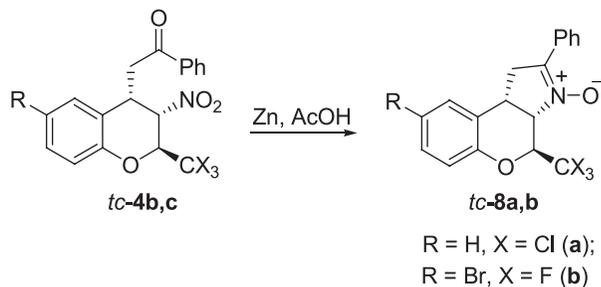
Схема 4



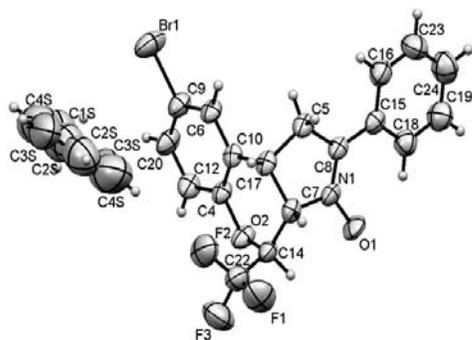
Продукт	Выход, %	Соотношение изомеров, %
<i>tt</i> -6 + <i>tc</i> -6	66	60 : 40
<i>tc</i> -6 + <i>ct</i> -6	72	67 : 33
<i>tt</i> -7 + <i>tc</i> -7	68	55 : 45
<i>tc</i> -7 + <i>ct</i> -7	67	69 : 31

оксидов **8a,b** в системе Zn–AcOH без изменения конфигурации заместителей в хромановом цикле. Выходы *tc*-нитронов **8a,b** составили 21 и 44% соответственно (схема 5).

Схема 5



Структура продуктов **8a,b** подтверждена данными элементного анализа, спектроскопии ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , а также 2D  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  HMBC экспериментами. Транс-цис-конфигурация циклических нитронов **8a,b** установлена на основании рентгеноструктурного анализа монокристаллов соединения **8b**, кристаллизующегося в виде сольвата с толуолом, использовавшимся в качестве растворителя (рис. 3).


 Рис. 3. Молекулярная структура транс-цис-изомера нитрона **8b**

Таким образом, нами разработан диастереоселективный метод получения 2-тригалогенметил-3-нитро-4-фенацилхроманов, которые могут быть использованы в синтезе конденсированных гетероциклов по положениям 3 и 4 *2H*-хроменов и хроманов, представляющих интерес с медицинской точки зрения.

Работа выполнена при финансовой поддержке  
 молодых ученых УрФУ в рамках реализации программы  
 развития УрФУ и Российского фонда фундаментальных  
 исследований (проект 11-03-00126-а).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ellis G.P. Chromenes, chromanones, and chromones in the chemistry of heterocyclic compounds, Ed. Ellis G.P. New York: Wiley, 1977. V. 31. 1196 pp.
2. Hiyama T. Organofluorine Compounds. Chemistry and Application. Berlin: Springer-Verlag, 2000. 272 pp.
3. Bujons J., Camps F., Messegueur A. Use of dimethyldioxirane in the preparation of highly reactive compounds: First direct epoxidation of precocenes // Tetrahedron Lett., 1990. V. 31. N. 36. P. 5235–5236.
4. Lin C., Hsu J., Sastry M. N. V., Fang H., Tu Z., Liu J.-T., Ching-Fa Y.  $\text{I}_2$ -catalyzed Michael addition of indole and pyrrole to nitroolefins // Tetrahedron, 2005. V. 61. N. 49. P. 11751–11757.
5. Hu Z.-P., Zhang J.-M., Lou C.-L., Wang J.-J., Nie S.-Z., Yan M. Efficient conjugate addition of carbonyl compounds to 3-nitro-2*H*-chromenes in the presence of bases // ARKIVOC, 2010. N. 10. P. 17–33.
6. Ono N., Banshou N., Ito S., Murashima T., Ogawa T. A New synthesis of 4-phosphorylchromenes from 3-nitrochromenes // J. Heterocycl. Chem., 1997. V. 34, N. 4. P. 1243–1246.
7. Varma R.S., Kadkhodayan M., Kabalka G.W. The synthesis of 2-phenyl-3-nitro-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyrans // Heterocycles, 1986. V. 24. N. 6. P. 1647–1652.
8. Varma R.S., Gai Y.-Z., Kabalka G.W. Stannous chloride reduction of  $\alpha,\beta$ -unsaturated nitroalkenes: A direct synthesis of 2-aryl-2*H*-1-benzopyran-3(4*H*)-one oximes // Heterocycles, 1986. V. 24. N. 9. P. 2581–2586.
9. Rao T.S., Deshpande S., Matur H.H., Trivedi G.K. A novel synthesis of 6-methoxy and 7-methoxy flavonols // Heterocycles, 1984. V. 22. N. 9. P. 1943–1946.
10. Haran S., Mathur H.H., Trivedi G.K. Synthesis of polynuclear heterocyclic compounds: Part I – Synthesis of [1]benzopyrano[3,4-*d*]isoxazoles via nitron cycloaddition // Ind. J. Chem., 1988. V. 27B, N. 11. P. 994–996.

11. Kodukulla R.P.K., Hariharan S., Trivedi G.K. Stereochemical investigation in the 1,3-dipolar cycloadditions of 3-nitro-2-phenyl-2*H*-1-benzopyrans to diazoalkanes: Synthesis and antimicrobial activity of novel benzopyranopyrazole derivatives // *Tetrahedron*, 1994. V. 50. N. 16. 4623–4634.
12. Habib M.P., Raju B.R., Kavala V., Kuo C.-W., Yao C.-F. Catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of 3-nitrochromen with sodium azide: A facile method for the synthesis of 4-aryl-1,4-dihydrochromeno-[4,3-*d*] [1,2,3]triazole derivatives // *Tetrahedron*, 2009. V. 65. N. 29–30. P. 5799–5804.
13. Nyerges M., Virányi A., Marth G., Dancsó A., Blaskó G., Tóke L. 3-Nitrochromene derivatives as 2π components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides // *Synlett*, 2004. N. 15. P. 2761–2765.
14. Korotaev V.Y., Kutyashev I.B., Sosnovskikh V.Y. Synthesis of 3-substituted 2-trifluoro(trichloro)methyl-2*H*-chromenes by reaction of salicylaldehydes with activated trihalomethyl alkenes // *Heteroatom Chem.*, 2005. V. 16. N 6. P. 492–496.
15. Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б., Кодесс М.И. Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с *S*-нуклеофилами. Синтез 3-нитро-4-(пиразол-4-ил)-2-тригалогенметилхроменов // *Изв. АН, Сер. хим.* 2006. № 11. С. 1945–1954.
16. Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б. Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с индолом, *N*-метилиндолом и *N*-метилпирролом. Стереоселективный синтез 4-азолил-3-нитро-2-тригалогенметилхроменов // *Изв. АН, Сер. хим.* 2007. № 10. С. 1985–1990.
17. Gupta R.C., Seth M., Bhaduri A.P. Novel synthesis of substituted[1]benzopyrano[3,4-*b*]pyrroles and tetrahydropyrroles // *Ind. J. Chem.*, 1991. V. 30B. N 3. P 297–298.
18. Korotaev V.Y., Sosnovskikh V.Y., Barkov A.Y., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Shklyayev Y.V. A simple synthesis of the pentacyclic lamellarin skeleton from 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and 1-methyl(benzyl)-3,4-dihydroisoquinolines // *Tetrahedron*, 2011. V. 67. N. 45. P. 8685–8698.
19. Fan H., Peng J., Hamann M.T., Hu J.-F. Lamellarins and related pyrrole-derived alkaloids from marine organisms // *Chem. Rev.*, 2008. V. 108. N. 1. P. 264–287.

20. Коротаев В.Ю., Сосновских В.Я., Кутяшев И.Б., Кодесс М.И. Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с *S*- и *N*-нуклеофилами. Синтез и стереохимия 2,3,4-тризамещенных хроменов // *Изв. АН, Сер. хим.* 2006. № 2. С. 309–321.

К.Л. Обыденнов, Е.Л. Климарева, М.Ф. Костерина,  
Ю.Ю. Моржерин

Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

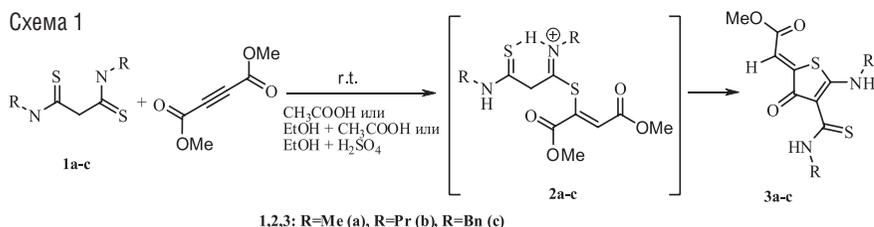
### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-(5-(АМИНО-ЗАМЕЩЕННЫХ)- 3-ОКСОТИОФЕН-2(3Н)-3-ОКСОТИОФЕН-2(3Н)-ИЛИДЕН) АЦЕТАТОВ

Сопряженные производные тиофена занимают достойное место в химии гетероциклических соединений. В основном это связано с физико-химическими свойствами некоторых из них [1–3]. Как оказалось, одним из методов получения тиофенов, содержащих экзоциклические С=C связи, является взаимодействие малонтиоамидов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (ДМАД).

Известно, что малондитиоанилид реагирует с метилпропиолатом и фенилацетиленкетонами с образованием дитионов [4–7], аналогично реакции с 1,5-дифенилдитиобиуретом [8], или, в присутствии триэтиламина, с образованием бис-(2-дифенилолвинил)дисульфида [9]. Ранее нами сообщалось, что дитиомалондиамиды в мягких условиях в растворе хлористого метилена, спирта или ацетона взаимодействуют с ацетилендикарбоксилатом с образованием системы из двух тиазольных циклов, в случае незамещенного малондитиоамида и *N*-циклогексилмалондитиоамида, либо одного тиазольного цикла, в случае *N,N'*-ди(4-метоксифенил)малондитиоамида [10].

В данной работе нами было показано, что при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты либо спирта с добавлением уксусной или серной кислоты *N,N'*-диалкил малондитиоамиды **1a-c** взаимодействуют с метиловым эфиром ДМАД с образованием произ-

водных 3-оксотиофена **3a-c** (схема 1). Образование тиофеновых циклов в реакциях между ацетилендикарбоксилатами и тиоацетамидами ранее наблюдалось только в случае *N,N*-дизамещенных тиоацетамидов [11].



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3a-c** мы наблюдали только один сигнал в области, характерной для сигналов атомов водорода при двойной экзоциклической связи (5–7 м.д.). Окончательно структура метилового эфира 5-метиламино-4-метилтиокарбамоил-3-оксо-3H-тиофен-2-илиден)уксусной кислоты **3a** была подтверждена данными РСА (рис. 1).

Как показано на рис. 1, тиофен **3a** имеет плоскую структуру, которая стабилизируется за счет трех слабых взаимодействий, существующих благодаря наличию близкорасположенных гетероатомов: O3 и S1, N2 и S2, O2 и N1. В каждой из этих пар гетероатомов сумма вандервальсовских радиусов атомов больше, чем расстояние между ними в структуре **2a**:  $l(\text{O3-S1}) = 2.83 \text{ \AA} < 3.25 \text{ \AA}$ ,  $l(\text{N2-S2}) = 3.00 < 3.35 \text{ \AA}$ ,  $l(\text{O2-N2}) = 2.69 < 2.9 \text{ \AA}$ .

Образование продукта гетероциклизации по S,C-нуклеофильным центрам, вероятно, связано с протонированием иминного атома азота

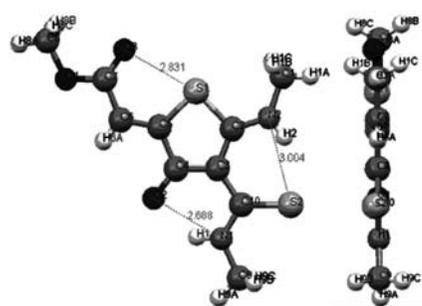
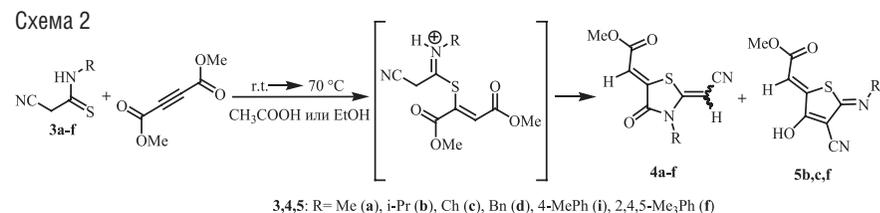


Рис. 1. Данные РСА соединения **3a**

та в интермедиате **2**, что снижает его нуклеофильные свойства (схема 1).

Для установления влияния растворителя на направление гетероциклизации тиоацетамидов были проведены реакции между циантиоацетамидами **3a-f** и ДМАД с использованием этилового спирта и уксусной кислоты в качестве

растворителей (схема 2). Тиофены **5b,c,f** в качестве основных продуктов были выделены только в случае стерически затрудненных для атаки по атому азота циантиоацетамидов **3b,c,f**.



Однако в случае *N*-циклогексил циантиоацетамида было показано, что при проведении реакции в этаноле основным продуктом является метиловый эфир (2-цианометил-3-циклогексил-4-оксо-тиазолидин-5-илиден)-уксусной кислоты **4c** (табл. 1).

Таблица 1

Синтез тиазолов **4** и тиофенов **5**

Заместитель, R	Растворитель	Соотношение полученных тиазолов <b>2</b> и тиофенов <b>3</b>	Общий выход
Me	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	1/0	50
	CH <sub>3</sub> COOH	1/0	51
Bn	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	1/0	62
	CH <sub>3</sub> COOH	1/0	56
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	1/0	36
	CH <sub>3</sub> COOH	1/0	69
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	4/1	37
	CH <sub>3</sub> COOH	2/3	75
	CH <sub>3</sub> COOH	1/3	53
	CH <sub>3</sub> COOH	0/1	50

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тиофенов **5b,c,f**, в отличие от тиофенов **3a-c**, мы наблюдали удвоение сигналов всех групп, в том числе и сигнала в области, характерной для сигналов атомов водорода при двойной

экзоциклической связи (5–7 м.д.), что свидетельствует о том, что образуются изомеры.

Был проведен дополнительный ЯМР  $^1\text{H}$ -эксперимент, в котором съемку спектра тиофена **5b** проводили в смеси растворителей DMSO- $\text{CDCl}_3$  (см. табл. 2). Изменение соотношения интенсивностей сигналов при смене соотношения растворителей говорит о том, что изомеры находятся в равновесии друг с другом, которое смещается в сторону образования минорного изомера при уменьшении полярности среды. Это доказывает, что явление изомерии не связано с образованием региоизомеров в ходе реакции гетероциклизации циантиоацетамидов с ДМАД.

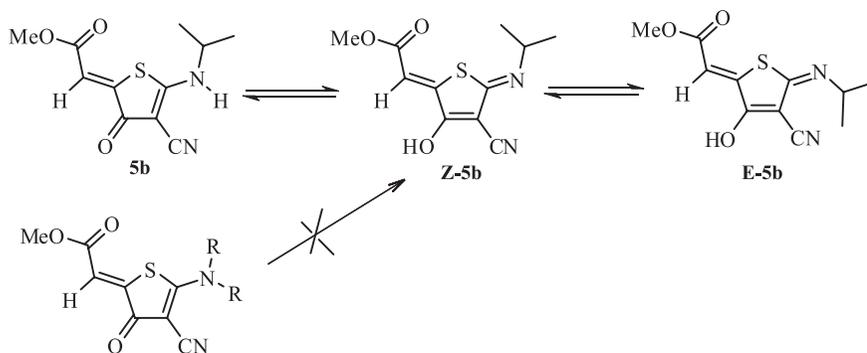
Таблица 2

Влияние состава смеси растворителей на соотношении интенсивностей сигналов C=CH водорода в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  изомеров **5b** в растворе

Объемные соотношения DMSO- $d_6$ и $\text{CDCl}_3$	Соотношение интенсивностей сигналов C=CH водорода основного изомера (6.72 м.д.) и минорного (6.66 м.д.)
4–1	2.50–1.00
3–2	2.26–1.00
2–3	2.00–1.00
1–4	1.72–1.00

В работе [11] изомерия у ряда метиловых эфиров (5-диалкиламино-3-оксо-4-циано-3H-тиофен-2-илиден)уксусной кислоты не наблюдалась. По-видимому, изомерия тиофенов **5b,c,f** связана с возможностью keto-енольной таутомерии за счёт наличия в структуре кислого атома водорода (схема 3).

Схема 3



В УФ-спектрах каждого из полученных тиофенов **3a-c** и **5b,c,f** мы наблюдали 3 максимума поглощения: два максимума в интервале 230–350 нм с высоким значением экстинкции и один максимум 350–420 нм с экстинкцией 0.25 (см. рис. 2). Для оценки практических свойств тиофенов интерес представляют наиболее вероятные переходы, то есть с большим коэффициентом поглощения. По данным УФ-спектроскопии видно, что по отношению к 4-циано-3-гидрокси-5-иминозамещенным тиофен-2(5H)-илиденам 4-алкилтиокарбамоил-3-оксо-3H-тиофен-2-илиден претерпевают батохромный сдвиг, что свидетельствует о меньшей энергетической щели между основным и возбужденным состоянием в тиофенах **3a-c**.

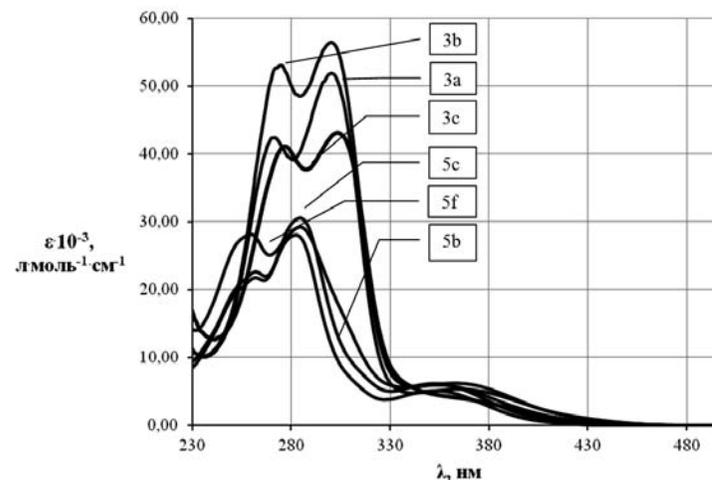


Рис. 2. Данные УФ-спектроскопии тиофенов **3a-c** и **5b,c,f**

Таким образом, в данной работе нами было показано, что N-замещенные тиоацетамиды могут гетероциклизоваться с ДМАД с образованием как производных 3-оксо-3H-тиофен-2-илиденов, так и 4-оксо-тиазолидин-5-илиденов. Причем образованию продуктов гетероциклизации с участием S,C-нуклеофильных центров тиоацетамидов в условиях уксусной кислоты, благоприятствует как объемный заместитель у атома азота, так и наличие второй тиоамидной группы. Нами было обнаружено, что 4-циано-3-гидрокси-5-иминозамещенные тиофен-2(5H)-илиден существуют в растворе в виде изомеров за счет keto-енольной таутомерии, в то время как 4-алкиламино-3-ок-

сотиофен-2(3H)-илидены существуют в виде только одного изомера. В УФ-спектре полученных тиофенов мы наблюдали три характерных максимума поглощения: 230–350 нм с высоким значением экстинкции и один маловероятный переход в области 350–420 нм.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Choongik Kim, Ming-Chou Chen, Yen-Ju Chiang, Yue-Jih Guo, Jangdae Youn, Hui Huang, You-Jih Liang, Yu-Jou Lin, Yu-Wen Huang, Tarnng-Shiang Hu, Gene-Hsiang Lee, Antonio Facchetti, Tobin J. Marks.* Functionalized dithieno[2,3-b:3',2'-d]thiophenes (DTTs) for organic thin-film transistor // *Organic electronic*, 2010. V. 11, P. 801–813.
2. *Ying Hu, Brigitte Wex, Marc W. Perkovic, Douglas C. Neckers.* Tunable blue-emitting fluorophores dibenzo[1,2-b:4,3-b']dithiophene and trithia[5]helicene end-capped with electron-rich or electron-deficient aryl substituents // *Tetrahedron*, 2008. V. 64. P. 2251–2258.
3. *Jingqiu Hu, Bing Xia, Duoduo Bao, Amy Ferreira, Jiandi Wan, Guilford Jones II, Valentine I. Vullev* // *J. Phys. Chem. A*, 2009. N. 113. P. 3096–3107.
4. *Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Ларина Л.И., Шулунова А.М., Амосова С.В.* Взаимодействие дианилида дитиомалоновой кислоты с метилпропиолатом // *ЖОрХ*, 2007. № 5. С. 770–772. [Russ. J. Org. Chem., 2007. V. 43. P. 768–770].
5. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А., Калистратова Е.Ф.* Взаимодействие дитиомалонамида и дианилида дитиомалоновой кислоты с  $\alpha$ -ацетиленовыми кетонами // *ЖОрХ*, 2002. № 8. С. 1256–1258. [Russ. J. Org. Chem., 2002. V. 38. P. 1205–1207].
6. *Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Амосова С.В.* Взаимодействие дианилида дитиомалоновой кислоты с замещенными ацетиленовыми кетонами // *ЖОХ*, 2006. № 12. С. 2005–2007. [Russ. J. Gen. Chem., 2002. V. 76. P. 1916–1918].
7. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А.* Синтез перхлоратов 4-амино-2-ацилметилена-1,3-дитиен-6-иминия // *ХГС*, 2002. С. 1293–1294. [Chem. Heterocycl. Comp., 2002. V. 38. P. 1134–1135].

8. *Глотова Т.Е., Нахманович А.С., Албанов А.И., Проуцк Н.И., Низовцева Т.В., Лопырев В.А.* О строении продуктов реакции бензоилацетилен с 1,5-дифенилдитиобиуретом // *ХГС*, 2002. № 1. С. 81–86. [Chem. Heterocycl. Comp., 2002. V. 38. P. 74–78].
9. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С.* Дитиомалонамид в реакции с бензоилацетиленом // *ЖОрХ*, 2007. № 43. С. 142–143. [Russ. J. Org. Chem., 2007. V. 43. P. 148–149].
10. *Obydenov K.L., Kosterina M.F., Klimareva E.L., Bakulev V.A., Morzherin Yu. Yu.* Reaction of malondithioamides with acetylenedicarboxylic esters // *Russ. Chem. Bull.*, 2011. V. 5. 1016–1018.
11. *Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю., Ткачев А.В., Рыбалова Т.В., Гатилов Ю.В., Бакулев В.А.* Реакция N,N-(диалкил)-арилтиоацетамидов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты // *Изв. АН, Сер. хим.* 2002. № 4. С. 604–608. [Russ. Chem. Bull., 2002. V. 51. P. 653–658].

*И.С. Хажиева, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин, О.С. Ельцов*

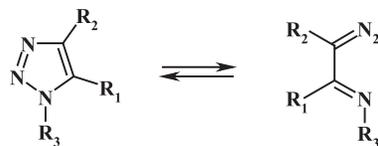
Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 4-АЦЕТИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ-5-ОЛАТА С МЕТИЛГИДРОКСИЛАМИНОМ

Интерес к соединениям класса 1,2,3-триазола объясняется их применением в промышленности и сельском хозяйстве, а также биологической активностью и интересными техническими свойствами. Производные этого гетероцикла традиционно привлекают к себе внимание в качестве лекарственных средств [1–3], агрохимикатов [4], красителей.

Также особый интерес возникает в связи с их склонностью к внутримолекулярным перегруппировкам. 1,2,3-Триазольный цикл может находиться в равновесии с открыто-цепной формой – диазосоединением (схема 1).

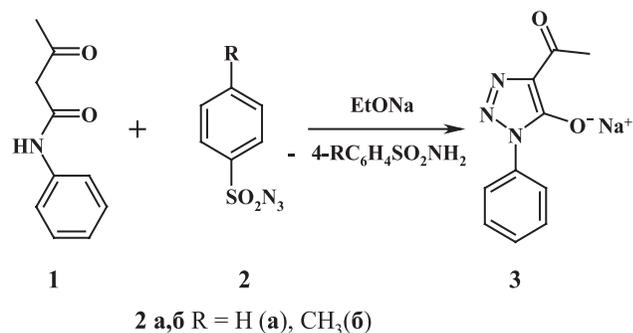
Схема 1



Положение этого равновесия значительно зависит от заместителей в кольце. При введении в положения 4 и 5 заместителей, способных атакаться диазогруппой, возможна трансформация этих соединений в новые гетероциклы [5].

С целью изучения синтетических возможностей реакций трансформации 1,2,3-триазолов нами был получен 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олат. Триазолат **3** был синтезирован взаимодействием ацетоацетанилида **1** и толуол- или бензолсульфанилида **2** в присутствии этилата натрия (схема 2).

Схема 2



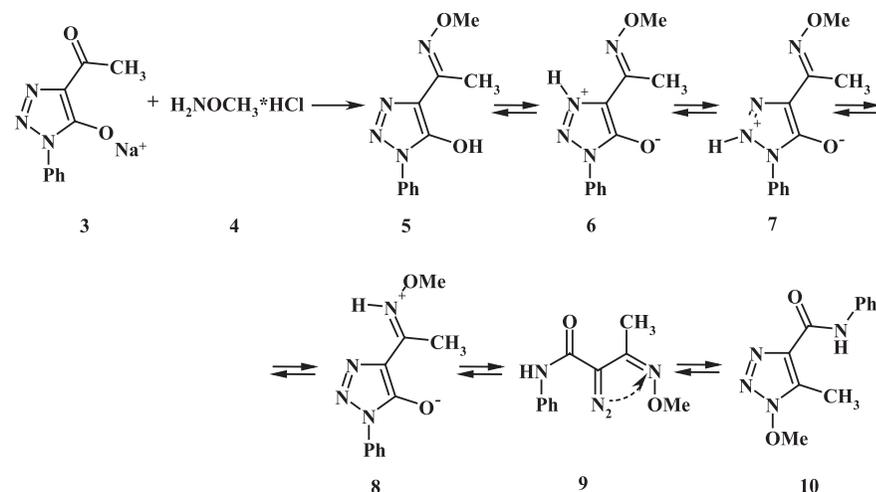
Далее была проведена реакция ацетилтриазолатата **3** с гидрохлоридом метилгидроксиламина **4** (схема 3).

В результате реакции был выделен хроматографически индивидуальный продукт.

Можно предположить, что на первой стадии образуется имин **5**. Поскольку использовался гидрохлорид, происходит протонирование триазолатата. Протон может находиться на гидроксильной группе (структура **5**), в положениях 3 и 2 цикла, с образованием цвиттерионных структур **6** и **7**, а также на азоте иминной группы (структура **8**). Кроме этого возможно образование открыто-цепной формы –

диазосоединения **9**, которая вследствие взаимодействия диазогруппы с иминой может циклизоваться в триазол **10**. Все представленные структуры являются изомерными и могут находиться в равновесии.

Схема 3



Строение полученных соединений было установлено с использованием комплекса спектральных методов (масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, в том числе с помощью спектров ЯМР 2D <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMQC и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMQC).

Так, в спектре ЯМР-<sup>1</sup>H продукта в ДМСО-d<sub>6</sub> регистрировался один набор сигналов протонов. Сигналы протонов метокси- и метильной групп наблюдались в виде синглетов в области 4.29 и 2.58 м.д. соответственно, сигналы протонов бензольного кольца – в области 7.0–7.8 м.д., сигнал NH-протона – при 10.17 м.д. В то же время в спектре ЯМР <sup>1</sup>H того же продукта в CDCl<sub>3</sub> наблюдался двойной набор сигналов, что говорит о появлении второго изомера (соотношение с основным изомером 1:13).

Аналогичная картина наблюдалась в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C: в ДМСО-d<sub>6</sub> – один набор сигналов, в CDCl<sub>3</sub> – двойной набор сигналов, соответствующий смеси изомеров.

В ИК-спектре продукта в твердом виде и в растворе ДМСО не наблюдалась характерная полоса поглощения диазогруппы, в то же время в спектре продукта в растворе хлороформа регистрировался

сигнал в области 2253 см<sup>-1</sup>. Таким образом, изомер, образующийся в среде хлороформа, это открыто-цепное диазосоединение **9**.

Для установления строения основного продукта была использована двумерная спектроскопия. В двумерном спектре <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMBC (растворитель CDCl<sub>3</sub>) было отмечено, что наблюдаются кросс-пики между сигналом атома азота N1 при 125.1 м.д. и сигналом протона при 9.41 м.д. (J<sup>1</sup> = 91 Гц, прямое взаимодействие), также кросс-пик между сигналом N1 и сигналами *ortho*-протонов ароматического цикла при 8.13 м.д. (взаимодействие через три связи). Данная картина может соответствовать только структуре **10**.

Для сигнала второго атома азота N2 при 285.3 м.д. в спектре 2D <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMBC наблюдались кросс-пики на сигналах протонов метокси- и метильной групп (взаимодействие через три связи), что также подтверждает структуру **10**.

Таким образом, в результате взаимодействия 4-ацетилтриазолат натрия с гидрохлоридом метилгидроксиламина образуется триазол **10**, который находится в равновесии с открыто-цепной формой – диазосоединением **9**. Положение равновесия зависит от природы растворителя.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alvarez R., Velazquez S., San-Felix A., Aquaro S., De Clercq E., Perno C.F., Karlsson A., Balzarini J., Camarasa M.J. 1,2,3-Triazole-[2,5-bis-o-(tert-butyl)dimethylsilyl]-beta-d-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity // J. Med. Chem., 1994. N. 37. P. 4185–4194.
2. Genin M.J., Allwine D.A., Anderson D.J., Barbachyn M.R., Emmert D.E., Garmon S.A., Graber D.R., Grega K.C., Hester J.B., Hutchinson D.K., Morris J., Reischer R.J., Ford C.W., Zurenko G.E., Hamel J.C., Schaadt R.D., Stapert D., Yagi B.H. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azoly)phenyl oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis // J. Med. Chem., 2000. N. 43. P. 953–970.
3. Brockunier L.L., Parmee E.R., Ok H.O., Candelore M.R., Cascieri M.A., Colwell L.F., Deng L., Feeney W.P., Forrest M.J., Hom G.J., MacIntyre D.E., Tota L., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Weber A.E.

Human 3-adrenergic receptor agonists containing 1,2,3-triazole-substituted benzenesulfonamides // Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2000. N. 10. P. 2111–2114.

4. Tome A.C. Five-Membered Heteroarenes with three or more heteroatoms (in "Science of synthesis"). New York: Georg Thieme Verlag, 2004. V. 13. P. 415–602.
5. Regitz M., Arnold B., Danion D. et al.  $\alpha$ -Diazoimine in der Heterocyclensynthese // Bull. Chim. Belg., 1981. Bd. 90. № 6. S. 615–631.

О.А. Быстрых, Т.А. Калинина, Т.В. Глухарева, Ю.Ю. Моржерин

Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

### СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5H-[1,2,3]ТРИАЗОЛО[5,1-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗИНА

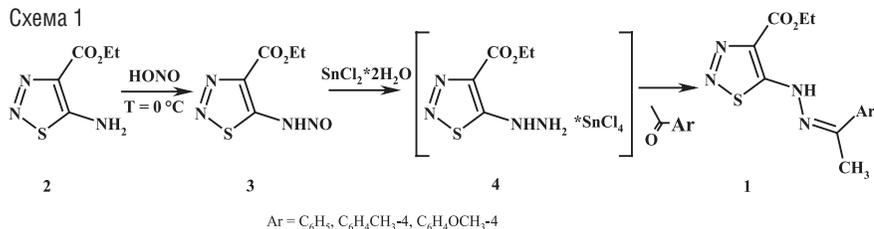
1,2,3-Триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины проявляют психофармакологическую, противовирусную и противоопухолевую активность. Данные соединения получают исходя из малодоступных 1-амино-1,2,3-триазол-5-тиолов. Наши исследования проводились с целью разработки новых методов синтеза ряда труднодоступных производных 1,2,3-триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина.

Ранее было установлено, что при кипячении с SOCl<sub>2</sub> 1,2,3-тиадиазолилгидразоны ацетофенонов претерпевают трансформацию с участием четырех атомов боковой цепи с образованием триазолотиадиазинонов. При этом, помимо образования дигидротиадиазинового цикла, происходит хлорирование метиленовой группы данного кольца [1].

Нами были проведены исследования по изучению взаимодействия 1,2,3-тиадиазолилгидразонов ацетофенонов **1** с PCl<sub>5</sub> в бензоле.

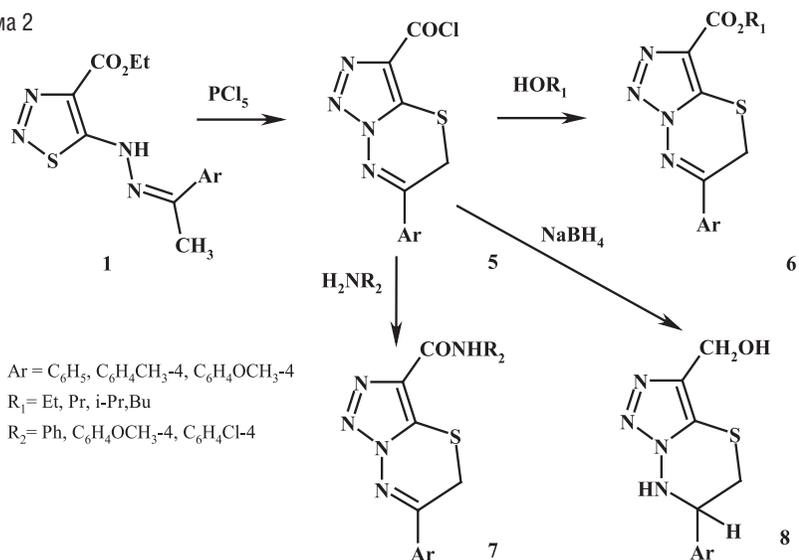
Гидразоны ацетофенонов **1** были получены по известному методу [2]. Метод заключается (схема 1) в нитрозировании 5-амино-1,2,3-тиадиазола **2**, последующем восстановлении образующегося нитрозамина **3** до гидразина **4** двуххлористым оловом и конденсации тиадиазолилгидразина **4** с различными ацетофенонами.

Схема 1



Было обнаружено, что в результате взаимодействия тиadiaзолилгидразонов ацетофенонов **1** с  $\text{PCl}_5$  в бензоле также протекает перегруппировка с участием четырех атомов боковой цепи (схема 2). Образование триазолотиадиазиновой системы сопровождается превращением этоксикарбонильной группы в хлорангидридную. Таким образом, в результате реакции образуется хлорангидрид 6-арил-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты **5**.

Схема 2



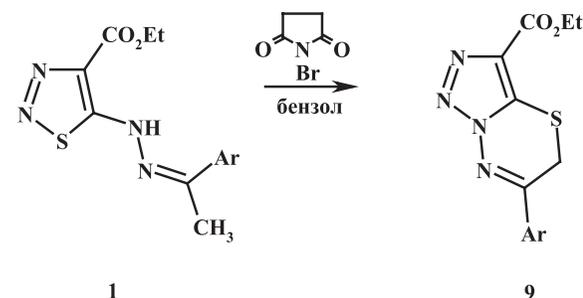
Следует отметить, что хлорангидрид **5** достаточно устойчив и реагирует со спиртами при комнатной температуре достаточно медленно.

Эфиры триазолотиадиазин-3-карбоновых кислот **6** были получены нами при кипячении **5** в соответствующих спиртах. Амиды **7** синтезированы без выделения хлорангидрида **5** при добавлении в реакционную массу соответствующего амина.

Нами исследовано восстановление хлорангидрида 6-арил-5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин-3-карбоновой кислоты **5** ( $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ) при взаимодействии с избытком  $\text{NaBH}_4$ . Было показано, что одновременно с восстановлением хлорангидридной группы до гидроксиметиленовой происходит восстановление  $\text{C}=\text{N}$ -связи тиadiaзинового цикла с образованием продукта **8**.

Кроме того, нами была исследована возможность использования для трансформации тиadiaзолилгидразонов в триазолотиадиазины в качестве галогенирующего агента, *N*-бромсукцинимид (схема 3).

Схема 3



Было показано, что при нагревании 1,2,3-тиadiaзолилгидразона **1** ( $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ) с избытком *N*-бромсукцинимид в бензоле образуется 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин **9**.

Было отмечено, что реакция трансформации в присутствии *N*-бромсукцинимид протекает медленнее (24 ч), чем под действием  $\text{PCl}_5$  (3 ч).

Таким образом, нами разработаны методы одностадийного синтеза 5*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина из 1,2,3-тиadiaзолилгидразонов ацетофенонов под действием  $\text{PCl}_5$  или *N*-бромсукцинимид, а также предложены различные реакции по их модификации.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Morzherin Yu. Yu., Glukhareva T.V., Slepukhina I.N., Mokrushin V.S., Tkachev A.V., Bakulev V.A. A new ring transformation in the series of 1,2,3-thiadiazoles. Synthesis of 5*H*-[1,2,3]triazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines // *Mendeleev Comm.* 2000. N. 1. P. 19–20.
2. L'abbe G., Vanderstede E. Dimroth rearrangement of 5-hydrazino-1,2,3-thiadiazoles // *J. Heterocycl. Chem.*, 1989. V. 26. P. 1811–1814.

# ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАНО- И ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

А.М. Дёмин

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## ПОВЕРХНОСТНАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ $Fe_3O_4$ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

В настоящее время внимание учёных в области наномедицины направлено на разработку новых мультимодальных визуализирующих (в первую очередь для магнито-резонансной томографии (МРТ)) и терапевтических агентов (реализация точечной лазерной и магнитной гипертермии) [1, 2], биосенсоров для диагностики различных заболеваний [3, 4] и систем фармацевтической доставки лекарственных средств на основе магнитных наночастиц (МНЧ), применяемых в онкологии и для лечения сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [5], а также использование модифицированных МНЧ для молекулярной и клеточной сепарации [6, 7]. В этих целях используются наноразмерные порошки металлов или оксидов, характеризующихся высокими магнитными свойствами, например, на основе железа или его оксидов ( $\gamma-Fe_2O_3$ ,  $Fe_3O_4$ ).

Ключом к успешному применению МНЧ является их поверхностная функционализация. Существует много методов нанесения функционализированных полимерных и биополимерных покрытий на наночастицы [8, 9]. Одним из наиболее эффективных методов модификации представляется ковалентное связывание органических молекул с МНЧ, например, при использовании функционализированных алкоксисилановых реагентов [10–15]. Алкоксисилан сшивается с образованием кремнийорганического слоя, покрывающего наночастицу, с функциональными группами на поверхности. В дальнейшем необхо-

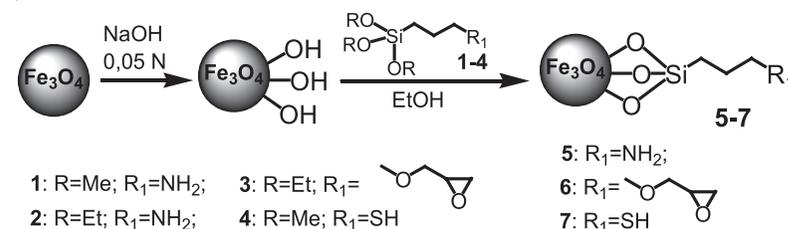
димые органические молекулы могут быть конъюгированы путём прямого взаимодействия с поверхностными функциональными группами.

В данной работе проведена активация и пошаговая функционализация наночастиц  $Fe_3O_4$ , полученных газофазным методом синтеза, 3-амино-, 3-эпокси- и 3-меркаптотриалкоксисиланом, (*S*)-напроксеном, аминокислотами (6-аминокапроновой кислотой, L-лизином и L-цистеином), а также производными RGD-пептида ( $N^{\omega}$ -Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(OMe)<sub>2</sub> и  $N^{\omega}$ -Pbf-L-Arg-Gly-L-Asp(OtBu)<sub>2</sub>), аналоги которых используются для модификации МНЧ с целью придания им свойств специфично накапливаться в опухолях различных типов [16].

Для выполнения работы были использованы МНЧ на основе  $Fe_3O_4$  (20–40 нм), полученные газофазным методом в Институте физики металлов УрО РАН. Было установлено, что степень модификации использованных МНЧ гораздо меньше в сравнении с МНЧ, полученными химическими методами. Это можно объяснить тем, что на поверхности МНЧ, полученных химическими методами из водных растворов, присутствует гораздо больше гидроксильных групп, чем на поверхности используемых нами МНЧ. Поэтому перед проведением поверхностной модификации исходные МНЧ обрабатывали 0.05 N раствором NaOH.

На первом этапе работы нами был изучен процесс функционализации поверхности МНЧ алкоксисилановыми производными: 3-аминопропилтриметоксисиланом (АПТМС) **1** или 3-аминопропилтриэтоксисиланом (АПТЭС) **2**, 3-глицидоксипропилтриэтоксисиланом (ГПТЭС) **3** и 3-меркаптопропилтриметоксисиланом (МПТМС) **4** (схема 1).

Схема 1



Для этого к суспензии МНЧ в органическом растворителе или воде добавляли алкоксисилановый реагент АПТМС, АПТЭС, ГПТЭС или МПТМС и перемешивали в течение 16–20 ч. В ходе работы было

исследовано влияние на степень силанизации природы растворителя и соотношения компонентов реакции, найдены оптимальные условия реакции. В качестве растворителя использовали толуол, абсолютный этанол, 95 и 50% водный этанол, воду. Установлено, что реакция конденсации алкоксисиланов наиболее эффективно протекает в полярных растворителях (например, 95%  $C_2H_5OH$ ). Максимальная степень модификации наночастиц в случае АПТМС (или АПТЭС) достигается при использовании 2.5–3.0 ммоль, а в случае ГПТЭС и МПТМС – при использовании 1.0–1.5 ммоль алкоксисилана в расчёте на 1 г МНЧ.

Иммобилизация производных пропилсилана 1–4 за счёт образования ковалентной связи на МНЧ подтверждена данными ИК-спектроскопии (рис. 1) и элементного анализа. Так, например, широкая полоса  $1010\text{ см}^{-1}$  в спектрах НПВО АПС-модифицированных МНЧ 5 соответствует валентным колебаниям связей Si-O-Fe и Si-O-Si. Отсутствие

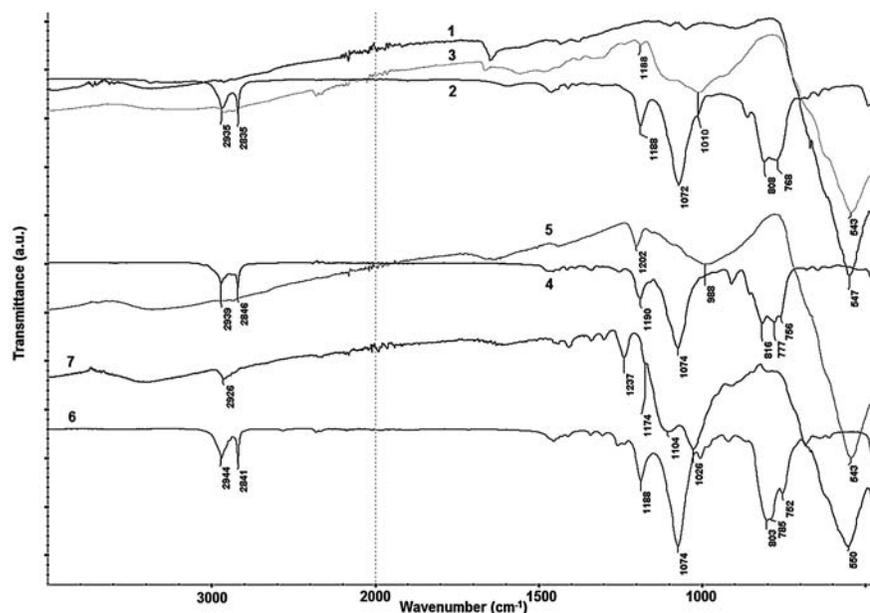


Рис. 1. ИК-спектры исходных МНЧ (1), АПТМС (2), АПС-модифицированных МНЧ (3), ГПТМС (4), ГПС-модифицированных МНЧ (5), МПТМС (6) и МПС-модифицированных МНЧ (7). ИК-спектры зарегистрированы на инфракрасном Фурье-спектрометре Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Scientific) с приставкой для регистрации спектров нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО)

в данном спектре сильно выраженной полосы  $1072\text{ см}^{-1}$ , присутствующей в спектре исходного АПТМС и соответствующей валентным колебаниям связи Si-O, свидетельствует об образовании в процессе реакции связей Si-O-Fe и Si-O-Si. Аналогичная картина наблюдалась и в спектрах 3-глицидоксипропилсилан-модифицированных (ГПС) 6 и 3-меркаптопропилсилан-модифицированных (МПС) 7 МНЧ.

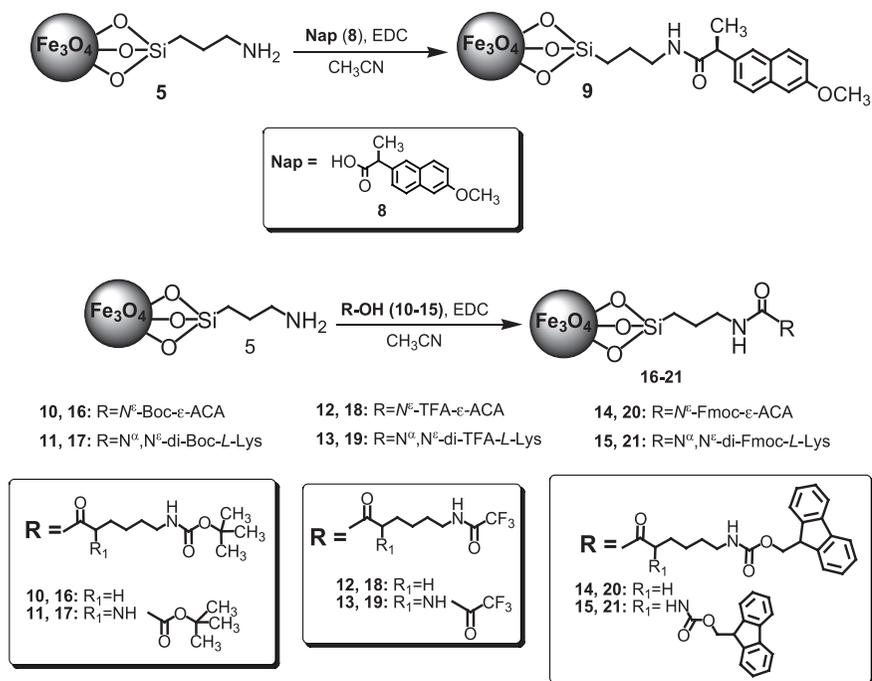
По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (микроскоп Philips CM30) для образцов АПС- 5 и ГПС-модифицированных 6 МНЧ существенных изменений в морфологии частиц не происходит. Что касается МПС-модифицированных МНЧ 7, то в ряде случаев наблюдалось значительное утолщение поверхностного слоя за счёт органических молекул, в том числе наблюдались МНЧ, агломерация которых произошла за счёт органической фазы. Это объясняется высокой склонностью меркаптогруппы МПС к окислению с образованием дисульфидных производных и, возможно, связей S-Fe, что ведёт в дальнейшем к разрастанию органического покрытия.

В ходе работы нами разработана методика выполнения измерений количества АПС от 0.320 до 3.03 ммоль/г на поверхности химически модифицированных МНЧ  $Fe_3O_4$  методом ИК-спектроскопии. Методика основана на сопоставлении отношений площадей полос колебаний связей Fe-O наноматериала и связей Si-O материала покрытия с результатами измерения массовой доли кремния в исследуемом нанокompозите методом атомно-эмиссионной спектроскопии на оптическом эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой iCAP6300 Duo (Thermo Scientific). Количество АПС на поверхности химически модифицированных МНЧ определяют по градуировочному графику. Также количественная оценка степени иммобилизации силановых производных на поверхности МНЧ проведена на основании результатов определения массовой доли углерода по данным элементного анализа. Таким образом, были получены АПС- 5, ГПС- 6 и МПС-модифицированные 7 нанокompозиты на основе  $Fe_3O_4$ , содержащие на поверхности 1.0 ммоль/г, 0.3 ммоль/г и 2.1 ммоль/г силанового производного соответственно.

Наличие на поверхности МНЧ различных функциональных групп позволяет проводить их дальнейшую модификацию биомолекулами, имеющими, например, свободные карбоксильные, амино- или меркаптогруппы. В данной работе показана возможность проводить

конденсацию 3-аминопропилсилан- (АПС) модифицированных МНЧ с (*S*)-напроксеном (**8**) [17], *N*-защищёнными производными 6-аминокапроновой кислоты (**10**, **12**, **14**) и *L*-лизина (**11**, **13**, **15**) (схема 2). Для проведения экспериментов были выбраны три типа защитных групп: группы, удаляемые в кислых условиях (Вос-), в щелочных условиях (TFA-) и в присутствии органических оснований (Fmoc-).

Схема 2



Показано, что наиболее эффективно конденсация протекает в ацетонитриле при использовании 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодимида (EDC) в качестве конденсирующего реагента [13]. Наличие в ИК-спектрах продуктов реакции полос, характерных для исходных соединений, но претерпевших сдвиги, свидетельствует о ковалентном связывании аминокислот с аминогруппами на поверхности МНЧ (рис. 2). Характерными полосами для наноконъюгатов, содержащих производные аминокислот, являются полосы в интервале 1650–1700 см<sup>-1</sup>, соответствующие колебаниям карбонильной группы

(C=O), а также группа полос в интервале 1550–1650 см<sup>-1</sup>, соответствующих колебаниям амидных связей (NH–C=O).

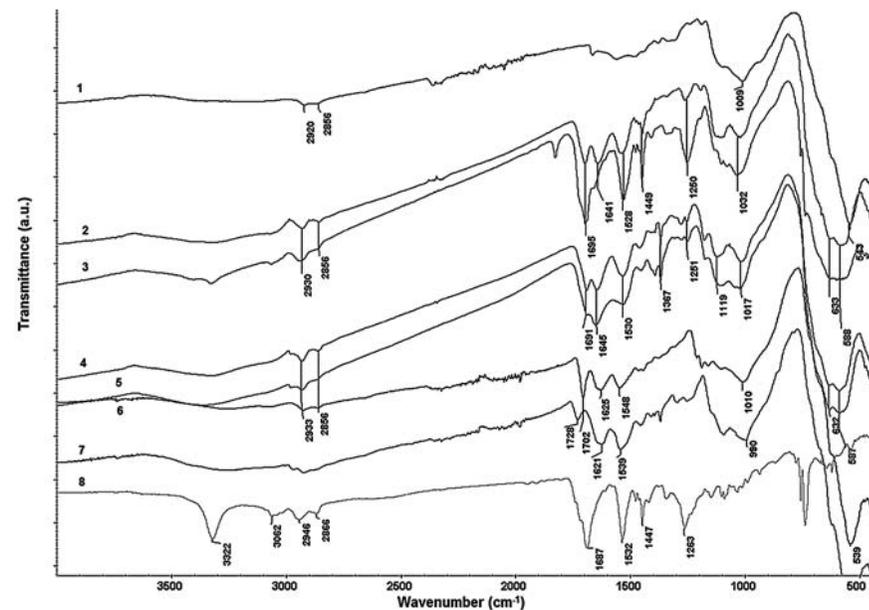


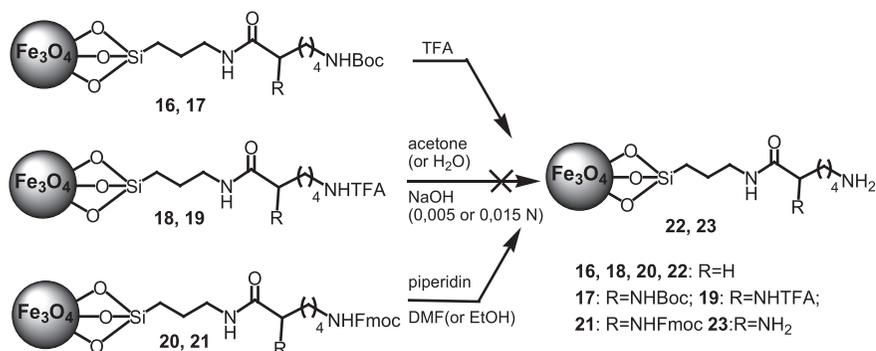
Рис. 2. ИК-спектры АПС-модифицированных МНЧ (1), МНЧ с иммобилизованными *N*-Fmoc-ε-аминокапроновой кислотой (2), N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>-di-Fmoc-L-лизином (3), *N*-Boc-ε-аминокапроновой кислотой (4), N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>-di-Boc-L-лизином (5), *N*-TFA-ε-аминокапроновой кислотой (6), N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>-di-TFA-L-лизином (7), и, для примера, ИК-спектр N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>-di-Fmoc-L-лизина (8)

При разработке наноконъюгатов, используемых в биологии и медицине, наиболее перспективными являются МНЧ со свободными функциональными группами, определяющими специфику их связывания с клеточными структурами в организме. Поэтому одной из задач данной работы являлось получение МНЧ, модифицированных ε-аминокапроновой кислотой **22** и *L*-лизином **23** со свободными аминогруппами (схема 3).

Нами были найдены условия удаления защитных групп Вос-производных аминокислот, иммобилизованных на МНЧ. Показано, что полученные наноконъюгаты достаточно устойчивы в кислых условиях при использовании концентрированной TFA, заметного разрушения связи Fe-O-Si по данным ИК-спектроскопии не наблюдалось.

Вос-группа отщеплялась при обработке суспензии МНЧ в концентрированной TFA в течение 30 мин. Удаление Fmoc-групп соответствующих производных аминокислот, иммобилизованных на МНЧ, протекало при использовании пиперидина в этаноле в течение 24–30 ч. Попытка удалить TFA-группе в мягких условиях (1.2 мольный избыток NaOH в расчёте на количество соответствующего производного аминокислоты) ведёт к существенной деструкции нанокомпозитов, содержащих N-TFA-ε-аминокапроновую кислоту и N<sup>α</sup>,N<sup>ε</sup>-di-TFA-L-Lys, которая происходит одновременно с удалением защитных групп и сопровождается заметным отщеплением производных аминокислот с поверхности МНЧ за счёт разрыва связи Si-O-Fe.

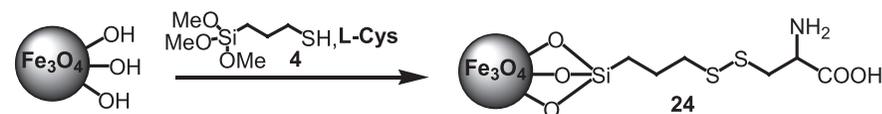
Схема 3



Степень удаления защитных групп оценивали методом ИК спектроскопии. В результате гидролиза полосы поглощения, соответствующие колебаниям C=O карбаматных групп Вос- и Fmoc-групп (в интервале 1700–1650 см<sup>-1</sup>), исчезают, а ярко выраженная полоса, соответствующая колебаниям C=O амидной связи (1640 см<sup>-1</sup>), остаётся.

Нами проведена количественная оценка иммобилизованных таким образом аминокислот. Для этого из найденной по данным элементного анализа массовой доли углерода для МНЧ, модифицированных аминокислотами, вычитали массовую долю углерода, найденную для исходных АПС-модифицированных МНЧ. Исходя из полученного значения массовой доли углерода, рассчитывали количество иммобилизованной аминокислоты. В результате удаления Вос- или Fmoc-групп получены МНЧ, содержащие 0.1–0.2 ммоль аминокислоты на 1 г наночастиц.

Схема 4



Также в данной работе был разработан одностадийный метод получения нанокомпозитов **24**, содержащих L-цистеин, при использовании МПТМС **4** (схема 4). Сдвиг полос поглощения 1621 и 1582 см<sup>-1</sup>, соответствующих колебаниям C=O, наличие полосы поглощения связи NH-C=O 1482 см<sup>-1</sup> и других полос: 1402, 1379, 1336, 1295 см<sup>-1</sup>, свойственных исходному L-Cys, а также полос в интервале 780–1180 см<sup>-1</sup>, соответствующих колебаниям Si-O-Fe и Si-O-Si, которые появляются в результате реакции с МПТМС, свидетельствуют о ковалентной конъюгации L-Cys с МНЧ за счёт образования дисульфидных связей (рис. 3).

На следующем этапе работы на основе полученных данных по модификации МНЧ N-защищёнными производными аминокислот

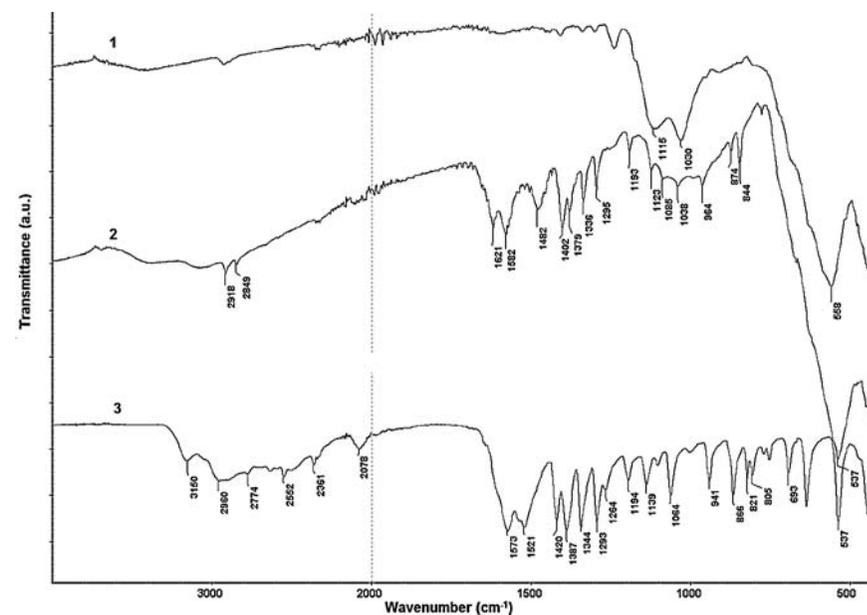


Рис. 3. ИК-спектры МПС-модифицированных МНЧ (1), МНЧ с ковалентно связанным L-Cys (2), L-Cys (3)



Проведена оценка структурных характеристик полученных композитных материалов и изучены их магнитные свойства. Удельная намагниченность полученных порошков составляла  $59-62 \pm 2$  Ам<sup>2</sup>/кг. Таким образом, полученные нанокompозиты обладают высокими магнитными свойствами, сравнимыми со свойствами исходных МНЧ (70 Ам<sup>2</sup>/кг), что позволит визуализировать их методом МРТ.

Предполагается, что возможность такого рода функционализаций создаст перспективы получения в дальнейшем на их основе оригинальных биомедицинских и недорогих магнитно-контрастных препаратов для диагностики рака методом МРТ, а также биочипов для проведения иммуноанализа или систем для реализации молекулярной и клеточной сепарации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке УрО РАН (проекты 12-П-234-2003, 12-П-3-1030) и Министерства промышленности и науки Свердловской области, гранта РФФИ Урал №10-03-96003-р\_урал\_а, а также в рамках Государственной программы поддержки ведущих научных школ (грант НШ 5505.2012.3).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сборник обзорных статей, специальное издание Acc. Chem. Res., 2011. V. 44. P. 841–1134.
2. Sanchez C., Belleville P., Popall M., et al. Applications of advanced hybrid organic–inorganic nanomaterials: from laboratory to market // Chem. Soc. Rev., 2011. V. 40. P. 696–753.
3. Tallury P., Malhotra A., Byrne L.M., et al. Nanobioimaging and sensing of infectious diseases // Adv. Drug Deliv. Rev., 2010. V.62. P. 424–437.
4. Koh I., Josephson L. Magnetic nanoparticle sensors // Sensors, 2009. V. 9. P. 8130–8145.
5. Suh W.H., Suslick K.S., Stucky G.D., et al. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience // Progress in Neurobiology, 2009. V. 87. P. 133–170.
6. Gijs M.A.M., Lacharme F., Lehmann U. Microfluidic applications of magnetic particles for biological analysis and catalysis // Chem. Rev., 2010. V. 110. P. 1518–1563.

7. Safarik I., Safarikova M. Magnetic techniques for the isolation and purification of proteins and peptides // BioMagnetic Res. Tech., 2004. V. 2, No. 7 (интернет-издание).
8. Faraji A. H., Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery // Bioorg. Med. Chem., 2009. V. 17. P. 2950–2962.
9. Gao J., Gu H., Xu B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications // Acc. Chem. Res., 2009. V. 42. P. 1097–1107.
10. Bini R.A., Marques R.F.C., Santos F.J., et al. Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with different amino-functional alkoxy silanes // J. Magn. Magn. Mater., 2012. V. 324. P. 534–539.
11. Frickel N., Messing R., Gelbrich T., et al. Functional silanes as surface modifying primers for the preparation of highly stable and well-defined magnetic polymer hybrids // Langmuir, 2010. V. 26. P. 2839–2846.
12. Zhang C., Wangler B., Morgenstern B., et al. Silica- and alkoxy silane-coated ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles: a promising tool to label cells for magnetic resonance imaging // Langmuir, 2007. V. 23. P. 1427–1434.
13. Jana N.R., Earhart C., Ying J.Y. Synthesis of water-soluble and functionalized nanoparticles by silica coating // Chem. Mater., 2007. V. 19. P. 5074–5082.
14. Campo A., Sen T., Lellouche J., et al. Multifunctional magnetite and silica–magnetite nanoparticles: synthesis, surface activation and applications in life sciences // J. Magn. Magn. Mater., 2005. V. 293. P. 33–40.
15. Bruce I.J., Sen T. Surface modification of magnetic nanoparticles with alkoxy silanes and their application in magnetic bioseparations // Langmuir, 2005. V. 21. P. 7029–7035.
16. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins // Science, 1987. V. 238, No. 4826. P. 491–497.
17. Дёмин А.М., Уймин М.А., Щеголева Н.Н. и др. Поверхностная модификация магнитных наночастиц на основе Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (F)-напроксеном // Российские нанотехнологии. 2012. Т. 7. № 3–4. С. 66–70 (Nanotechnologies in Russia. 2012. V. 7. No. 3–4. P. 132–139).

К.В. Гржегоржевский, М.О. Тонкушина, А.А. Остроушко

Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

## ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ НАНОКЛАСТЕРНОГО ПОЛИОКСОМОЛИБДАТА Mo<sub>138</sub> В РАСТВОРЕ

Полиоксомолибдат Mo<sub>138</sub>, общая формула (NH<sub>4</sub>)<sub>32</sub>[Mo<sup>VI</sup><sub>110</sub>Mo<sup>V</sup><sub>28</sub>O<sub>416</sub>H<sub>6</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>58</sub>(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>6</sub>]·xH<sub>2</sub>O, (x~250), представляет собой нанокластер тороидальной формы (рис. 1). Он синтезируется методом самосборки из водного раствора при комнатной температуре [1]. Нанокластер имеет внешний диаметр 3.7 нм, диаметр внутреннего отверстия 2.0 нм и хорошо растворяется в полярных растворителях, диссоциируя на ионы аммония и полиоксоанион с зарядом (-32). Вследствие небольшого размера нанокластеры Mo<sub>138</sub> имеют избыточную поверхностную энергию, которую они стремятся уменьшить, формируя в растворе сферические полые глобулы переменного состава, радиус которых лежит в интервале от 50 до 500 нм (согласно данным динамического (DLS, Dynamic Light Scattering) и статического рассеяния света) [2]. В такой нанокластерной глобуле торы не контактируют непосредственно друг с другом, они связаны через молекулы воды и катионы аммония, играющие роль противоионов. Первые стабилизируют структуру агрегата за счет образования большого числа водородных связей, а вторые, минимизируя электростатическое отталкивание полиоксоанионов, выстраивают катионные мостики, что также ведет к повышению устойчивости надмолекулярных образований.

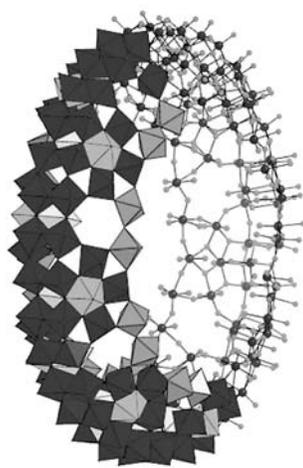


Рис 1. Полиоксомолибдат Mo<sub>138</sub> тороидального строения

Устойчивость структуры полиоксомолибдата очень чувствительна к pH среды, температуре, освещению и зависит от концентрации в растворе самого Mo<sub>138</sub>. Изучение кинетических параметров взаимодей-

ствий в таких системах с веществами, способными принимать участие в процессах синтеза новых иерархических наноструктур методом самосборки из раствора, имеет фундаментальную ценность, вскрывая механизмы стабилизации подобных систем и механизмы, отвечающие за создание наноматериалов, обладающих заданными свойствами. Данная работа посвящена изучению взаимодействия нанокластеров Mo<sub>138</sub> с молекулами ПАВ в растворе.

Была проведена серия экспериментов по комплексообразованию Mo<sub>138</sub> с ПАВ тридецилпиридиний хлоридом (рис. 2).

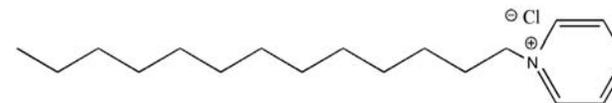


Рис. 2. Поверхностно-активное вещество тридецилпиридиний хлорид

Положительный заряд этого катионного ПАВ локализован на азоте в пиридиновом кольце, а в качестве неполярного конца выступает остаток из 13 атомов углерода. Метод спектрофотометрии для водных растворов с разным соотношением компонентов в комплексе N(Mo<sub>138</sub>)/N(ПАВ) (C(Mo<sub>138</sub>)=6.088×10<sup>-7</sup> моль/л) показал скачкообразную зависимость коэффициента экстинкции, в результате чего определить постоянный состав комплекса не удалось. Для визуальной качественной оценки процесса комплексообразования были приготовлены более концентрированные растворы с различным соотношением Mo<sub>138</sub> и ПАВ, что соответствует следующим расчетным соотношениям компонентов в комплексе N(Mo<sub>138</sub>)/N(ПАВ) (C(Mo<sub>138</sub>) = 4.26·10<sup>-6</sup> моль/л): 1/1, 1/12, 1/24, 1/36, 1/38, 1/48, 1/60, 1/66, 1/71, 1/74, 1/76, 1/79, 1/83, 1/119, 1/179, 1/238. У данных растворов наблюдалось немонокотное изменение свойств, выражающееся в увеличении или уменьшении степени опалесценции и количества выпавшего осадка. По присутствию этих признаков судили об образовании комплекса Mo<sub>138</sub>-ПАВ, который при малой концентрации молекул ПАВ (из-за неполярного конца тридецилпиридиния, обращенного наружу) является гидрофобным и склонен к коагуляции и дальнейшей седиментации. С целью уточнения механизмов комплексообразования между нанокластером и молекулами ПАВ в растворе были проведены измерения ζ-потенциала (рис. 3) (на основе эффекта Доплера для светорассеяния в коллоидных растворах)

и распределения частиц по размерам методом DLS. Измерения проводились на анализаторе дисперсий Brookhaven 90BI-Zeta Plus.

На зависимости  $\xi$ -потенциала от концентрации компонентов в растворе видно, что изначально раствор чистого  $\text{Mo}_{138}$  обладает большим по модулю значением  $\xi$ -потенциала. Этот факт, наряду с данными по распределению частиц по размерам в растворе (рис. 4), говорит о на-

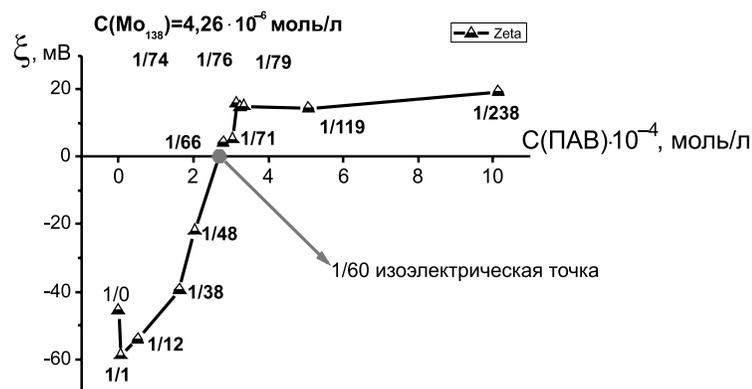


Рис. 3. Зависимость  $\xi$ -потенциала системы от теоретического состава комплекса

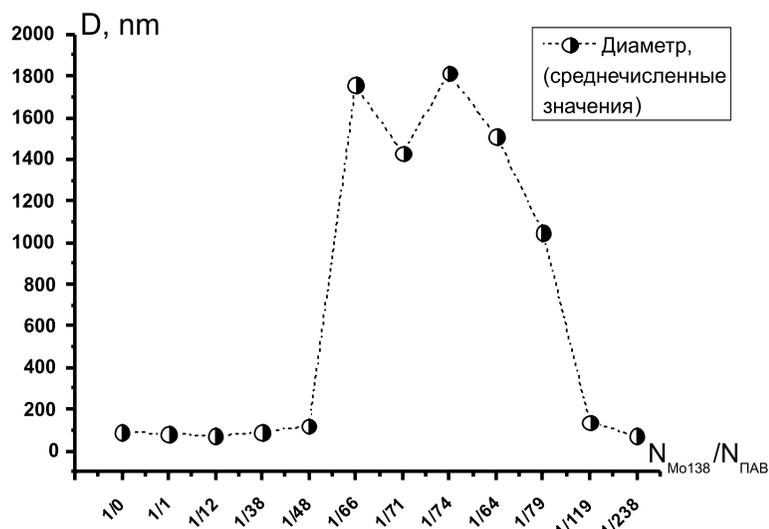


Рис. 4. Среднечисленные значения диаметра частиц в растворе, измеренные методом DLS

личии коллоидных частиц, обладающих двойным электрическим слоем (ДЭС) и высокой агрегативной устойчивостью.

При добавления малых количеств ПАВ, соответствующих теоретическому соотношению компонентов в комплексе – 1/1 наблюдается резкое снижение  $\xi$ -потенциала по знаку, что можно интерпретировать как результат адсорбции одной молекулы ПАВ на нанокластере, которая вытесняет локализованные вокруг него катионы аммония  $\text{NH}_4^+$  из плотной части ДЭС в количестве большем единицы.

По мере дальнейшего добавления ПАВ наблюдается увеличение количества выпадающего осадка, что обусловлено адсорбцией молекул ПАВ, которые ориентируются своим неполярным концом наружу, делая поверхность нанокластера гидрофобной. Таким образом, с дальнейшим ростом числа адсорбированных молекул ПАВ соотношение площади гидрофобной и гидрофильной поверхности у глобул достигает критического значения, при котором происходит резкое уменьшение растворимости, что, наряду с уменьшением по модулю величины  $\xi$ -потенциала, который также отвечает за агрегативную устойчивость системы, приводит к коагуляции таких глобул и формированию хлопьевидных частиц осадка. Следует отметить, что нанокластерные глобулы в растворах имеют широкое распределение по размерам, поэтому глобулы более маленького размера, первыми достигая критического соотношения между гидрофильной и гидрофобной поверхностью, выпадают в осадок, а в случае больших концентраций ПАВ такие маленькие глобулы могут выступать в качестве центров коагуляции более крупных образований.

Увеличение концентрации ПАВ постепенно переводит систему в метастабильное состояние, которое начинает проявляться в области концентрации компонентов, соответствующей расчетному составу комплекса 1/36. Об этом свидетельствует зависимость процесса осадкообразования от наличия в системе центров коагуляции и уменьшение по модулю значений  $\xi$ -потенциала.

Рост количества выпадающего осадка продолжается в системе вплоть до соотношения 1/60. При этом соотношении раствор, имевший изначально голубую окраску, обесцвечивается и образуется большое число хлопьевидных частиц, которые стремительно коагулируют,



Рис. 5. Раствор при расчетном соотношении компонентов в комплексе – 1/60

формируя рыхлый осадок темно-синего цвета (рис. 5). Данное соотношение компонентов в растворе соответствует изоэлектрической точке системы –  $\xi$ -потенциал проходит в этой концентрационной области через нулевое значение.

При дальнейшем увеличении концентрации ПАВ происходит перезарядка ДЭС комплекса, а система продолжает находиться в метастабильном состоянии, о чем также говорит зависимость процесса осадкообразования от наличия в системе центров коагуляции. Это же можно сказать, глядя на значения  $\xi$ -потенциала, которые не превышают 10 мВ. Однако дальнейший рост концентрации ПАВ, начиная с соотношения 1/83, приводит к постепенному уменьшению количества выпадающего осадка и степени обесцвечивания раствора. После достижения концентрации ПАВ значения  $5.07 \times 10^{-4}$  моль/л (т.е. соотношения 1/119) и выше наблюдается рост агрегативной устойчивости системы  $\text{Mo}_{138}$ -

ПАВ, что отражается и на росте по модулю значений  $\xi$ -потенциала до 19 мВ (при соотношении 1/238). Следствием этого является прекращение процесса осадкообразования, при этом растворы не теряют способности опалесцировать.

Важным является тот факт, что расчетные соотношения компонентов в комплексе, задаваемые путем подбора необходимого соотношения  $\text{Mo}_{138}$  и ПАВ в растворе, могут не совпадать с истинными. Поэтому нами была проведена оценка реального состава комплекса, существующего, когда система находится в изоэлектрической точке. С помощью спектрофотометрии был получен градуировочный график для различных концентраций ПАВ, который обладал прямолинейной зависимостью на участке рабочих концентраций (от 0 до  $5.1 \times 10^{-4}$  моль/л). Затем раствор, с расчетным составом комплекса  $\text{Mo}_{138}$ -ПАВ, равным – 1/60, был отцентрифугирован в течение 2 минут при 3000 об/мин. После этого был снят спектр электронного поглощения данного раствора, который представлен на рис. 6.

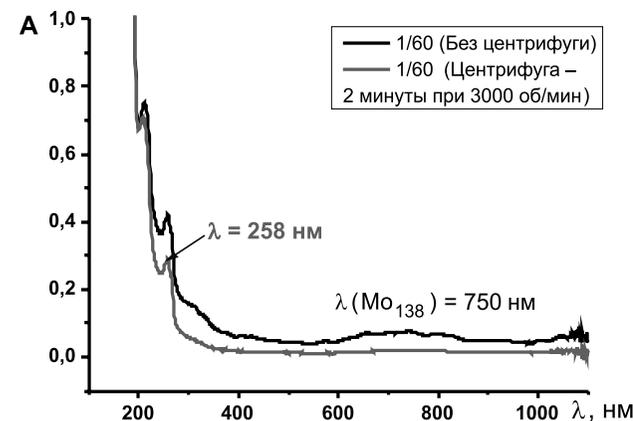


Рис. 6. Спектр электронного поглощения для системы  $\text{Mo}_{138}$ -ПАВ с теоретическим соотношением компонентов в комплексе – 1/60

С помощью градуировочного графика была определена концентрация оставшихся в растворе свободных молекул ПАВ, которые не приняли участие в образовании комплекса. Эта величина в пересчете на один нанокластер составила 15 свободных молекул. Следовательно, из 60 молекул ПАВ, предназначавшихся для каждого полиоксомolibдата  $\text{Mo}_{138}$ , комплексы образовали только 45. Таким образом, можно сделать вывод, что и при меньших концентрациях ПАВ истинный состав комплекса  $\text{Mo}_{138}$ -ПАВ отличается от расчетного.

На основе анализа полученных данных была построена модель взаимодействия молекул ПАВ со сферическими глобулами, собранными из нанокластеров  $\text{Mo}_{138}$ , в зависимости от соотношения компонентов (рис. 7).

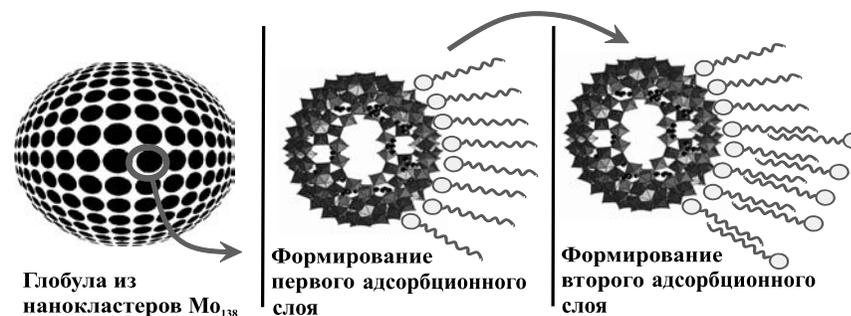


Рис. 7. Модель, описывающая механизм комплексообразования  $\text{Mo}_{138}$  и тридецилпиридиний хлорида в зависимости от роста концентрации последнего

Полярный конец катионного ПАВ тридецилпиридиний хлорида за счет сил электростатического взаимодействия прикрепляется к поверхности сферической глобулы из  $\text{Mo}_{138}$ , при этом происходит вытеснение части катионов аммония  $\text{NH}_4^+$  из плотной части ДЭС, что приводит к уменьшению по модулю  $\xi$ -потенциала. Здесь необходимо учитывать неоднородный характер распределения молекул ПАВ по поверхности глобулы, в результате чего на начальных этапах адсорбции могут возникать своеобразные «адсорбционные островки», рядом с которыми дальнейшая адсорбция ПАВ протекает с меньшими энергетическими затратами – уже адсорбировавшиеся молекулы ПАВ выступают как своеобразные катализаторы адсорбции.

По мере роста количества адсорбированных молекул ПАВ поверхность нанокластерной глобулы становится все более гидрофобной, все больший вклад в понижение агрегативной устойчивости вносит гидрофобное взаимодействие между неполярными концами молекул ПАВ соседних глобул. Наряду с этим происходит рост числа противоионов в плотной части ДЭС сферических агрегатов, в качестве которых теперь выступают не катионы аммония, а прочно удерживаемые адсорбционными силами молекулы тридецилпиридиний хлорида.

Согласно принципу эквивалентности зарядов, ожидается, что система  $\text{Mo}_{138}$ -ПАВ достигнет изоэлектрической точки при соотношении компонентов в комплексе 1/32. Однако реальный состав комплекса в изоэлектрической точке равен 1/45. Это может быть обусловлено тем, что адсорбция молекул ПАВ поверхностью нанокластера происходит не плавно, а скачкообразно – когда при достижении определенного значения градиента химического потенциала молекул ПАВ между поверхностью полиоксомolibдата и раствором происходит единовременная адсорбция нескольких молекул поверхностно-активного вещества. Стоит отметить, что только 32 молекулы ПАВ могут быть связаны с поверхностью нанокластера  $\text{Mo}_{138}$  электростатически, остальные молекулы могут образовывать уже второй адсорбционный слой, вплетаясь своими неполярными хвостами в обращенную наружу неполярную часть первого адсорбционного слоя (рис. 7).

Следствием полной компенсации заряда нанокластера молекулами ПАВ является потеря системой агрегативной устойчивости, которая обеспечивалась силами электростатического отталкивания одноименно заряженных полиоксомolibдатных глобул. В результате

происходит полная коагуляция всех агрегатов, химический и структурный состав которых был подтвержден методом ИК-спектроскопии. На рис. 8 представлен ИК-спектр отфильтрованных и высушенных на воздухе частиц осадка, выпавших при достижении системой изоэлектрической точки.

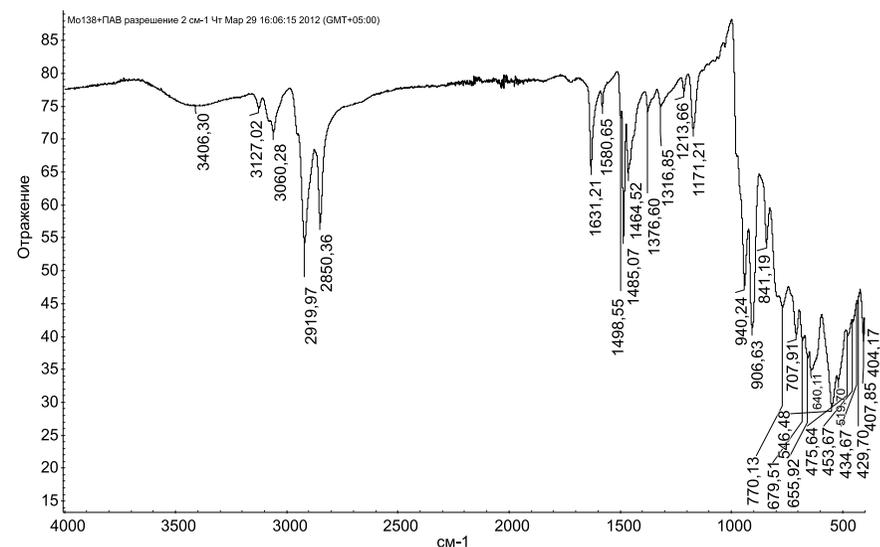


Рис. 8. Спектр НПВО (ИК-Фурье-спектрометр Thermo Nicolet 6700), сухих частиц осадка при реальном соотношении компонентов в комплексе 1/45

В спектре присутствуют характерные для структуры полиоксомolibдата полосы поглощения в так называемой области «отпечатков пальцев» – от 1500 до 500  $\text{cm}^{-1}$ . Часть из этих полос, относящихся к валентным колебаниям  $\text{Mo-O}$ , смещена относительно ИК-спектра чистого  $\text{Mo}_{138}$ ; подробный анализ этого явления может в дальнейшем помочь в более детальном понимании процессов взаимодействия молекул ПАВ с центрами адсорбции на поверхности нанокластера. Кроме характеристических полос  $\text{Mo}_{138}$ , в спектре присутствуют характеристические полосы тридецилпиридиний хлорида. Но наибольший интерес вызывает наличие полос при 2019 и 2850  $\text{cm}^{-1}$  (антисимметричные и симметричные колебания группы  $\text{CH}_2$  соответственно), которые чувствительны к изменению конформации углеводородной цепи.

Согласно литературным данным [3, 4], такое положение этих полос говорит о высокой степени упорядоченности неполярных частей молекул ПАВ, адсорбированных на поверхности полиоксомолибдата, что служит еще одним подтверждением предложенной нами модели взаимодействия молекул ПАВ с нанокластерными полиоксомолибдатами  $Mo_{138}$  в растворе.

После прохождения изоэлектрической точки, с ростом концентрации молекул ПАВ происходит заполнение ими второго адсорбционного слоя, что приводит к повышению гидрофильности поверхности образующихся комплексов и к увеличению их агрегативной устойчивости за счет роста  $\xi$ -потенциала перезаряженного ДЭС, в результате чего система стабилизируется.

Не менее интересным является то, что падение по модулю  $\xi$ -потенциала до достижения системой изоэлектрической точки происходит намного быстрее, чем его дальнейший рост при перезарядке ДЭС, обусловленной формированием второго адсорбционного слоя молекул ПАВ на поверхности нанокластера. Причиной такого поведения может быть наличие, наряду с адсорбцией, конкурирующего процесса с участием ПАВ, например мицеллообразования. Результатом этого процесса является то, что заполнение второго адсорбционного слоя нанокластера молекулами ПАВ лимитируется концентрацией свободных молекул тридецилпиридиний хлорида, которые не принимают участие в мицеллообразовании.

Еще одним доказательством существования описанных в данной модели комплексов, состоящих из нанокластерных глобул и молекул ПАВ, являются данные сканирующей зондовой (СЗМ) и электронной микроскопии (СЭМ).

На рис. 9 представлено изображение частиц осадка, сделанных с помощью сканирующего зондового микроскопа NT-MDT NTEGRA Prima, на котором отчетливо видны ранее описанные глобулы. Следует отметить хорошую адгезию частиц осадка как к стеклу, так и к металлу, что обеспечило легкость нанесения частиц осадка из раствора на подложку из слюды путем простого обмакивания ее в раствор в момент осадкообразования.

Исследование комплекса  $Mo_{138}$ -ПАВ методом СЭМ было затруднено разрушением нанокластерных глобул при помещении их на алюминиевой подложке в камеру сканирующего зондового микроскопа

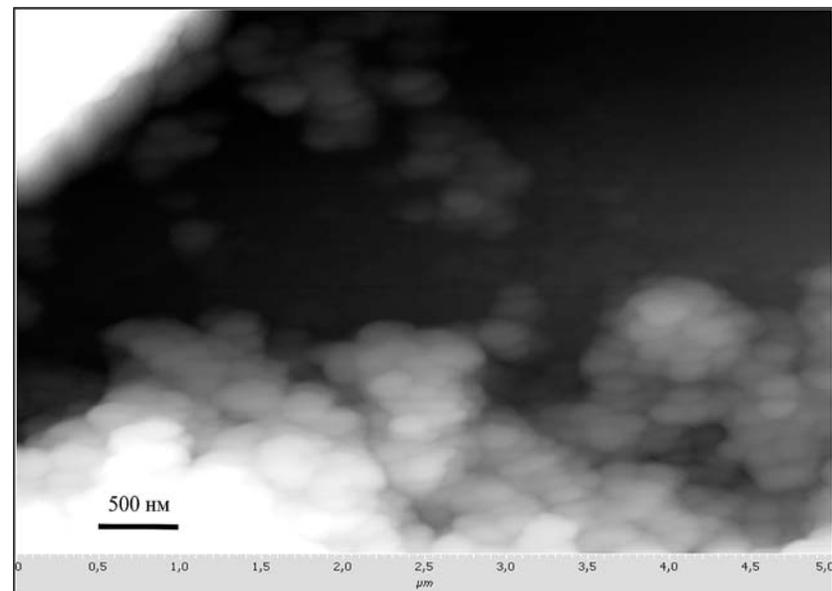


Рис. 9. СЗМ-изображение частиц осадка, полученных из раствора, при истинном соотношении компонентов в комплексе 1/45, нанесенных на подложку из слюды

в условиях высокого вакуума. Однако за счет использования для пробоподготовки лиофильной сушки удалось предотвратить разрушение части образца (рис. 10). Глобулы в основном располагались во впадинах, которые принято считать центрами физической адсорбции. Та часть образца, которую сохранить без изменений при помещении в вакуум не удалось, представляет из себя рыхлое образование

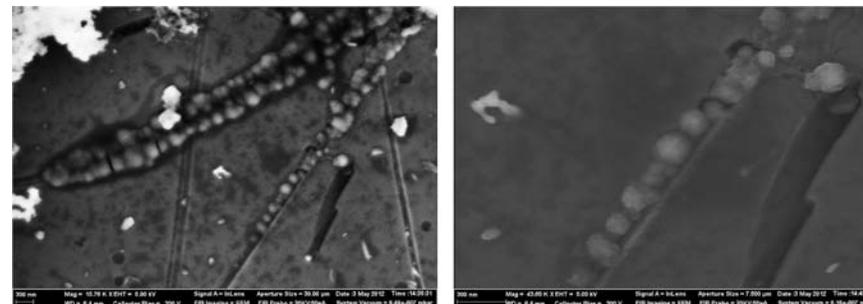


Рис. 10. СЭМ-изображение частиц осадка, полученных из раствора, при реальном соотношении компонентов в комплексе 1/45, нанесенных на подложку из алюминия

с сильно разветвленной структурой. Мы предполагаем, что причина сохранения отдельных глобул в местах, удаленных от крупных скоплений заключается в том, что при вакуумировании удаляется вода, необходимая для поддержания глобулярного каркаса, и там, где есть большое количество соседних глобул с ориентированными наружу неполярными концами ПАВ, происходит разрушение нанокластерных сферических агрегатов за счет взаимодействия этих неполярных концов – молекулы ПАВ, прочно связанные с  $\text{Mo}_{138}$ , как бы «растаскивают» глобулу, образуя разветвленную пространственную структуру.

Обнаруженная способность отдельных глобул адсорбироваться во впадинах рельефа поверхности дает принципиальную возможность сборки из них сложных пространственных структур с применением метода литографии.

Таким образом, методами СЗМ и СЭМ удалось дополнительно подтвердить существование изучаемых комплексов  $\text{Mo}_{138}$ -ПАВ и определить их размер, который составляет порядка 200 нм, что хорошо коррелирует с данными ДЛС.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ  
№ 10-03-00799.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Müller A., Maiti R., Schmidtman M., Bögge H., Das S.K., Zhang W. Mimicking oxide surfaces: different types of defects and ligand coordination at well defined positions of a molybdenum oxide based nanocluster // Chem. Comm., 2001. P. 2126–2127.
2. Liu T., Diemann E., Müller A. Hydrophilic Inorganic Macro-Ions in Solution: Unprecedented Self-Assembly Emerging from Historical “Blue Waters” // J. Chem. Ed., 2007. V. 84. N. 3. P. 526–532.
3. Liu G., Liu T. Thermodynamic Properties of the Unique Self-Assembly of  $\{\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\}$  Inorganic Macro-Ions in Salt-Free and Salt-Containing Aqueous Solutions // Langmuir, 2005. V. 21. P. 2713–2720.
4. Umemura J., Cameron D.G., Mantsch H.H. Fourier transform infrared spectroscopy of aqueous systems: applications to the study of biological membranes // Biochim. Biophys. Acta, 1980. V. 602. P. 32–44.

*М.О. Тонкушина, А.В. Прокофьева, К.В. Гржегоржевский,  
В.Ю. Коротаев, А.А. Остроушко*

Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

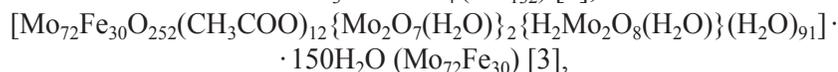
## НАНОКЛАСТЕРНЫЕ ПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТЫ И ПОЛИМЕРНО-СОЛЕВЫЕ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ

Нанокластерные полиоксометаллаты (ПОМ) на основе молибдена привлекают внимание ученых разных стран мира уникальным строением. Молекулы таких ПОМ имеют различные формы: сферическую, торообразную, форму, напоминающую мяч для регби, и размер порядка нескольких нанометров. Синтез нанокластеров представляет собой изящный пример самоорганизации. Он проходит в водном растворе при комнатной температуре или небольшом нагревании. Сферические кластеры имеют внутреннюю полость, в обычных условиях заполненную молекулами воды, и поры на поверхности, обеспечивающие возможность обмена между полостью и внешней средой [1]. Уникальное строение делает нанокластерные ПОМ перспективными в качестве сенсорных материалов, катализаторов тонкого органического синтеза (в том числе благодаря наличию молибдена в разных степенях окисления), сорбентов и молекулярных сит. Одной из актуальных задач современной науки является создание нанокапсул для адресной доставки лекарственных веществ и локального воздействия на очаги поражения в организме. Нанокластеры в воде диссоциируют с образованием полианионов, что позволяет управлять их движением с помощью электрического поля, в совокупности со способностью к комплексообразованию и наличию внутренней полости, это делает кластеры перспективными для использования в качестве нанокапсул или ядер-носителей для направленного переноса лекарств в организме. Покрытие поверхности комплекса нанокластер – лекарственное средство биосовместимым полимером может сделать его «невидимым» для иммунной системы.

Особый интерес представляет изучение взаимодействия нанокластерных ПОМ с водорастворимыми полимерами. Полимерно-солевые системы, содержащие более низкомолекулярные ионы, имеют инте-

ресные и полезные свойства, которые не являются простой аддитивной суммой свойств компонентов. А при введении в полимер ионов, содержащих сотни атомов и обладающих богатой электронной структурой, можно ожидать самых удивительных физико-химических эффектов. Такие полимерно-солевые композиции могут стать основой для гибридных материалов с уникальными свойствами.

В рамках данной работы были изучены два полиоксомолибдата со структурой типа кеплерата (букибола):



и полимерно-солевые композиции на их основе, в качестве полимеров были выбраны водорастворимые: поливиниловый спирт (ПВС) и поливинилпирролидон (ПВП).

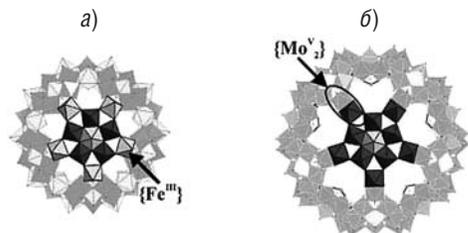


Рис. 1. Строение металл-кислородного каркаса ПОМ: а)  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$ , б)  $\text{Mo}_{132}$

Целью работы было изучение физико-химических свойств выбранных нанокластерных полиоксомолибдатов (устойчивость в твердом состоянии и в растворе в зависимости от различных факторов; сорбционная способность) и полимерно-солевых композиций на их основе.

По описанной в литературе методике были синтезированы соединения  $\text{Mo}_{132}$  [2] и  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  [3]. Было проведено изучение процесса термодеструкции выбранных ПОМ. Имеются сведения о том, что кластерный каркас  $\text{Mo}_{132}$  устойчив к нагреванию до  $190^\circ\text{C}$  [4]. Исследование процесса термического разложения  $\text{Mo}_{132}$  системой анализаторов ТГ-ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии) совместно с масс-спектрометрией показало, что до этой температуры происходит только выделение воды. ИК- и ЯМР-спектроскопия изотерми-

чески выдержанных образцов подтвердила сохранение кластерного каркаса. Далее начинается разложение  $\text{Mo}_{132}$  с выделением ацетамида и ацетонитрила при последовательной дегидратации ацетат-аммонийных фрагментов ПОМ. Также происходит выделение остатков гидразина ( $m/z$  32), осколков углеводородных частей, СО. Конечным продуктом разложения является  $\text{MoO}_3$  [5].

Термодеструкция  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  протекает проще из-за отсутствия атомов азота. В этом случае в газовую фазу выделяются только вода и углекислый газ. Первый этап выделения воды также заканчивается при  $190^\circ\text{C}$ . Далее наблюдаются еще две стадии выделения воды и две стадии выделения углекислого газа. Но, в отличие от  $\text{Mo}_{132}$ , кластерный каркас  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  после выдержки в течение 2-х часов при  $130\text{--}150^\circ\text{C}$  разлагался, что подтверждает спектрофотометрия растворенного в воде образца (отсутствие на спектре характеристического пика). Изучение термодеструкции  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  методом ЭПР-спектроскопии показало, что с удалением воды начинается разложение полиоксомолибдатного каркаса.

Таким образом,  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  менее стабилен при нагревании, чем  $\text{Mo}_{132}$ . Это может быть связано с различным строением мостиковых групп у нанокластерных ПОМ. В железосодержащем нанокластере часть фрагментов стабилизируется молекулами воды, которые, по-видимому, удаляются при меньшей температуре, чем ацетатные, что вызывает разрушение кластерной структуры. Кроме того, радиус  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  меньше, а значит, возможна более значительная напряженность межатомных связей при образовании объемной структуры кластера.

Устойчивость изучаемых нанокластеров имеет ограничения не только в твердом состоянии, но и в водных растворах. Было установлено, что  $\text{Mo}_{132}$  устойчив в растворе начиная с концентрации  $5.6 \times 10^{-5}$  моль/л при естественно устанавливаемом значении рН (возникающем при растворении соединения в воде без дополнительного регулирования) и комнатной температуре [6]. Было показано, помимо того, что в растворе с концентрацией  $5.6 \times 10^{-5}$  моль/л ПОМ устойчив в диапазоне рН 1.5–6. Наблюдения показали, что кроме диапазона концентраций, где  $\text{Mo}_{132}$  устойчив, существуют концентрации, при которых в течение довольно продолжительного времени сохраняется значительное количество нанокластера.

Из работы [7] известно, что  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  устойчив в насыщенном растворе, где его концентрация составляет  $1.6 \times 10^{-3}$  моль/л. В более разбавленных растворах он разлагается. Исследование кинетики разложения в растворе  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  показало, что при относительно малых исходных концентрациях растворов ( $6 \times 10^{-7}$ – $10^{-7}$  моль/л) константа скорости реакции разложения комплекса, полученная в результате расчета, основанного на предположении, что реакция имеет первый порядок (определение порядка реакции проводилось методом линеаризации) составляет  $2 \times 10^{-2}$  час<sup>-1</sup>. При увеличении концентрации раствора до  $10^{-6}$ – $10^{-5}$  моль/л зависимость оптической плотности от времени разделяется на 2 участка, каждый из которых в отдельности описывается уравнением реакции первого порядка. Константа скорости на первом этапе совпадает с константой, полученной для разбавленных растворов, а на втором этапе константа уменьшается до значения  $2 \times 10^{-3}$  час<sup>-1</sup>. Это говорит о смене лимитирующей стадии протекающих в растворе процессов. По-видимому, в разбавленных растворах и на начальном этапе в концентрированных растворах лимитирующей является стадия непосредственно разложения кластеров. В более концентрированных растворах параллельно протекает процесс ассоциации кластеров в сферические полые глобулы. Смена константы скорости процесса на втором этапе в концентрированных растворах говорит о смене лимитирующей стадии. Лимитирующим на этом этапе может стать процесс диссоциации глобул перед непосредственным разрушением кластеров. В ходе исследования композиций ПОМ с полимерами спектрофотометрически по методу молярных отношений было изучено взаимодействие  $\text{Mo}_{132}$  с поливиниловым спиртом (ПВС) и поливинилпирролидоном (ПВП) в растворе. Полученные результаты близки для двух полимеров. Оценка по относительным размерам кластера и мономерного звена полимера в программном пакете ChemOffice 2004 показывает, что полученное соотношение 220 звеньев полимера на 1 нанокластер близко к расчетной величине полного монослойного покрытия поверхности ПОМ макромолекулами поливинилового спирта [8]. Аналогичное изучение системы  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$ -ПВП-вода показало, что между кластером и ПВП образуется комплекс с соотношением количества мономерных звеньев и кластеров равным 160 : 1. В пределах погрешности измерения эта величина также характеризует монослойное покрытие полимером ПОМ.

Образование комплекса между кластером и ПВС происходит, по-видимому, путем образования водородных связей между концевыми атомами кислорода полиэдров ПОМ и функциональными группами полимера. У ПВП в ходе перегруппировки в водных растворах аналогично ПВС формируются ОН-группы, способные к комплексообразованию. Кроме того, азот, имеющий частичный положительный заряд, также может участвовать в комплексообразовании.

Комплексообразование нанокластер-полимер в растворе усложняется склонностью ПОМ к ассоциации. В свежеприготовленных растворах  $\text{Mo}_{132}$  наблюдаются одиночные кластеры. При добавлении в раствор поливинилпирролидона происходит уширение распределения частиц по размерам и смещение в область больших размеров, что указывает на ассоциацию индивидуальных молекул  $\text{Mo}_{132}$  в результате адсорбции полимера. В водном растворе при образовании ассоциатов полианионы связываются через водно-катионные мостики. По-видимому, макромолекулы полимера могут также выступать в качестве мостиков между кластерами.

При высушивании растворов нанокластер-полимер образуется пленка, одна из особенностей взаимодействия в такой системе – это эффект взаимной фотостабилизации, обнаруженный ранее в системе  $\text{Mo}_{132}$ -ПВС. В более ранних исследованиях было показано, что при ультрафиолетовом и рентгеновском облучении  $\text{Mo}_{132}$  стабилизирует ПВС, препятствуя образованию свободных радикалов. Было продолжено изучение стабилизационных эффектов с использованием метода ЭПР-спектроскопии. Эксперименты показали, что в системе  $\text{Mo}_{132}$ -ПВП сигнал, относящийся к «небукибольным» частицам, содержащим  $\text{Mo}^{5+}$ , возрастал меньше, чем в случае с ПВС [9]. Возможным объяснением наблюдаемых фактов является более высокая комплексообразующая способность поливинилпирролидона, обнаруженная в подобных системах. Обратное стабилизирующее воздействие ПОМ  $\text{Mo}_{132}$  по отношению к полимеру также было более сильным в системе с поливинилпирролидоном по сравнению с поливиниловым спиртом.

Взаимодействие  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  с ПВС отличалось от системы  $\text{Mo}_{132}$ -ПВС. В данной системе вместо стабилизации полимер ускоряет разрушение кластера.  $\text{Mo}_{132}$ , состоящий первоначально из Мо в различных степенях окисления, оказывается более стабильным – способным к отдаче или принятию некоторого количества электронов без разру-

шения. Интересно отметить, что второй из исследованных полимерных компонентов ПВП по данным ЭПР-спектроскопии не приводил к заметной деструкции  $Mo_{72}Fe_{30}$  в ходе облучения. В этом плане он обладал действием аналогичным действию на  $Mo_{132}$ . Нанокластеры, содержащие молибден в двух степенях окисления, способны, по-видимому, отдавать и принимать некоторое количество электронов без разрушения. При взаимодействии полиоксометаллат-полимер такая способность позволяет осуществляться взаимной фотостабилизации компонентов путем обмена электронами. Этому может способствовать наличие обобщенных электронов в нанокластере с их делокализацией между ионами с разными степенями окисления. Когда кластер содержит металлы только в высшей степени окисления, как в  $Mo_{72}Fe_{30}$ , при переходе электрона с полимера на кластер происходит восстановление металла с последующим разложением кластера.

Взаимодействие нанокластерных ПОМ возможно не только с полимерными соединениями, но и с другими органическими веществами. В частности, особенности строения (наличие внутренней полости, концевых атомов кислорода, способных к образованию водородных связей) позволяют предположить возможность проявления ими сорбционных свойств. Таким образом, нанокластеры могут оказаться перспективны в качестве селективных сорбентов, молекулярных сит.

Результаты эксперимента показали (табл. 1), что изучаемые нанокластерные ПОМ и продукты их термообработки обладают способностью сорбировать органические вещества из паровой фазы. Образец  $Mo_{132}$  прогревался при 130 °С для освобождения от воды внутренней полости. Общее количество сорбируемых продуктами термообработки  $Mo_{132}$  веществ составляло 5–12% от массы ПОМ (табл. 1). Более высокий процент поглощения органического вещества закономерно соответствовал меньшей молекулярной массе сорбата, обладающего как более низкой температурой кипения (соответственно – более высоким давлением насыщенных паров при комнатной температуре), так и меньшей посадочной площадкой молекул.

Как для термически обработанного, так и для непрогретого образца  $Mo_{132}$  десорбция на воздухе поглощенных веществ при комнатной температуре происходит частично. Образцы продолжают удерживать от 3.5 до 5.5% спиртов (табл. 2). Это количество близко к исходному массовому содержанию внутрисферной воды, рассчитанной из фор-

Таблица 1

**Сорбция полиоксометаллатами органических соединений из паровой фазы, изменение массы образцов (масс. %)**

Сорбат	Молекулярная масса, г/моль	T кипения, °С	$Mo_{132}$	$Mo_{132}(T)$
Этанол	46.08	78.4	12	12
Изопропанол	60.11	82	–	9
Третбутанол	74.14	82.5	–	8.5
Бутанол	74.14	117.4	3	7.5
Циклогексанол	100.18	161.1	–	7
Гексан	86.18	68.7	–	5
$CCl_4$	153.83	76.7	–	8.5

«–» – эксперименты не проводились.

(T) – полиоксометаллаты были предварительно прогреты для частичного удаления воды.

Таблица 2

**Десорбция органических соединений на воздухе после сорбции полиоксометаллатом из паровой фазы, изменение массы образцов относительно первоначальной (до сорбции), масс. %**

Сорбат	$Mo_{132}(T)$
Этанол	5.5
Циклогексанол	5.0
Третбутанол	3.5
Изопропанол	5.0
Бутанол	4.5
Гексан	3
$CCl_4$	4

(T) – см. прим. к табл. 1.

мулы соединения. Таким образом, мы имеем два различных состояния для молекул сорбатов. Можно предположить, что при сорбции органические соединения взаимодействуют как с внешней, так и с внутренней поверхностью кластера. Вероятно, сорбат, оставшийся после десорбции при комнатной температуре, находился внутри полости

кеплерата и был связан более прочно. Для полной десорбции требуется нагрев до 50 °С, после чего масса образцов возвращается к своему значению до сорбции и возможно их повторное использование.

Mo<sub>132</sub>, не подвергшийся предварительной термообработке, сорбировал практически такое же количество этанола, как и образец с удаленной водой (табл. 1). Это может говорить о возможности обмена молекул воды на молекулы спирта, имеющие большее термодинамическое сродство к стабилизирующим ацетатным лигандам кеплерата. Количество сорбированного непрогретым кластером бутанола было ощутимо меньше: всего 3% от массы сорбента. Интересно, что разница между количеством бутанола, поглощенного прогретым образцом и непрогретым составляет 4.5%, что совпадает с количеством бутанола, удерживаемого прогретым образцом при десорбции на воздухе, что в свою очередь близко к количеству внутрисферной воды в кластере. Возможно, что по отношению к бутанолу, обладающему при комнатной температуре существенно более низким давлением насыщенных паров, сорбционную активность проявляет преимущественно внешняя сфера ПОМ. Данный факт может означать проявление селективности при реализации сорбционных процессов с участием нанокластерных ПОМ.

Отдельно было проведено сравнительное изучение сорбции органических веществ аморфным образцом Mo<sub>132</sub> и образцом с более высокой степенью кристалличности. Сорбция циклогексанола и четыреххлористого углерода за 30 ч достигла 7 и 8.5% для кристаллического образца, и 23.5 и 20.5% для аморфного образца. Сорбция этанола и изопропанола практически не изменилась. Это может быть связано с тем, что в кристаллическом образце не все сорбционные центры доступны для сорбата, особенно с большой молекулярной массой.

Сорбция нанокластерами возможна не только из паров, но и из жидкостей. В сочетании со способностью к комплексообразованию это дает возможность присоединять к кластерам молекулы лекарственных веществ, в таком случае нанокластерные ПОМ могут выступать в качестве нанокапсул. Наличие заряда ионов делает возможным управление кластерами с помощью электрофореза.

Были измерены и рассчитаны параметры электротранспорта полианионов в растворе, результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Параметры электротранспорта полианионов в растворе

ПОМ	Концентрации, моль/л	Заряд полианиона	Электрическая подвижность (м <sup>2</sup> ·В <sup>-1</sup> ·с <sup>-1</sup> )	Число переноса	Коэффициент диффузии (см <sup>2</sup> ·с <sup>-1</sup> )
Mo <sub>132</sub> *	2.2×10 <sup>-6</sup>	42–	2.1×10 <sup>-8</sup>	0.15	1.8×10 <sup>-7</sup>
Mo <sub>132</sub>	10 <sup>-5</sup>	42–	6.4×10 <sup>-8</sup>	0.2	3.8×10 <sup>-7</sup>
Mo <sub>72</sub> Fe <sub>30</sub>	10 <sup>-5</sup>	22–	6.4×10 <sup>-8</sup>	0.1	7.3×10 <sup>-7</sup>

\* Измерения проводились методом движущейся границы.

Остальные данные были получены методом капиллярного электрофореза.

Для использования нанокластера в качестве нанокапсулы или нанодра-носителя для направленной доставки лекарственных средств в организме, среди прочих условий, необходимо, чтобы сам ПОМ не обладал токсическим действием по отношению к организму в целом, разлагался на более простые соединения после выполнения своей функции, и эти соединения выводились из организма.

Исследования динамики разложения Mo<sub>132</sub> и Mo<sub>72</sub>Fe<sub>30</sub> позволяют предполагать, что при введении в живой организм, благодаря относительно малой скорости разложения в растворе, данные соединения, вероятно, успеют выполнить свою функцию и затем разложатся на безвредные для организма вещества. Совместно с сотрудниками Института иммунологии и физиологии УрО РАН, лаборатории морфологии и биохимии был проведен первый цикл биохимических исследований на крысах по изучению безопасности Mo<sub>132</sub> и Mo<sub>72</sub>Fe<sub>30</sub> для живого организма. Для обоих кластеров накопления молибдена в органах (печени, почках, костях, коже) при их введении внутримышечно в течение месяца не происходило, результаты эксперимента представлены в табл. 4 и 5. При введении Mo<sub>132</sub> в почках наблюдалось снижение содержания молибдена, так как он выводится в первую очередь через этот орган.

Также были проведены исследования токсичности обоих ПОМ по отношению к организму крыс. Если в случае с Mo<sub>132</sub> было обнаружено токсическое воздействие (повреждение гепатоцитов и пр.), что, по-видимому, связано с наличием в его структуре пентавалентного

молибдена, токсичность которого описана в литературе, то при введении  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  исследования показали отсутствие хронической интоксикации практически при любом способе введения. Кроме того, при введении железосодержащего кластера происходило возрастание уровня гемоглобина в крови опытных крыс [10].

Таблица 4

**Содержание молибдена в тканях и органах крыс после введения кластера  $\text{Mo}_{132}$  в течение месяца в сравнении с интактными животными**

Орган	Содержание молибдена у интактных крыс (мкг/г)	Содержание молибдена у подопытных крыс (мкг/г)
Печень	2.8	3.0
Почки	12.7	0.9
Кости	8.2	8.2

Таблица 5

**Содержание молибдена в тканях и органах крыс после введения кластера  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  в течение месяца в сравнении с интактными животными**

Орган	Содержание молибдена у интактных крыс (мкг/г)	Содержание молибдена у подопытных крыс (мкг/г)
Печень	7.2	5.3
Почки	12	8.3
Кости	1.8	1.2
Кожный и волосяной покров	2.9	3.0

Первичные эксперименты по электрофоретической доставке в организм препаратов  $\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}$  через кожу показали, что кластер действительно способен мигрировать в тканях как единое целое под действием электрического поля, что подтверждается повышением концентрации его компонентов в тканях.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ по гранту 10-03-00799.*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Rao C.N.R., Müller A., Cheetham A.K. The Chemistry of Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications. Weinheim: Wiley-VCH, 2004. 761 pp.
2. Müller A., Krickemeyer E., Bögge H., Schmidtman M., Peters F. Organizational Forms of Matter: An Inorganic Super Fullerene and Keplerate Based on Molybdenum Oxide // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998. V. 37. № 24. P. 3360–3363.
3. Müller A., Sarkar S., Shah S.Q.N., Bögge H., Schmidtman M., Sarkar Sh., Kögerler P., Hauptfleisch B., Trautwein A.X., Schünemann V. Archimedean Synthesis and Magic Numbers: “Sizing” Giant Molybdenum-Oxide-Based Molecular Spheres of the Keplerate Type // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999. V. 38. P. 3238–3241.
4. Изарова Н.В. Полиоксометаллаты как строительные блоки для синтеза наноразмерных молекулярных комплексов и координационных полимеров : Дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск. 2006. 215 с.
5. Остроушко А.А., Тонкушина М.О., Сафронов А.П., Меньшиков С.Ю., Коротаев В.Ю. Термическое поведение полиоксометаллата  $\text{Mo}_{132}$  // *ЖНХ*, 2009. Т. 54. № 2. С. 204–211.
6. Остроушко А.А., Тонкушина М.О., Сафронов А.П. Новые данные изучения полиоксометаллата молибдена со структурой букибола, содержащего ацетатные группы, и композиций на его основе // *ЖНХ*. 2010. Т. 55. № 5. С. 868–873.
7. Liu T., Imber B., Diemann E., Liu G., Cokleski K., Li H., Chen Z., Müller A. Deprotonations and charges of well-defined  $\{\text{Mo}_{72}\text{Fe}_{30}\}$  nanoacids simply stepwise tuned by pH allow control/ variation of related self-assembly processes // *J. Am. Chem. Soc.*, 2006. V. 128. P. 15914–15920.
8. Остроушко А.А., Сенников М.Ю., Тонкушина М.О. Взаимодействие полиоксометаллата  $\text{Mo}_{132}$  с поливиниловым спиртом // *ЖНХ*, 2009. Т. 54. № 4. С. 666–673.
9. Остроушко А.А., Тонкушина М.О., Сафронов А.П., Важенин В.А., Артемов М.Ю. Взаимная стабилизация компонентов в композициях полиоксомолибдатов со структурой букибола и водорастворимых неионогенных полимеров // *ЖПХ*, 2010. Т. 83. № 2. С. 334–338.

10. *Остроушко А.А., Гетте И.Ф., Медведева С.Ю., Тонкушина М.О., Данилова И.Г., Прокофьева А.В., Морозова М.В.* Оценка безопасности железо-молибденовых нанокластерных полиоксометаллатов, предназначенных для адресной доставки лекарственных веществ // Вестник ур. акад. мед. науки, 2011. Т. 34. № 2. С. 107–110.

*С.А. Налетько<sup>а</sup>, Л.А. Петров<sup>а</sup>, А.Б. Шишмаков<sup>а</sup>, С.В. Вакарин<sup>б</sup>,  
А.А. Меляева<sup>б</sup>, Ю.П. Зайков<sup>б</sup>*

<sup>а</sup> ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

<sup>б</sup> ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН  
620219, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22.

## НАНОРАЗМЕРНЫЕ ОКСИДНЫЕ ВОЛЬФРАМОВЫЕ БРОНЗЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В МОДЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ОБЕССЕРИВАНИЯ НЕФТЕПРОДУКТОВ

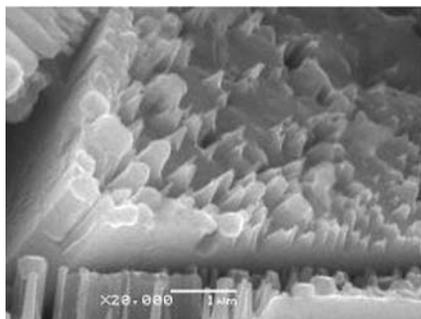
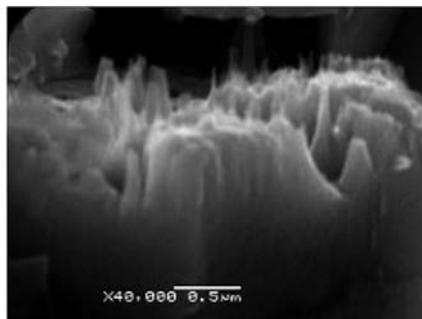
Одной из проблем топливной энергетики является решение задач наиболее полного использования добываемого нефтяного сырья. Запросы на качественные нефтепродукты постоянно растут, а запасы и добыча легкой малосернистой нефти неуклонно сокращаются. По этой причине разработка технологий полной, эффективной переработки тяжелой нефти, содержащей значительное количество сернистых соединений, является актуальной задачей. Сернистые соединения топлива при его сгорании образуют высокотоксичные коррозионно-активные продукты. Современные стандарты ЕВРО- 4 и -5 не позволяют превышать содержания серы в топливе более 20 ppm (млн доли).

При традиционном производстве моторного топлива и смазочных масел исходные дистилляты подвергают каталитическому гидрообессериванию в присутствии катализаторов до пределов содержания S 500–250 ppm. Дальнейшее понижение содержания серы требует повышенных давлений H<sub>2</sub> и температуры. Процесс становится дорогостоящим, повышается взрывоопасность, кроме того, появляются продукты гидрирования углеводородов, снижающие качество топлива [1].

Одним из перспективных альтернативных методов глубокого обессеривания нефтепродуктов является перекисное окисление серо-содержащих соединений с последующим удалением полярных окисленных продуктов различными адсорбентами или их экстракцией соответствующими растворителями, например ДМФА. В качестве перекисных реагентов используют пероксид водорода, гидроперекиси или надкислоты. Наиболее дешевым и экологически безопасным является пероксид водорода.

Следует отметить особенности процесса глубокого перекисного обессеривания нефтепродуктов. Это, прежде всего, малая концентрация субстрата в реакционной массе и большие объемы перерабатываемого топлива. Эти обстоятельства придают особую значимость поиску высокоактивных, селективных гетерогенных каталитических систем. К таковым можно отнести нанодисперсные оксидные вольфрамодные бронзы (ОВБ), методы получения которых импульсным электролизом расплавов солей впервые разработаны в Институте высокотемпературной электрохимии УрО РАН. В настоящее время разработаны методы получения наноразмерных и крупнокристаллических (крупнозернистых) образцов ОВБ гексагональной структуры [2–6]. Литературные и патентные данные свидетельствуют о проведении успешных исследований каталитической активности оксидов вольфрама и солей вольфрамодной кислоты в процессе глубокого окислительного обессеривания нефтепродуктов [1]. Однако нет сведений об использовании в качестве катализаторов перекисного окисления органических соединений ОВБ. Особый интерес для катализа представляют полученные нанокристаллические ОВБ, которые, как и все наноматериалы, обладают повышенной поверхностной энергией частиц.

На рис. 1 и 2 показаны снимки поверхности наноразмерных образцов ОВБ, гексагональной кристаллической структуры полученных электролизом расплавов солей при различных потенциалах η мВ и длительностях электрического импульса t сек. Видно, что при электролизе образуются ориентированные наноразмерные кристаллы в виде щеток, расположенных на основаниях-площадках, образуя частицы микронных размеров. Основания щеток препятствуют агрегации отдельных нанокристаллов. Это очень ценное свойство для нанодисперсных катализаторов, поскольку при агрегации теряются свойства, присущие наночастицам.


 Рис. 1. ОВБ  $\eta = 200$  мВ,  $t = 0.5$  с

 Рис. 2. ОВБ  $\eta = 250$  мВ,  $t = 0.3$  с

С целью проведения сравнительных исследований влияния структуры и размерности ОВБ на каталитические свойства в ИВТЭ УрО РАН получены образцы, содержащие нанокристаллические и крупно-размерные частицы.

Уровень разработки нового метода синтеза ОВБ позволяет изменением условий электролиза получать образцы, отличающиеся составом, кристаллическим строением и дисперсностью от 1 нм и выше. Это обстоятельство облегчает работу по оптимизации каталитических свойств новых материалов. Характерной особенностью полученных ОВБ является высокая химическая чистота и структурная стабильность до температуры 850 °С.

В группе каталитических процессов ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, где традиционно проводятся исследования катализа процессов перекисного окисления органических соединений [7, 8], предпринято сравнительное изучение каталитических свойств новых наноразмерных ОВБ в модельном процессе глубокого обес-серивания нефтепродуктов – окислении бензотиофена пероксидом водорода.

К экспериментальным трудностям исследований можно отнести необходимость высокой гомогенизации и активации трехфазной реакционной системы. Следует иметь в виду, что активация процесса повышением температуры не желательна, поскольку способствует непродуктивному разложению перекисного реагента.

На первом этапе работы для оценки возможности проведения скрининговых исследований каталитических свойств ОВБ в ОВ-процессах был выбран удобный и быстрый метод предварительного тес-

тирования образцов определением каталазной активности (скорость каталитического разложения пероксида водорода) [8, 9].

В целях получения сравнительных данных по каталазной активности наноразмерного и крупнозернистых ОВБ в работе изучены соответствующие образцы  $K_xLi_yWO_3$  гексагональной структуры.

Данные кинетических исследований, приведенные в табл. 1 и на рис. 3 показывают, что нанокристаллический образец с удельной поверхностью 0.92 м<sup>2</sup>/г по сравнению с крупнозернистым проявляет на порядок более высокую каталазную активность. Измельчение перетиранием крупнозернистого образца с увеличением его удельной поверхности с 0.3 до 7.0 м<sup>2</sup>/г не повлияло на начальную скорость разложения пероксида водорода [10, 11].

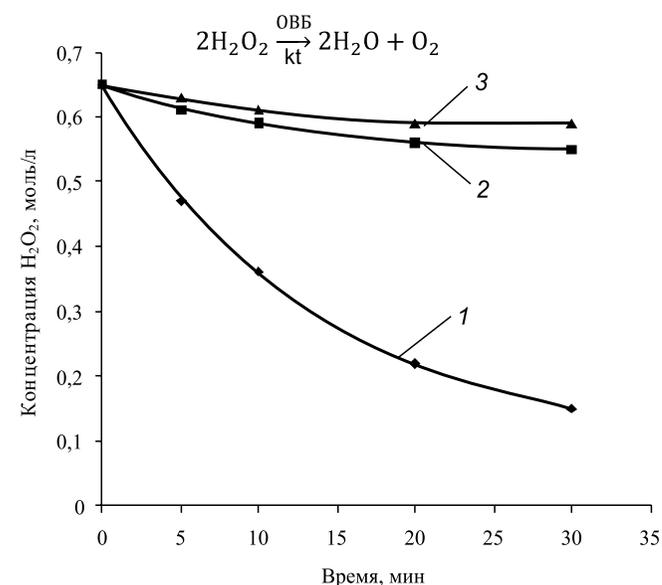


Рис. 3.

1 –  $K_xLi_yWO_3$  (наноразмерный образец гексагональной структуры);  
2 –  $K_xLi_yWO_3$  (крупнозернистый образец гексагональной структуры); 3 – без катализатора

В процессе исследований каталазной активности было установлено, что структура наноразмерного образца ОВБ не подвержена характерной для наноразмерных частиц агломерации, что позволяет использовать катализатор многократно.

Таблица 1

Каталитические свойства оксидных вольфрамовых бронз

Структура	Образец	Состав. Изоструктурное соединение	Удельная поверхность м <sup>2</sup> /г	Начальная скорость разложения H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> W <sub>0</sub> моль/л·час	Начальная скорость окисления БТ W <sub>0</sub> ppm/мин
Без катализатора	–	–	–	0.1	5.3
Гексагональная кристаллическая структура	Порошок крупнозернистый	K <sub>x</sub> Li <sub>y</sub> WO <sub>3</sub> K <sub>0.26</sub> WO <sub>3</sub>	0.30	0.12	6.0
	Порошок, полученный растиранием крупнозернистого образца	K <sub>x</sub> Li <sub>y</sub> WO <sub>3</sub> K <sub>0.26</sub> WO <sub>3</sub>	7.00	0.12	6.0
	Нанокристаллический порошок (30–35 нм)	K <sub>x</sub> Li <sub>y</sub> WO <sub>3</sub> K <sub>0.26</sub> WO <sub>3</sub>	0.92	3.00	14.0

Таким образом, катализная активность ОБВ K<sub>x</sub>Li<sub>y</sub>WO<sub>3</sub> в первую очередь определяется физико-химическими особенностями наноразмерного кристаллического образца.

Полученные образцы ОБВ были испытаны в качестве катализаторов перекисного окисления бензотиофена – модели процесса глубокого окислительного обессеривания нефтепродуктов.

Окисление бензотиофена осуществляли в цилиндрическом реакторе (L = 10 см, D = 3 см), снабженном гидрозатвором и закрепленном на тарельчатом штоке лабораторного вибратора МТА KUTESZ LE309. Перемещением штока добивались максимальной гомогенизации трехфазной реакционной массы без использования ПАВ. Реакцию окисления проводили при 35 °С. В реактор загружали 0.25 мл водного раствора пероксида водорода, 0.25 мл муравьиной кислоты, навеску катализатора 0.1 г; перемешивали и вводили 5 мл раствора БТФ в толуоле квалификации ОСЧ (0.88 мг/л). В течение реакции остаточную концентрацию бензотиофена в пробах определяли методом газожидкостной хроматографии. Отбор проб проводили при остановке вибрационного перемешивания.

Особенностью процесса каталитического перекисного обессеривания нефтепродуктов является малая исходная концентрация серосодержащих соединений и трехфазный характер реакционной среды. По этой причине использовали интенсивную вибрационную активацию реакционной массы [11]. Исследуемые образцы оказались устойчивыми к вибрационной активизации (лабораторный вибратор с частотой 50 Гц). Такой способ активации позволил обеспечить высокую степень гомогенизации трехфазной каталитической реакционной массы без использования ПАВ.

Результаты кинетических исследований модельного перекисного окисления бензотиофена с использованием в качестве катализаторов оксидных вольфрамовых бронз показаны на рис. 4 и в табл. 1. Активность нанокристаллического гексагонального образца более чем в два раза выше поликристаллического аналога. Проведение процесса в мягких температурных условиях (35 °С) позволило снизить содержание серы в реакционной массе с 250 до 12.2 ppm (масс. млн доли).

Таким образом, новые наноразмерные оксидные вольфрамовые бронзы, полученные электролизом расплавов существенно превосходят поликристаллические аналоги по катализной активности и каталитическим свойствам в перекисном окислении бензотиофена.

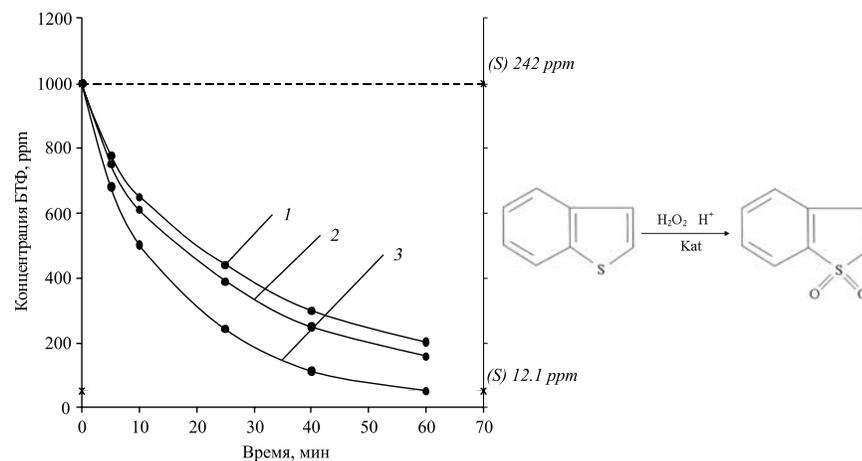


Рис. 4. Кинетические кривые каталитического окисления бензотиофена образцами ОБВ – K<sub>x</sub>Li<sub>y</sub>WO<sub>3</sub>:

1 – без катализатора; 2 – катализатор K<sub>x</sub>Li<sub>y</sub>WO<sub>3</sub> гексагональный крупнозернистый с S<sub>уд</sub> 0.3 или 7.0 м<sup>2</sup>/г; 3 – катализатор K<sub>x</sub>Li<sub>y</sub>WO<sub>3</sub> гексагональный нанокристаллический

Каталазная активность образцов оксидных вольфрамовых бронз соответствует их каталитической активности в перекисном окислении бензотиофена – модельного процесса окисления серосодержащих соединений нефтепродуктов и может служить в качестве тестовой реакции при скрининговых исследованиях.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-03-12084). Работа выполнялась по проекту ОХНМ РАН при поддержке УрО РАН (номер проекта 09-Т-3-1004) и Программы фундаментальных исследований РАН на 2011 год (№ 21, № 12-П-234-2003, № 12-И-3-2058)*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анисимов А.В., Тараканова А.В.* Окислительное обессеривание углеводородного сырья // Рос. хим. ж., 2008. Т. LII, № 4. С. 31–40.
2. *Колмаков М.И., Алымов А.Г.* Особенности свойств наноматериалов и основные направления их использования // Перспективные материалы, 2006. № 5. С. 5–13.
3. *Mirza M.T., Walls J.R., Jayaweera S.A.A.* Thermal analysis and xrd studies on catalyst supports of potassium tungsten bronze and potassium magnesium titanium oxide // Thermochemica Acta, 1989. V. 152. P. 203–213.
4. *Тарасова К.П., Назаров В.А., Есина Н.О.* Состав и структура катодных осадков при электролизе расплавленных солей  $\text{Li}_2\text{WO}_4\text{--}\text{WO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{WO}_4\text{--}\text{WO}_3$  // Труды Ин-та электрохимии УНЦ АН СССР, 1974. Вып. 21. С. 61–65.
5. *Барбошкин А.Н., Тарасова К.П., Назаров В.А., Мартемьянова З.С.* Изучение состава и структуры катодных осадков при электролизе расплавленных смесей  $\text{Na}_2\text{WO}_4\text{--}\text{WO}_3$  // Труды Ин-та электрохимии УНЦ АН СССР, 1973. Вып. 19. С. 44–48.
6. *Вакарин С.В.* Способ получения игольчатых оксидных вольфрамовых бронз. Патент РФ № 2354753, опубл. 10.05.2009, бюл. № 13.
7. *Меньшиков С.Ю., Вураско А.В., Петров Л.А., Волков В.Л.* Жидкофазное окисление антрацена пероксидом водорода в присутствии оксидных ванадиевых бронз // Нефтехимия, 1992. Т. 32. С. 162–167.
8. *Максимова Л.Г., Денисова Т.А., Кристаллов Л.В., Харчук В.Г., Журавлев Н.А., Волков В.Л., Петров Л.А.* Синтез и свойства вольфра-

- мовых гетерополикомплексов серии 1:11 с церием (IV) // Журнал неорганической химии, 1995. Т. 40. № 6. С. 976–983.
9. *Chica A., Corma A., Dómine M.E.* Catalytic oxidative desulfurization (ODS) of diesel fuel on a continuous fixed-bed reactor // J. Catalysis, 2006. V. 242. P. 299–308.
  10. *Вакарин С.В., Меляев А.А., Семерикова О.Л., Кондратюк В.С., Панкратов А.А., Плаксин С.В., Поротникова Н.М., Зайков Ю.П., Петров Л.А., Микушина Ю.В., Шишмаков А.Б., Чупахин О.Н.* Катализаторная активность крупнозернистых оксидных вольфрамовых бронз, полученных электролизом расплавленных солей // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 10. С. 1951–1954.
  11. *Кардашев Г.А.* Физические методы интенсификации процессов химической технологии. М.: Химия, 1990. 206 с.

*Е.В. Шадрина, Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, И.Н. Ганебных*

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

#### СОСТАВ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ

Известно, что глицеролаты кремния обладают выраженными ранаживляющими и регенерирующими свойствами, легко проникают в ткани организма, одновременно способствуя проникновению в них и лекарственных веществ [1]. При взаимодействии глицеролатов с живыми тканями организма, а также при использовании их в составе фармацевтических композиций [2, 3] могут происходить процессы гидролиза, поэтому актуально установление состава продуктов гидролитического расщепления.

Ранее аналитическими методами был установлен состав диметилглицеролатов кремния  $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2 \cdot x\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$  ( $0 \leq x \leq 1$ ) [4]. Дифункциональные глицеролаты кремния гидрогелей не образуют, в отличие от тетрафункциональных, на основе которых были получены гидрогели, обладающие широким спектром фармакологической активности [5]. Для геля состава  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$

$6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$  в настоящее время завершена I фаза клинических исследований [6] в ФГБУ НИЦ ЭСМП Минздравсоцразвития России в качестве средства для лечения воспалительных стоматологических заболеваний (препарат «Силативит»).

Литературные данные о составе продуктов гидролиза тетрафункциональных глицеролатов кремния весьма ограничены. В работе [7] на основании результатов термогравиметрического анализа показано, что они состоят из неорганического силикатного каркаса, содержащего остаточные глицерокси-группы, и водно-глицеринового раствора низкомолекулярных, частично гидролизованных глицеролатов кремния. По всей видимости, именно они и обеспечивают биодоступность кремния, а также фармакологическую активность «Силативита» (ранозаживляющую, регенерирующую, транскутанную).

Целью нашей работы явилось установление состава продуктов гидролиза фармакологически активных тетрафункциональных глицеролатов кремния.

Глицеролаты кремния  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$  не являются индивидуальным соединением [7] и представляют собой аморфное полупрозрачное твердое вещество, растворимое в глицерине. Глицеролаты кремния  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  ( $x = 2, 4, 6$ ), синтезированные в избытке глицерина – прозрачные вязкие жидкости, хорошо растворимые в воде.

Для исследования процесса гидролиза готовили водные растворы глицеролатов кремния  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$  в широком диапазоне концентраций – от 0.5 до 99.0%; гелеобразование проводили при 80 °С. Было выявлено, что в диапазоне концентраций от 50.0 до 99.0% происходит образование монолитных гелей. 20.0%-й раствор превращался в двухфазную систему, состоящую из геля и слоя жидкости над ним; в 10.0%-м растворе из-за избытка воды в системе происходило образование только отдельных «фрагментов» геля, не связанных друг с другом в единый монолит; в растворах с низким содержанием глицеролатов – от 0.5 до 5.0% – видимых изменений не наблюдалось.

Скорость процесса гелеобразования представлена на рис. 1. При росте концентрации глицеролатов от 10.0 до 30.0% время гелеобразования постепенно уменьшается, что, вероятно, связано с ускорением силанольной конденсации гидролизованных глицеролатов. В диапазоне от 30.0 до 70.0% время гелеобразования имеет минимальное значение и не зависит от концентрации раствора; этот диапазон кон-

центраций является оптимальным для получения гидрогелей, так как и гидролиз, и конденсация силанолов проходят достаточно быстро. При росте концентрации глицеролатов от 80.0 до 98.0% скорость гелеобразования резко снижается, поскольку при малом количестве воды в системе гидролиз идет очень медленно; кроме того, высокая вязкость раствора препятствует диффузии гидролизованных глицеролатов, что затрудняет их конденсацию. Если для 70.0%-го раствора время гелеобразования составляет 14 мин, то для 98.0%-го – 6 ч 40 мин.

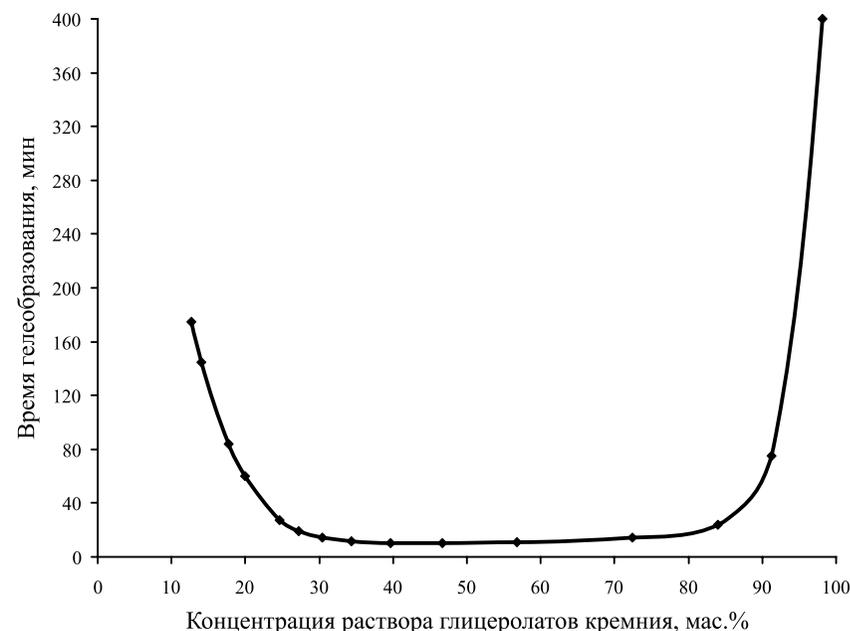
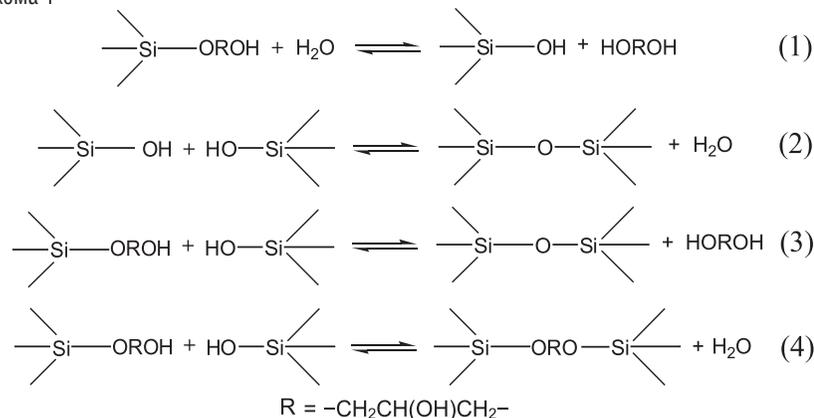


Рис. 1. Зависимость времени гелеобразования от концентрации раствора глицеролатов кремния  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$

Как известно, в основе получения глицерогидрогелей лежат реакции гидролиза и конденсации 1–3 (схема 1), характерные и для алкоксисиланов (например, тетраэтоксисилана); в случае полиолатов становится возможна реакция 4 – конденсация глицеролатов с образованием глицеринового мостика между атомами кремния [8]. При этом избыток глицерина играет роль стабилизатора-комплексообразователя и препятствует полному гидролизу глицеролатов и последующей конденсации силанолов.

Схема 1



Для установления состава водорастворимых продуктов гидролиза, полученных при концентрациях исходных растворов от 0.5 до 5.0%, а также состава жидкой среды глицерогидрогеля «Силативит» использовали метод масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией. Ранее жидкую среду глицерогидрогеля «Силативит» выделяли методом исчерпывающей холодной экстракции абсолютным этанолом по известной методике [8].

В настоящей работе жидкую среду глицерогидрогеля «Силативит» исследовали в различных условиях: в качестве растворителей использовали метанол, изопропанол и ацетонитрил, в качестве мобильной фазы – те же растворители, содержащие 5% воды. Несмотря на то, что глицерин и глицеролаты кремния ограниченно растворимы в ацетонитриле, лучшие масс-спектры были получены при использовании ацетонитрила в качестве растворителя и в составе мобильной фазы (рис. 2).

Водные растворы глицеролатов кремния исследовали в оптимальных условиях (мобильная фаза MeCN : H<sub>2</sub>O = 95 : 5). Полученные масс-спектры оказались аналогичны масс-спектру раствора жидкой среды глицерогидрогеля «Силативит», что свидетельствует о наличии одинаковых продуктов гидролиза в обоих случаях.

В масс-спектре, представленном на рис. 2, можно выделить три серии пиков в диапазоне массовых чисел  $m/z$  от 300 до 700, соответствующие трем рядам олигомеров с  $\Delta m/z = 132$ . Значение  $\Delta m/z$  можно интерпретировать как гидратированную дигидроксисилокси-группу [ $-\text{Si}(\text{OH})_2\text{O}-3\text{H}_2\text{O}$ ]. Исходя из этого, олигомерный ряд 1 можно пред-

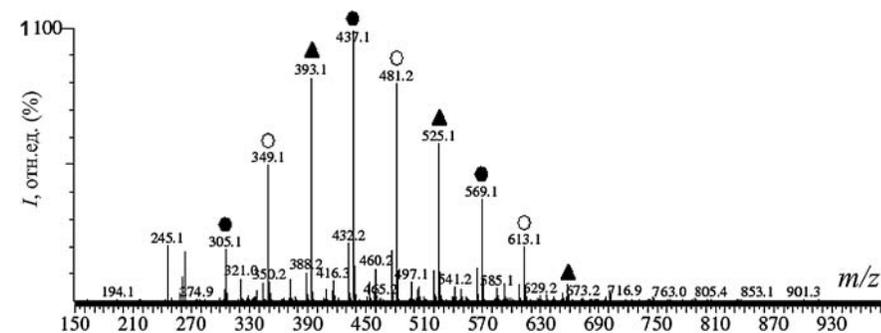
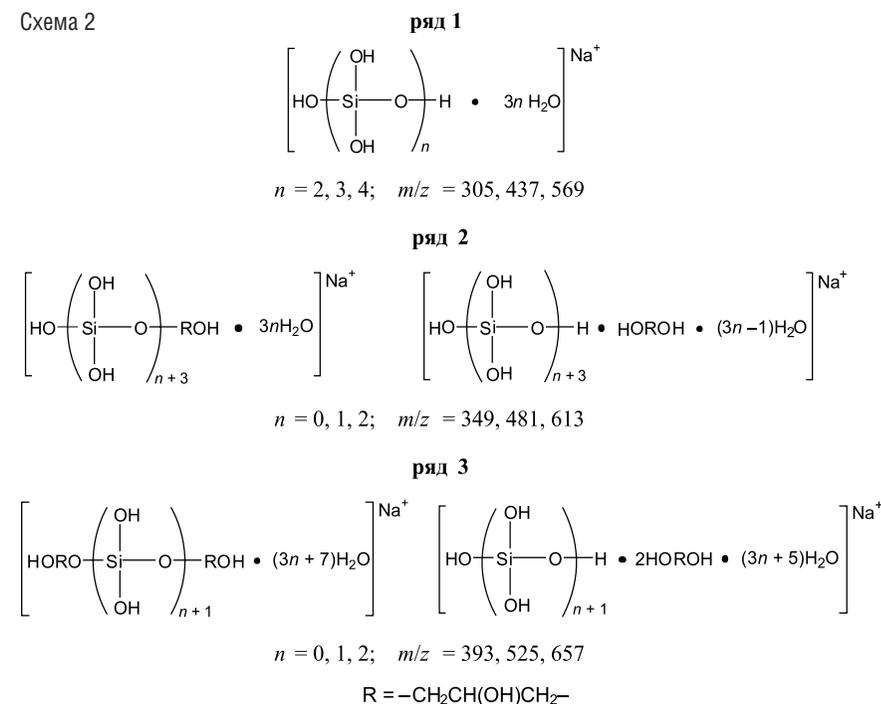


Рис. 2. Масс-спектр жидкой среды «Силативита» (растворитель – MeCN, мобильная фаза – MeCN : H<sub>2</sub>O = 95 : 5)

ставить как ряд гидратированных олигомерных кремниевых кислот – продуктов полного гидролиза глицеролатов кремния; олигомерные ряды 2 и 3 образованы молекулами глицеролатов кремния, гидролизованных в различной степени (схема 2).

Схема 2



С другой стороны, на основании литературных данных [10] можно утверждать, что ряды 2 и 3 образованы устойчивыми комплексами олигомерных кремниевых кислот и глицерина, содержащими пента- и гексакоординированный атом кремния; стабильность этих комплексов объясняется наличием многочисленных водородных связей между гидроксигруппами глицерина и гидроксигруппами кремниевых кислот. Отметим также, что, по мнению авторов [10, 11], образование комплексов силикатов с некоторыми полиолами может играть ключевую роль в поглощении и транспорте кремния живыми организмами.

Как было показано ранее на негидролизованых глицеролатах кремния [9] и продуктах гидролиза диметилглицеролатов кремния [1], регистрируемые частицы представляют собой аддукты с катионами  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Для образования аддуктов с катионами щелочных металлов достаточно даже следовых количеств этих катионов, присутствующих в мобильной фазе.

Ранее методом исчерпывающей холодной экстракции была выделена полимерная фаза глицерогидрогеля «Силативит» (гель  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ ) и показано, что в её составе содержатся остаточные глицерокси-группы [8]. В настоящей работе была выделена полимерная фаза глицерогидрогеля  $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , полученного из высококонцентрированного (98.0%) раствора глицеролатов кремния, и установлено, что она содержит в 3.5 раза больше остаточных глицерокси-групп на один атом кремния, чем полимерная фаза глицерогидрогеля «Силативит». Вероятно, при концентрации глицеролатов кремния более 95% конденсационные процессы протекают в основном по реакции 4 (схема 1), с образованием глицериновых мостиков между атомами кремния.

Таким образом, установлено, что состав продуктов гидролиза тетрафункциональных глицеролатов кремния определяется содержанием глицеролатов в исходных водных растворах. Методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией определен состав водорастворимых продуктов гидролиза и жидкой среды глицерогидрогеля «Силативит». Показано, что концентрация исходных растворов глицеролатов кремния оказывает существенное влияние на состав полимерной фазы гидрогелей.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ  
(проект № 10-03-96072-р\_урал\_a).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. РФ 2382046. Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Забокрицкий Н.А., Волков А.А. № 2008133273/04; заявл. 13.08.08; опубл. 20.02.10, Бюл. № 5.
2. Пат. РФ 2415144. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармацевтическая композиция на его основе / Бурда В.Д., Бойко А.А., Волков А.А., Иваненко М.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шадрина Е.В. № 2009102553/04; заявл. 26.01.09; опубл. 27.03.11, Бюл. № 9.
3. Пат. РФ 2404756. Средство и способ лечения эндометрита у коров / Колчина А.Ф., Хонина Т.Г., Липчинская А.К., Шадрина Е.В., Иляева А.Б., Бойко А.А., Шурманова Е.И., Кирсанов Ю.А., Курочкина Н.Г. № 2009114033/15; заявл. 13.04.09; опубл. 27.11.10, Бюл. № 33.
4. Хонина Т.Г., Ларченко Е.Ю., Шадрина Е.В., Ганебных И.Н., Бойко А.А., Маточкина Е.Г., Кодесс М.И., Чупахин О.Н. Состав, строение и свойства фармакологически активных диметилглицеролатов кремния // Изв. АН, Сер. хим., 2010. № 12. С. 2175–2180.
5. Пат. РФ 2255939. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. № 2003124688/04; заявл. 07.08.03; опубл. 10.07.05, Бюл. № 19.
6. Чернышева Н.Д., Назукин А.С., Хонина Т.Г., Тосова И.Н. Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев // Вестник уральской мед. акад. науки, 2011. № 4. С. 121–123.
7. Brook M.A., Chen Y., Guo K., Zhang Z., Brennan J.D. Sugar-modified silanes: precursors for silica monoliths // J. Mater. Chem., 2004. Vol. 14. P. 1469–1479.
8. Khonina T.G., Safronov A.P., Shadrina E.V., Ivanenko M.V., Suvorova A.I., Chupakhin O.N. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates // J. Colloid Interface Sci., 2012. Vol. 365. P. 81–89.

9. *Шадрина Е.В., Хонина Т.Г., Ганебных И.Н.* Исследование состава глицеролатов кремния и структуры гидрогелей на их основе // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сб. науч. тр. Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. С. 242–250.
10. *Kinrade S.D., Del Nin J.W., Schach A.S., Sloan T.A., Wilson K.L., Knight C.T.G.* Stable five- and six-coordinated silicate anions in aqueous solution // *Science*, 1999. Vol. 285. P. 1542–1545.
11. *Hildebrand M., Volcani B.E., Gassmann W., Schroeder J.I.* A gene family of silicon transporters // *Nature*, 1997. Vol. 385. P. 688–689.

*А.И. Максимовских<sup>а</sup>, М.С. Валова<sup>б</sup>, О.В. Федорова<sup>б</sup>,  
О.В. Корякова<sup>б</sup>*

<sup>а</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт естественных наук  
620083, г. Екатеринбург, пр. Ленина, д. 51

<sup>б</sup> ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## НАНООКСИДЫ МЕТАЛЛОВ В ПРОЦЕССАХ КООРДИНАЦИИ КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В последнее время внимание исследователей в области катализа в органической химии сосредоточено на возможности использования наноразмерных материалов. В наноразмерных системах поверхностные эффекты могут проявляться особенно ярко, так как число координационно ненасыщенных катионов в этих объектах составляет десятки процентов, в то время как на поверхности микрочастиц оно составляет единицы и доли процентов. Наличие же на поверхности активных центров различной природы обуславливает научный и практический интерес к использованию их в разнообразных каталитических реакциях [1].

Ранее было показано [2], что активными центрами поверхности наноразмерных оксидов являются атомы элемента (металла), окруженные атомами кислорода, свободные гидроксильные группы, молекулы координированной воды, а также атомы кислорода карбоксильных

групп гидроксикарбоната металла, который образуется при сорбции углекислого газа из воздуха.

Исследование процессов сорбции (координации) органических молекул на поверхности наноразмерных оксидов помогает получить информацию о межмолекулярных и химических взаимодействиях, происходящих на поверхности твердого тела, о наличии и природе активных центров на поверхности наноксидов, а также высказать предположения о механизме их каталитического действия, что позволило бы целенаправленно подходить к выбору оптимального катализатора для конкретной реакции. Это может быть реакция Биджинелли, которая широко используется для получения ингибиторов кальциевых каналов, основными реагентами которой являются бензальдегид и ацетоуксусный эфир.

Целью настоящей работы является изучение процессов сорбции карбонильных соединений, в частности бензальдегида, бензойной кислоты и ацетоуксусного эфира, на поверхности одианрных и двойных наноразмерных оксидов, позволяющее оценить количество основных активных центров, а также предложить наилучший катализатор в реакции Биджинелли.

В качестве сорбентов нами были использованы смешанные оксиды титана и кремния различного состава и морфологии («ядро-оболочка», мезопористые и сосажденные) [3, 4], а также наноразмерные оксиды кремния. Все наноксиды были получены в лаборатории профессора И.М. Жарского (Белорусский государственный технологический университет, г. Минск) золь-гель методом и обладали высоко развитой поверхностью и активными центрами различной природы. Массовая доля оксида титана и удельная поверхность этих образцов приведены в табл. 1.

Сорбцию бензальдегида, ацетоуксусного эфира и бензойной кислоты проводили из этанольных растворов при мольном соотношении сорбат : сорбент 1 : 3 с последующим удалением растворителя.

Исследование полученных систем сорбат-сорбент проводили методом ИК-спектроскопии НПВО, так как этот метод позволяет получить информацию о тонких взаимодействиях и изменениях ближнего порядка как в органических, так и в неорганических соединениях. Спектры НПВО регистрировали на спектрометре Nicolet 6700 фирмы Termo Electron Corporation с помощью приставки с алмазным кристаллом (угол отражения 45°) в области 4000–400 см<sup>-1</sup>.

Таблица 1

**Спектральные характеристики наноразмерных оксидов SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> и количество активных центров (n<sub>c</sub>)**

№ образца	ω(TiO <sub>2</sub> ), %	S уд, м <sup>2</sup> /г	(n <sub>c</sub> ), мэкв/г	Максимум полосы		
				ν <sub>Si-O-Si</sub> , см <sup>-1</sup>	ν <sub>Si-O-Ti</sub> , см <sup>-1</sup>	ν <sub>OH</sub> , см <sup>-1</sup>
<b>«ядро-оболочка»</b>						
1	7.5	219		1082	948	3437
2	10.0	250	0.237	1077	956	3426
3	20.0	249	0.215	1078	956	3422
4	24.0	222	0.258	1083	951	3410
5	30.0	253		1076	956	3422
6	40.0	249		1077	950	3407
7	64.0	250	0.377	1086	941	3330
<b>мезопористые</b>						
8	1.5	745		1081		3415
9	1.8	475		1077		3433
10	6.6	527		1075		3453
<b>соосажденные</b>						
11	–	615	0.619	1050		
12	–	266	0.020	1074	951	3425; 3750
13	5.0			1063	958	3392; 3750
14	8.0	405	0.585	1058	956 (пл)	3385; 3750
15	9.2	289	0.405	1066	954	3405; 3750
16	19.0	271	0.120	1066	958	3007; 3750
17	31.6	230		1054	950	3414
18	39.0	600	0.577	1092	956	3390; 3744
19	39.5	114	0.656	1003 (пл)	932	3395
20	46.6	220		1036	938	3390
21	73.8	188	0.507	1033	922	3361

Определение числа активных центров (n<sub>c</sub>) проводили при помощи титрования бензойной кислоты гидроксидом калия после её сорбции на наноксидах из циклогексана [5].

Результаты определения числа активных центров и спектральные характеристики смешанных наносистем SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> приведены в табл. 1.

Как следует из таблицы, в образцах «ядро-оболочка» (1–7) содержание титана изменяется от 7.5 до 64.0%, при этом величина удельной поверхности составляет 219–253 м<sup>2</sup>/г. В целом, ИК-спектры образцов «ядро-оболочка» мало отличаются от спектра наноразмерного SiO<sub>2</sub>. Частота колебаний кремний-кислородных связей изменяется в пределах от 1076 до 1086 см<sup>-1</sup> и не зависит от содержания титана, возможно, большее значение имеет различное содержание воды. Образцы 1–7 отличаются между собой увеличением интенсивности поглощения в низкочастотной области (600–400 см<sup>-1</sup>), где проявляются колебания Ti-O связей, и небольшим увеличением интенсивности полос колебаний воды. Смещения максимума и изменения интенсивности полосы в интервале 940–960 см<sup>-1</sup>, которая может относиться к суперпозиции полос связей Si-O-Ti и Si-OH, практически не наблюдается. Содержание воды при первоначальном исследовании образцов 1, 4 и 7, согласно данным ИК-спектров, было очень высокое – интегральная интенсивность полосы поглощения валентных колебаний OH-группы в 8 раз превышала интегральную интенсивность полосы поглощения Si-O-Si-группы. Поэтому эти образцы исследовались также и после высушивания в течение 1 ч при 100 °С. Потеря массы в подсушенных образцах, согласно данным ДСК, составляла 11.4, 16.3 и 12.0% соответственно.

Поверхностные молекулы воды активированы и играют важную роль в процессах сорбции органических молекул. В спектре оксида кремния в области валентных колебаний O-H связей наблюдается широкая полоса с максимумом 3421 см<sup>-1</sup> и две слабые полосы колебаний свободных гидроксильных групп: 3648 и 3746 см<sup>-1</sup>. При увеличении содержания титана происходит увеличение интенсивности, уширение полосы колебаний воды и смещение максимума в низкочастотную область до 3330 см<sup>-1</sup>, а также повышение частоты деформационных колебаний молекул воды с 1626 до 1634 см<sup>-1</sup>. Это свидетельствует не только об увеличении содержания воды, но и о повышении энергии водородных связей в смешанных оксидах. Следует отметить, что атомы

кремния находятся в ядре, а оболочка состоит из атомов титана. Так как в образцах **1–5** количество титана на поверхности невелико, основной вклад в полосу поглощения воды дают молекулы, координируемые атомами кремния, имеющие более низкое значение энергии водородной связи. В образце **7**, вследствие более высокого содержания оксида титана, оболочка состоит преимущественно из последнего. Поэтому координация воды осуществляется преимущественно атомами титана; водородные связи, как указано ранее [6], в гидратах оксидов титана имеют более высокую энергию.

ИК-спектры мезопористых образцов (**8–10**) [3], содержащих небольшое количество титана, но имеющих высокую удельную поверхность, отличаются друг от друга только интенсивностью полос колебаний воды (табл. 1).

ИК-спектры соосажденных образцов приведены на рис. 1. Эти спектры отличаются от спектра оксида кремния увеличением интенсивности полосы в области  $930\text{--}950\text{ см}^{-1}$ , которая возрастает с увеличением количества титана. Это может быть объяснено образованием связей Si-O-Ti [6] и увеличением их количества. Исключение состав-

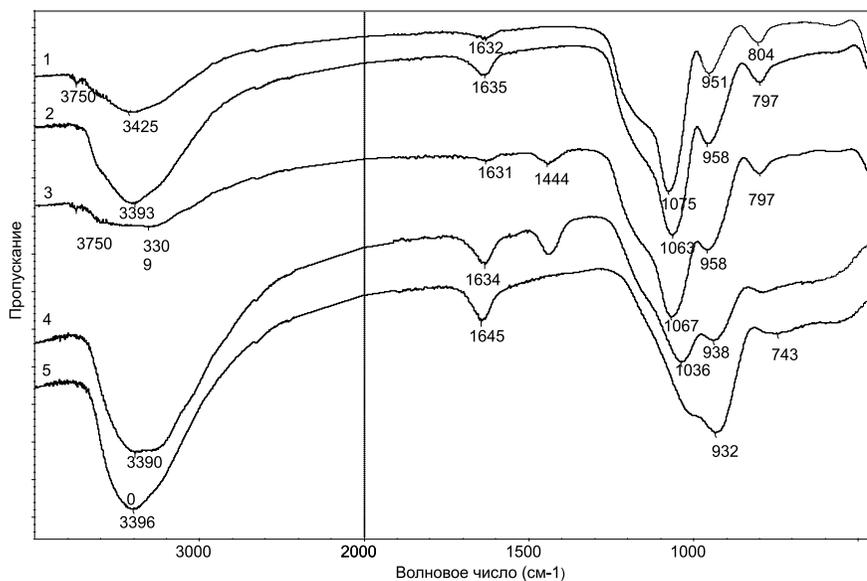


Рис. 1. ИК-спектры соосажденных образцов: **1** – образец **12**; **2** – образец **13**; **3** – образец **16**; **4** – образец **20**; **5** – образец **19**

ляет образец **19**, в спектре которого присутствует интенсивная полоса  $932\text{ см}^{-1}$ . Поглощение же Si-O-Si связей проявляется в виде плеча на краю этой полосы. Логично предположить, что в этом оксиде, содержащем около 39.5% титана (образец **19**), имеет место равномерное чередование атомов титана и кремния и образование преимущественно Si-O-Ti связей. В содержащем 46.6% титана образце **20** полосы Si-O-Ti и Si-O-Si имеют близкую интенсивность, вероятно, вследствие статистического чередования атомов титана и кремния. Следует отметить, что образец **19** имеет минимальную удельную поверхность. Полоса поглощения O-H связей по мере увеличения количества титана смещается в низкочастотную область и увеличивает интенсивность, что связано как с более высокой энергией водородной связи в оксидах титана (как указано выше), так и с большей сорбционной активностью оксида титана по отношению к воде в сравнении с оксидом кремния [6].

Следовательно, положение полосы Si-O-Si связей в наноксидах зависит не только от содержания титана, но и от количества воды в образце и величины удельной поверхности. Полоса колебаний Si-O-Ti связей наблюдается только в соосажденных образцах. Максимум поглощения валентных колебаний O-H связей понижается в образцах с содержанием титана больше 30%; количество воды зависит как от содержания титана, так и от величины удельной поверхности. Полосы колебаний Ti-O-Ti связей невыразительны и плохо просматриваются на фоне либрационных колебаний воды.

Сорбция бензальдегида была проведена на примере образцов **1**, **4**, **7**, мало отличающихся по величине удельной поверхности, до и после их высушивания. В спектрах исследуемых систем после сорбции на поверхности оксидов, как и в спектрах исходных сорбентов, наблюдались очень интенсивные полосы поглощения воды. Спектры бензальдегида, сорбированного на поверхности образцов **1**, **4**, **7** до сушки, и бензальдегида, сорбированного на поверхности высушенного при  $100\text{ °C}$  образца **7**, в области  $1300\text{--}1800\text{ см}^{-1}$  приведены на рис. 2.

Наблюдается два типа координации бензальдегида на поверхности наноксидов. В случае образца **7** (рис. 2, спектр **5**) отчетливо проявляются пики  $1513$ ,  $1413\text{ см}^{-1}$ , что говорит о сильной деформации карбонильной группы при сорбции («искаженная» карбонильная группа). Полосы бензольного кольца также претерпевают некоторые изменения

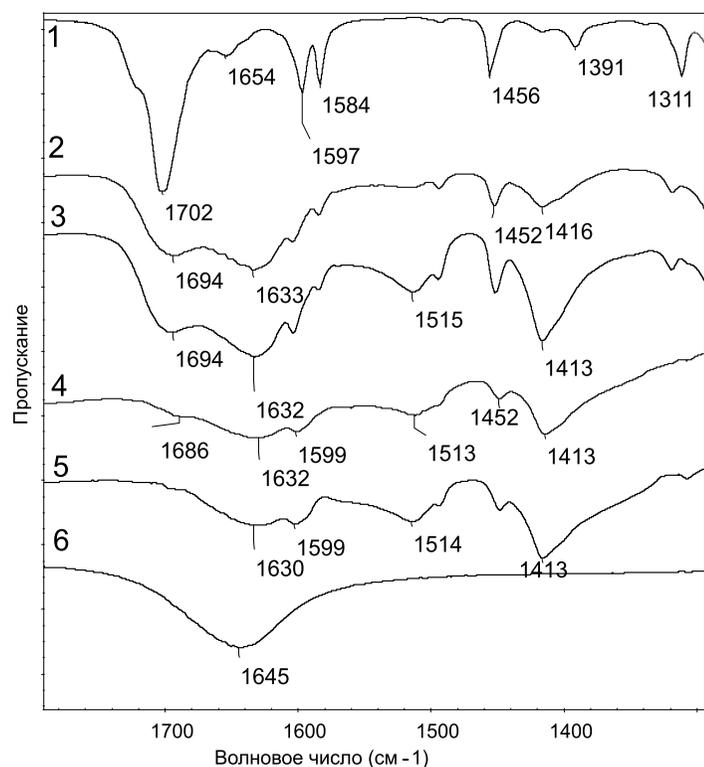


Рис. 2. ИК-спектры бензальдегида (1); наноксида 7 (6) и систем сорбат-сорбент: бензальдегид – образец 1 (2); бензальдегид – образец 4 (3); бензальдегид – высушенный образец 7 (4); бензальдегид – образец 7 (5)

(1599 и  $1452\text{ см}^{-1}$  по сравнению с  $1597$ ,  $1584$  и  $1456\text{ см}^{-1}$ ). Из этого можно сделать заключение, что на поверхности оксида происходит координация карбонильного кислорода атомом титана (рис. 3а), что сказывается и на параметрах бензольного кольца. После высушивания образца 7 с сорбированным бензальдегидом в ИК-спектре наблюдается только ослабление интенсивности полос воды в районе  $3300$  и  $1600\text{ см}^{-1}$  по отношению к интенсивности полос бензальдегида в районе  $1500$ ,  $1450$  и  $1400\text{ см}^{-1}$  и полосы Si-O-Si связей в районе  $1100\text{ см}^{-1}$ .

Интересно отметить, что после сорбции бензальдегида на поверхности высушенного образца 7 (рис. 2, спектр 4) интенсивность полосы  $1513\text{ см}^{-1}$  «искаженной» карбонильной группы бензальдегида слабее, при этом имеется чуть заметный уступ при  $1686\text{ см}^{-1}$  на поло-

се деформационных колебаний воды, который соответствует незначительному смещению карбонильной группы («слабо искаженной» карбонильной группе). Это может свидетельствовать о том, что при меньшем количестве молекул активированной воды на поверхности наноксида сорбция бензальдегида происходит не только за счет взаимодействия титан-кислород, но и за счет образования водородных связей с поверхностными гидроксильными группами и с молекулами воды (рис. 3а и 3б). Следовательно, потеря воды адсорбентом при сушке приводит к изменению соотношения полос поглощения, характеризующих «искаженную» и «слабо искаженную» карбонильные группы, но не приводит к изменению частотных характеристик образовавшихся комплексов.

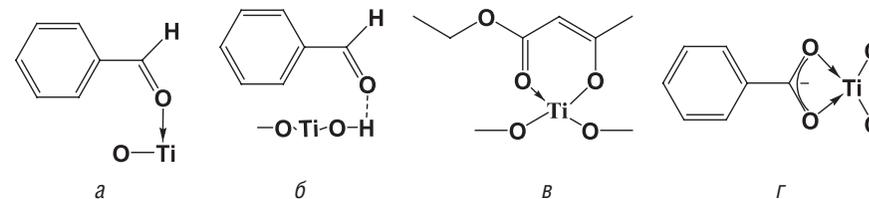


Рис. 3. Предполагаемые механизмы сорбции бензальдегида (а, б), ацетоуксусного эфира (в) и бензойной кислоты (г) на поверхности наноксида титана

Такая же картина, но с несколько другим соотношением интенсивности наблюдается при сорбции бензальдегида на поверхности образцов 4 и 1 (рис. 2, спектры 3 и 2 соответственно), однако эти полосы более слабые, причем относительная интенсивность полос «искаженной» и «слабо искаженной» карбонильных групп уменьшается в соответствии с уменьшением количества титана в смешанном оксиде. В случае высушенного наноксида наблюдается большее количество карбонильных групп, сорбированных за счет водородных связей. Следовательно, сорбционная способность и способ координации бензальдегида зависят от содержания поверхностной активированной воды.

Как видно из рис. 4, в спектре мезопористого образца 8 с наибольшей удельной поверхностью –  $745\text{ м}^2/\text{г}$  отчетливо проявляются полосы бензальдегида со «слабо искаженной» карбонильной группой, в то время как полосы «искаженной» карбонильной группы отсутствуют. Это может свидетельствовать о том, что сорбировалось больше бензальдегида из-за большой удельной поверхности образца, при-

чем сорбция осуществляется только за счет образования водородных связей карбонильной группы с атомами водорода сорбированной воды (рис. 3б) или гидроксидов.

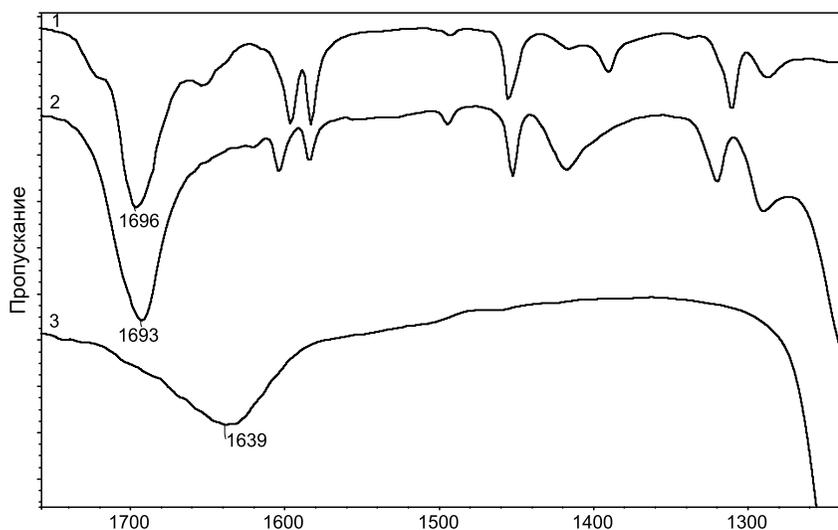


Рис. 4. ИК-спектры бензальдегида (1); образца **8** (3) и системы бензальдегид – образец **8** (2)

ИК-спектры ацетоуксусного эфира и продуктов его сорбции на оксидах **1**, **4**, **7** приведены на рис. 5. Согласно [7], интенсивная дублетная полоса с максимумами 1718 и 1743 см⁻¹ характеризует колебания карбонильных групп кетоэфира и сложного эфира соответственно. Дублет 1650 и 1636 см⁻¹ относится к колебаниям карбонильной группы и двойной С=C связи енольной формы кетоэфира. При сорбции мы наблюдаем понижение частоты колебаний карбонильных групп практически во всех образцах вследствие образования водородных связей с водородсодержащими группировками.

Кроме того, полосы енольной формы практически исчезают, но появляется полоса вблизи 1540 см⁻¹, которая может быть следствием образования хелатного комплекса (рис. 3в). Причем эта полоса наиболее заметна в спектре ацетоуксусного эфира, сорбированного на поверхности наноксидов **7** с наибольшим количеством титана, как и в случае с бензальдегидом. В случае нанопорошка с малым количеством титана (образец **1**) сорбция практически отсутствует (спектр 4,

рис. 5). Подобные закономерности наблюдаются и для соосажденных наноксидов.

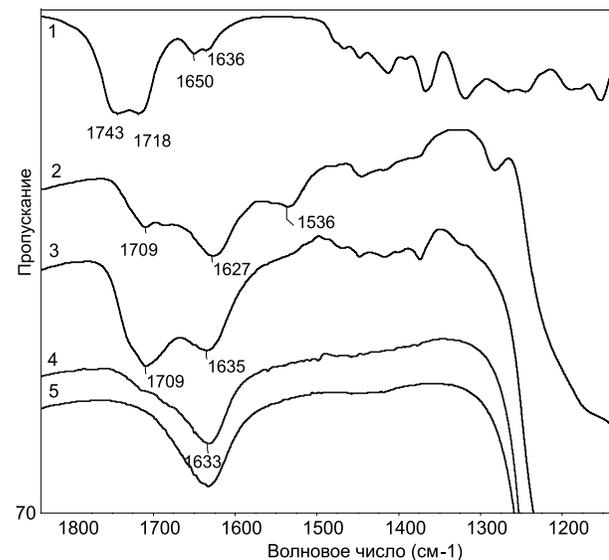


Рис. 5. ИК-спектры ацетоуксусного эфира (1), образца **7** (5) и систем сорбат – сорбент: ацетоуксусный эфир – образец **7** (2); ацетоуксусный эфир – образец **4** (3); ацетоуксусный эфир – образец **1** (4)

При исследовании ИК-спектров образцов бензойной кислоты, сорбированной на поверхности соосажденных смешанных наноксидов (образцы **14–16**, **18**, **19**, **21**) (рис. 6), наблюдается исчезновение полосы  $\nu_{C=O}$  1679 см⁻¹ и появление полос с максимумами 1634, 1418 см⁻¹, которые относятся к асимметричным и симметричным колебаниям COO⁻ группы [7]. Подобно бензальдегиду (рис. 3а,б) и ацетоуксусному эфиру (рис. 3в), бензойная кислота (рис. 3г) склонна образовывать стабильные комплексы на поверхности оксидов за счет координационно ненасыщенных атомов титана или кислорода.

При определении количества основных активных центров на поверхности наноксидов обнаружено, что образец **19**, который, согласно ИК-спектрам (рис. 1 и 6), имеет равномерное чередование атомов титана и кремния с образованием цепей Si-O-Ti связей, содержит максимальное число активных центров (табл. 1). Наименьшее количество активных центров среди двойных наноксидов титана и крем-

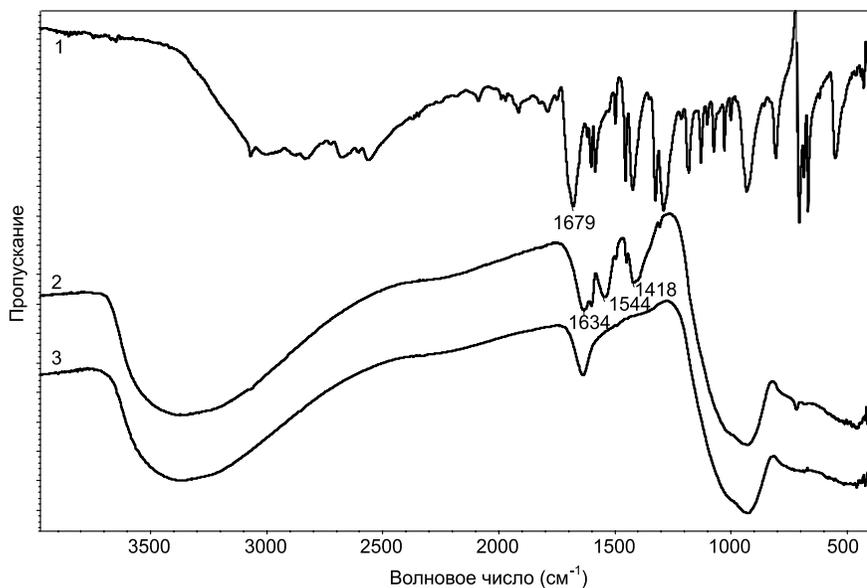


Рис. 6. ИК-спектры бензойной кислоты (1); образца **19** (3) и системы бензойная кислота – образец **19** (2)

ния, наблюдается для образца **16** (табл. 1), который по результатам ИК-спектров (рис. 1) имеет наименьшее количество молекул поверхностной воды. Для образца **12** с удельной поверхностью  $266 \text{ м}^2/\text{г}$  (табл. 1) наблюдается незначительная сорбция бензойной кислоты, что согласуется с данными ИК-спектроскопии. При изучении сорбции бензойной кислоты на оксиде кремния с большой удельной поверхностью (образец **11**,  $S=615 \text{ м}^2/\text{г}$ ), сорбируется  $0.619 \text{ мэкв}$  бензойной кислоты на  $1 \text{ г}$  нанooksида. Согласно ИК-спектрам, происходит разрушение сетки межмолекулярных водородных связей и повышение частоты колебаний карбонильной группы. Поэтому можно сделать заключение, что в этом образце сорбция происходит не по активным центрам, а в полости структуры, следовательно, корректного вывода о количестве основных активных центров в случае нанooksидов с большой удельной поверхностью сделать нельзя.

Таким образом, проведено сопоставление ИК-спектров двойных нанooksидов кремния и титана с различной морфологией («ядро-оболочка», мезопористых и соосаженных) между собой и в зависимости от соотношения  $\text{Ti} : \text{Si}$  в каждой группе.

Изучена сорбция бензальдегида, бензойной кислоты и ацетоуксусного эфира на поверхность смешанных нанooksидов. Обнаружено два типа координации карбонильной группы на поверхности нанooksида:

1-й тип – координация, сопровождающаяся активацией карбонильной группы, ей соответствует полоса «искаженной» карбонильной группы в ИК-спектре;

2-й тип – координация, не сопровождающаяся активацией карбонильной группы, ей соответствует полоса «слабо искаженной» карбонильной группы в ИК-спектре.

При этом соотношение интенсивностей полос «искаженной» и «слабо искаженной» карбонильных групп снижается в соответствии с уменьшением количества титана в смешанном оксиде. Количество поверхностной воды заметно влияет как на механизм сорбции, так и на количество сорбированного вещества. При уменьшении количества молекул активированной воды на поверхности снижается количество координированных карбонильных групп, а соотношение между 1-м и 2-м типом координации изменяется в пользу второго.

При увеличении удельной поверхности смешанных нанooksидов (выше  $300\text{--}400 \text{ м}^2/\text{г}$ ), но малом содержании титана количественное соотношение сорбат-сорбент увеличивается. Однако сорбция происходит либо за счет образования водородных связей (2-й тип координации), либо в полости структуры, поэтому данный метод количественного определения основных центров для таких образцов не является корректным.

По результатам проведенного исследования был сделан прогноз о возможном усилении каталитической активности в реакции Биджинелли в ряду двойных нанooksидов  $\text{Ti-Si}$  при увеличении количества атомов титана, а также содержания молекул поверхностной воды при удельной поверхности в пределах  $200\text{--}300 \text{ м}^2/\text{г}$ , что было подтверждено на практике.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ-5505.2012.3), РФФИ (грант № 12-03-90039-Бел\_а), а также УрО РАН (проект № 12-П-234-2003).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Davydov A. Molecular spectroscopy of oxide catalyst surfaces // Wiley. 2003. P. 668.

2. Харчук В.Г., Корякова О.В., Хмара Е.Ф., Уймин М.А. Спектральные проявления активных центров на поверхности наноразмерного оксида меди // Аналитика и контроль. 2005. Т. 9. № 4. С. 423–427.
3. Холдеева О.А., Трухан Н.Н. Мезопористые титан-силикаты как катализаторы процессов жидкофазного селективного окисления органических соединений // Успехи химии. 2006. Т. 75. № 5. С. 460–483.
4. Мурашкевич А.Н., Левицкая А.С., Баранникова Т.И., Жарский И.М. Инфракрасные спектры поглощения и структура композитов  $TiO_2-SiO_2$  // ЖПХ. 2008. Т. 75. № 5. С. 724–728.
5. Бородин В.Н. Определение кислотности и основности твердых катализаторов методом обратного титрования с использованием органических растворителей. // ЖФХ. 1977. Т. 51. С. 928–930.
6. Шишмаков А.Б., Микушина Ю.В., Корякова О.В., Мацкевич В.В., Журавлев Н.А., Харчук В.Г., Петров Л.А. Синтез и свойства бинарных ксерогелей  $TiO_2-SiO_2$  // Журнал неорганической химии. 2008. Т. 53. № 10. С. 1667–1672.
7. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Издательство иностранной литературы, 1963. 590 с.

А.С. Галлямова<sup>а</sup>, Е.А. Иванова<sup>а</sup>, П.Е. Прохорова<sup>а</sup>,  
Е.В. Вербицкий<sup>б</sup>, Г.Л. Русинов<sup>б</sup>, Ю.Ю. Моржерин<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина  
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>б</sup>ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## ДИЗАЙН ХЕМОСЕНСОРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ

Утилизация промышленных газов является важной экологической задачей. Одними из самых опасных загрязнителей атмосферы являются окиси азота.  $NO_x$ -газы выбрасываются в атмосферу предприятиями энергетики и металлургии. Действие окислов азота на людей и животных приводит к нарушению функции легких, к изменению слизистой

оболочки бронхов и альвеол. Меняется и состав крови. Поэтому разработка методов улавливания  $NO_x$ -газов чрезвычайно важна.

Целью данной работы является разработка нового метода утилизации промышленных  $NO_x$ -газов. Для решения этой задачи мы предлагаем использовать каликсареносодержащие полимеры. Каликсарены являются уникальными соединениями, имеющими внутреннюю полость. Они могут абсорбировать оксиды азота  $NO$  и  $NO_2$ . Это обстоятельство делает каликсы полезными как для хранения, так и для детектирования газообразных оксидов азота. Имобилизация же каликсарена на твердой полимерной подложке позволит увеличить его концентрацию для лучшей конверсии и удобства проведения реакции, а также позволит выделить продукты или избыток реагента при помощи простого фильтрования.

### Изучение сенсорных свойств каликс[4]арена по отношению к нитрозным газам в растворе

В первой части работы нами была предпринята попытка использования в качестве сенсоров на  $NO_2/N_2O_4$  газ синтезированных производных каликсаренов в конформации конус. Для этого были использованы производные каликсарена 1–4 (рис. 1).

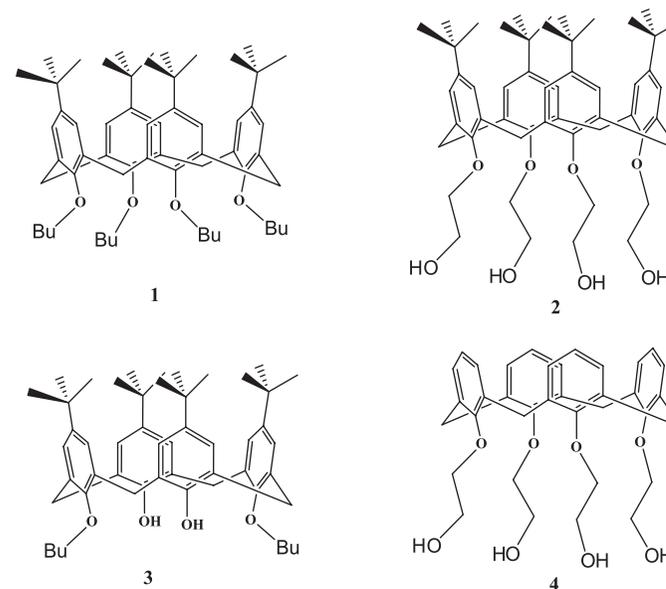


Рис. 1

Были приготовлены растворы соответствующих каликсаренов в 25 мл очищенного хлороформа. Данные по концентрациям растворов представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Концентрации растворов каликсаренов

Вещество	Молярная масса, г/моль	Масса навески, г	Мольная концентрация, моль/л
Каликсарен 1	873.360	0.199	0.0091
Каликсарен 2	881.248	0.201	0.0091
Каликсарен 3	761.144	0.197	0.0103
Каликсарен 4	656.816	0.106	0.0065

Полученные растворы каликсаренов барботировали нитрозными газами, в ходе чего растворы меняли свой цвет на более насыщенный. Если исходные растворы каликсаренов были желтоватого цвета (рис. 2), то насыщенные резко поменяли свой цвет до темно-коричневого в случаях каликсаренов 1 и 3, до зеленого для каликсарена 2 и светло-коричневого для каликсарена 4 (рис. 3).

Нами было показано, что наиболее интенсивное окрашивание, а следовательно, и наилучшие сенсорные свойства проявляют каликс[4]арены в конформации конус, замещенные по нижнему ободу по атомам кислорода бутильными остатками 1 и 3, – темно-коричневое окрашивание (колбы номер 1 и 3). В случае использования алкок-


 Рис. 2. Цвет растворов каликсаренов до насыщения  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  газом

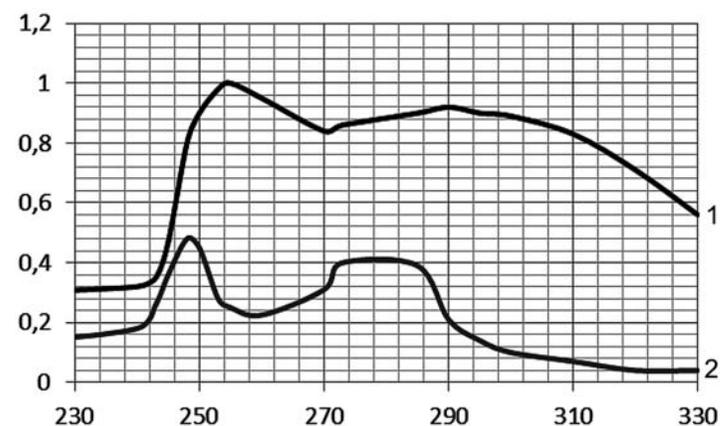
 Рис. 3. Растворы каликсаренов 1–4 после барботирования  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ -газом: 1 – раствор каликсарен 1 и  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ , 2 – каликсарен 2 и  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ , 3 – каликсарен 3 и  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ , 4 – каликсарен 4 и  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ 

сильных производных наблюдается зеленое окрашивание для каликсарена 2 с *трет*-бутильными фрагментами по верхнему ободу (колба номер 2); в то время как раствор аналогичного каликсарена 4, но без заместителей по верхнему ободу изменяет цвет до светло-коричневого (колба номер 4).

 Исследование взаимодействий растворов каликсаренов 1–4 с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  методом УФ-спектроскопии

Взаимодействие растворов каликсаренов 1–4 с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  было изучено при использовании метода УФ-спектроскопии. Для каждого раствора каликса 1–4 в хлороформе были сняты УФ-спектры до насыщения  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  и после. На рис. 4 представлен УФ-спектр каликс[4]арена 1. Для исходного каликсарена 1 максимум поглощения наблюдается при 248 нм ( $\epsilon$  48000), 283 нм ( $\epsilon$  40000). После процесса насыщения в УФ-спектре комплексного соединения каликсарен 1–NO наблюдается смещение максимумов поглощения в сторону увеличения длины волны, а следовательно, батохромный сдвиг сигналов, для которых максимумы поглощения зафиксированы при 255 нм ( $\epsilon$  30303) и 290 нм ( $\epsilon$  27879). Такое смещение сигналов говорит об образовании системы с большим сопряжением и углублении цветности, что мы и наблюдаем (темно-коричневый раствор).

На рис. 5 показаны УФ-спектры для каликсарена 2. Для исходного каликсарена 2 максимумы поглощения наблюдаются при 247 нм


 Рис. 4. УФ-спектры для каликсарена 1 (линия 2) и комплекса каликсарен 1–NO (линия 1) при концентрации  $c = 10^{-5}$  моль/л

( $\epsilon$  37000), 282 нм ( $\epsilon$  90000), для насыщенного – 261 нм ( $\epsilon$  136000). В этом случае происходит гипсохромный сдвиг сигналов.

На рис. 6 приведены УФ-спектры для каликсарена **3**. Для исходного каликсарена **3** максимумы поглощения наблюдаются при 248 нм ( $\epsilon$  41000), 283 нм ( $\epsilon$  60000), для насыщенного – 261 нм ( $\epsilon$  111000). В этом случае также происходит гипсохромный сдвиг сигналов.

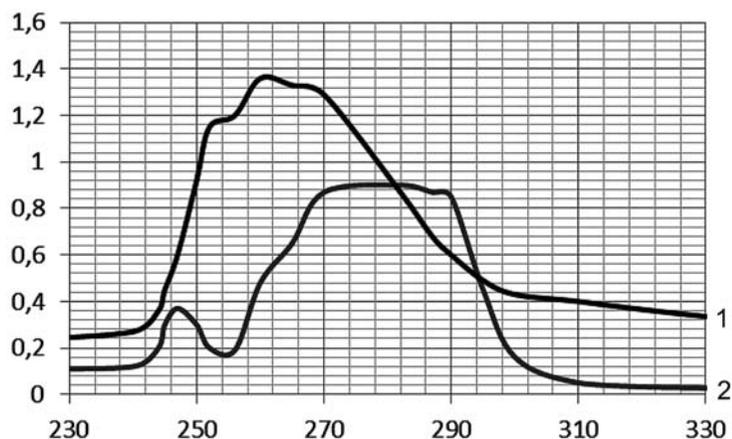


Рис. 5. УФ-спектры для каликсарена **2** (линия 2) и комплекса каликсарен2-NO (линия 1) при концентрации  $c = 10^{-5}$  моль/л

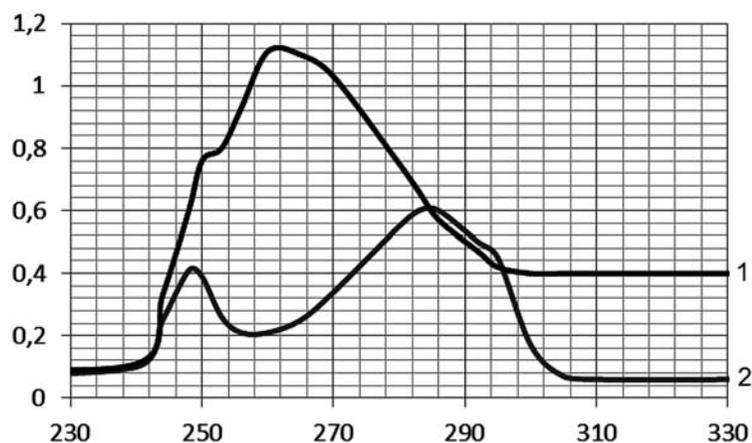


Рис. 6. УФ-спектры для каликсарена **3** (линия 2) и комплекса каликсарен3-NO (линия 1) при концентрации  $c = 10^{-5}$  моль/л

На рис. 7 приведены УФ-спектры для каликсарена **4**. Для исходного каликсарена **4** максимумы поглощения наблюдаются при 247 нм ( $\epsilon$  19000), 274 нм ( $\epsilon$  19500), для насыщенного – 253 нм ( $\epsilon$  69500). В этом случае происходит незначительный батохромный сдвиг сигналов.

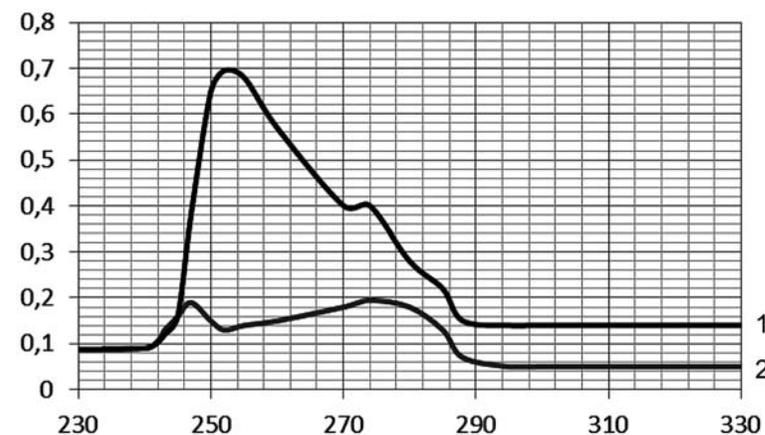


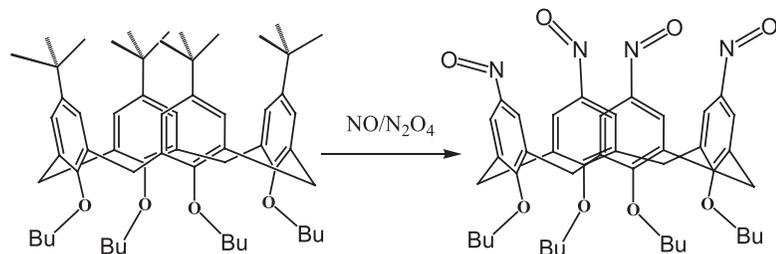
Рис. 7. УФ-спектры для каликсарена **4** (линия 2) и комплекса каликсарен4-NO (линия 1) при концентрации  $c = 10^{-5}$  моль/л

По данным УФ-спектроскопии получается, что значительный батохромный сдвиг наблюдается только в случае каликсарена **1**. Комплекс этого каликсарена был изучен нами более подробно. Из раствора хлороформа комплекс был переосажден гексаном, осадок отфильтрован. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии мы наблюдали исчезновение в спектре сигналов *трет*-бутильной группы, а также смещение сигналов других функциональных групп.

На основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  можно сделать вывод, что в условиях барбатирования через раствор каликсарена **1** нитрозные газы проходят химическая реакция – замена *трет*-бутильных групп на нитрозо, с образованием каликсарена **5**, что согласуется с данными УФ-спектра (схема 1). Нитрозокаликсарен обладает большей цепочкой сопряжения, где донорный заместитель на одном конце и акцепторный на другом, что проявляется в виде батохромного сдвига относительно пиков поглощения каликсарена **1**.

Данные ИК-спектра подтверждают наличие нитрозной группы:  $\nu_{\text{N-O}} = 1343 \text{ см}^{-1}; 1514 \text{ см}^{-1}$ .

Схема 1



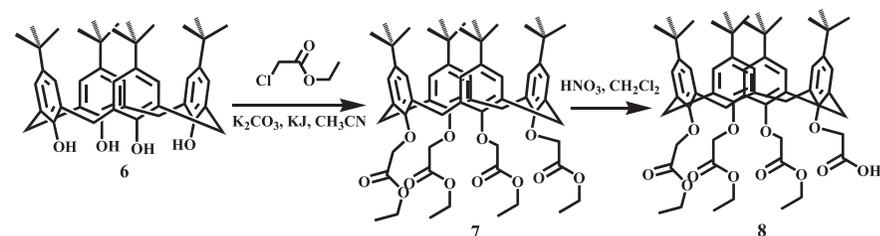
Остальные комплексы каликсаренов (2–4) также были выделены переосаждением из хлороформа гексаном, но они оказались очень чувствительны к влаге, снять их ЯМР-спектры не удалось. При добавлении воды комплекс каликсарен-нитрозный газ распадается, в то время как нитрозокаликсарен **5** устойчив не только к влаге, но и хранению.

#### Изучение сенсорных свойств каликс[4]арена по отношению к нитрозным газам в твердом виде

Данные предыдущих исследований явились предпосылкой для синтеза полимерных сенсоров на  $\text{NO}_x$ -газы на основе каликсаренов. Для этого нам необходимо было синтезировать каликсарен, содержащий терминальную кратную связь, и провести сополимеризацию. Основным соединением для наших исследований является моноокислота **8**. Это объясняется тем, что в дальнейшем кислотная функция будет модифицирована в мономерную для последующей сополимеризации. Основное преимущество такой иммобилизации каликсарена состоит в том, что с полимерным фрагментом связывается только одна ароматическая единица каликсарена из четырех. Таким образом, комплексообразующие свойства каликсарена максимально сохраняются.

На первом этапе исследований мы провели реакцию алкилирования исходного каликс[4]арена этиловым эфиром хлоруксусной кислоты. Реакция идет при длительном кипячении в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и йодида калия (схема 2). Далее по методике мы провели кислотный гидролиз одной эфирной группы. Следует отметить, что в щелочных условиях омыление идет по всем четырем эфирным группам. В кислых же условиях, из-за того что протон деактивирует остальные сложноэфирные группы, гидролиз проходит только по одной группе.

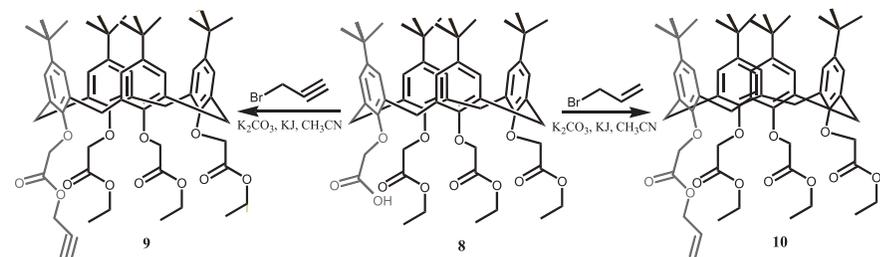
Схема 2



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  моноокислота **8** наблюдали сигнал, характерный для кислотного протона в 10.90 м.д., также зафиксировали изменение интегральной интенсивности сигналов эфирной группы. Сигналы мостиковых протонов также изменили свой вид: наблюдали два дублета рядом с химическими сдвигами 3.29 м.д. и 3.21 м.д. (КССВ 12.8) и два дублета в 4.37 м.д. и 4.87 м.д. (КССВ 15.6).

Нами была проведена реакция алкилирования кислоты **8** аллилбромидом и пропаргилбромидом. Алкилирование вели аналогично алкилированию исходного каликсарена. В результате выделены индивидуальные соединения **9** и **10** с выходами 48 и 69% соответственно (схема 3).

Схема 3



Далее мы провели эксперимент с нитрозными газами. Поток  $\text{NO}/\text{N}_2\text{O}_4$  был пропущен через стеклянные трубки, наполненные каликсаренами **9** и **10** (рис. 8). Вещества в обеих трубках тотчас приобрели темно-синий и темно-зеленый цвет, что свидетельствует об образовании комплекса с ионом  $\text{NO}^+$ . Через несколько минут продувания воздухом или промывания водой комплекс разрушался, а при повторном продувании вещество вновь окрашивалось.

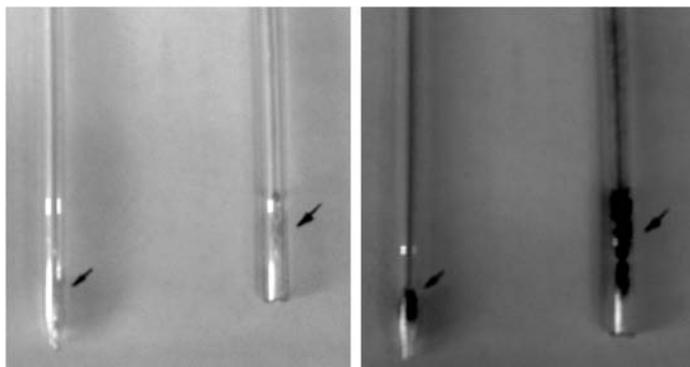


Рис. 8. Эксперимент с нитрозными газами

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов каликсарена с  $\text{NO}_x$ -газами труден для распознавания: на нем видны сигналы молекул каликсарена, образовавшегося и не образовавшегося комплексов.

Важно для распознавания тот факт, что взаимодействие каликсарен- $\text{NO}_2$  является обратимым, дает быстрое и эффективное изменение цвета и является уникальным и специфичным только для  $\text{NO}_x$ -газов. Это должно гарантировать детектирование даже в присутствии таких газов, как  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{SO}_x$  и  $\text{NH}_3$ . В самом деле, каликсарены являются хемоселективными  $\text{NO}_x$ -газов и никакие из вышеуказанных газов не претерпевают подобное взаимодействие с каликсами. Чистый  $\text{NO}$ -газ также не реагирует в каликсаренами. В работе по  $\text{NO}$ -распознаванию [5] Кохе и коллеги показали, что каликсарены сначала окисляются с образованием соответствующего катион-радикала до комплексообразования внутри полости каликсарена.

Таким образом, в ходе исследований нами показано, что каликсарены в конформации конус могут быть использованы в качестве визуальных сенсоров для  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$ -газа. Также было обнаружено, что каликсарен **1** способен взаимодействовать с нитрозными газами, давая нитрозокаликсарен **5**, в то время как каликсарен **3**, структура которого отличается от **1** отсутствием двух бутоксизаместителей по нижнему ободу, в аналогичную реакцию не вступает.

Каликсарены, взаимодействуя с  $\text{NO}_2/\text{N}_2\text{O}_4$  (или другими  $\text{NO}_x$ ) газами захватывают высокореакционный нитрозиний катион ( $\text{NO}^+$ ) в свою полость (размер молекулы  $\text{NO}$  соизмерим с размером полости каликсарена). Стабильный и яркоокрашенный комплекс нитрози-

ния формируется количественно. Предел обнаружения газа не менее  $10^{-6}$  М. Следует отметить наиболее важные моменты: 1) реакция между  $\text{NO}_x$  и каликсаренами приводит к капсулированию  $\text{NO}^+$ , 2) это взаимодействие является обратимым и протекает при очень малых концентрациях газа, 3) результат взаимодействия вызывает сильное изменение в окраске, 4) данное взаимодействие возможно контролировать электрохимическими методами, 5) взаимодействие очень специфично. Поэтому предложенный нами метод может быть использован в промышленности для улавливания  $\text{NO}_x$ -газов.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 10-03-00095, конкурса молодых ученых УрФУ.*

*В работе использовались результаты, полученные в лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calixarenes (Eds. Asfari Z., Bohmer V., Harrowfield J., Vicens J.). Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2001. 683 pp.
2. Calixarenes in the nanoworld (Eds. Vicens J., Harrowfield J.). Dordrecht: Springer, 2007. 396 pp.
3. Rathore R., Lindeman, S.V., Rao K.S.S., Sun D., Kochi J.K. Guest penetration deep within the cavity of calix[4]arene hosts: The tight binding of nitric oxide to distal (Cofacial) Aromatic Groups // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000. V. 39. N 12. P. 2123–2127.
4. Rosokha S.V., Rathore R., Kochi J.K. Novel arene receptors as nitric oxide (NO) Sensors // *Am. Chem. Soc.*, 2002. V. 124. P. 5620–5621.
5. Rathore R., Lindeman, S.V., Rao K.S.S., Sun D., Kochi J.K. Guest penetration deep within the cavity of calix[4]arene hosts: The tight binding of nitric oxide to distal (Cofacial) Aromatic Groups // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000. V. 39. N 12. P. 2123–2127.

В.А. Кузнецов, Ю.Г. Ятлук

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## КАТИОННАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ D,L-ЛАКТИДА В ПРИСУТСТВИИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ ИНИЦИАТОРОВ

Полимеры и сополимеры на основе циклических полиэфиров гликолида, лактида, парадоксанола и триметиленкарбоната обладают способностью полностью деструктурировать с образованием нетоксичных продуктов, которые могут быть усвоены многими микроорганизмами. В настоящее время наиболее массовыми синтетическими биоразлагаемыми пластиками являются полилактид и поликапролактон, их мировое производство превышает 500 тысяч т/год. Эти два разлагаемых пластика являются первыми претендентами на место полиэтиленовой упаковки. Формирование массового производства требует оптимизации условий и дешевых иницирующих систем полимеризации.

Исследовательские работы в этом направлении в большей степени связаны с оптимизацией и рационализацией производства, которое уже становится массовым.

Механизм полимеризации лактида представлен на рис. 1.

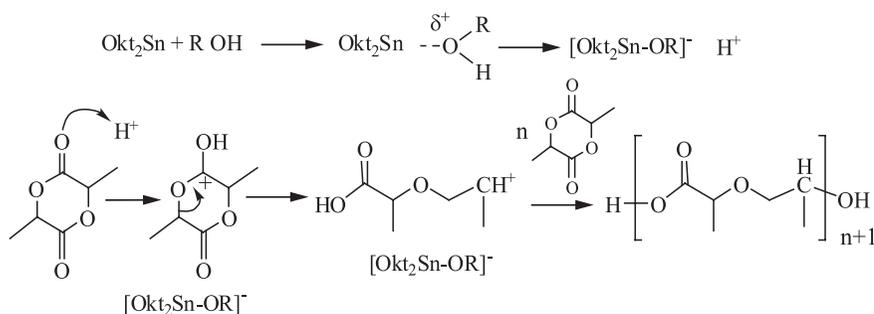


Рис. 1. Механизм катионной полимеризации лактида в присутствии октаноата олова (II) с использованием спирта в качестве соинициатора

При исследовании кинетики полимеризации D,L-лактида под действием катионных инициаторов было выявлено, что скорость на основном участке кинетической кривой не зависит от концентрации

инициатора (при варьировании последней в 10–20 раз) и мономера (при изменении его концентрации в ходе процесса), то есть процесс описывается эмпирическим уравнением, где  $k_{эф}$  – эффективная константа скорости полимеризации [1]:

$$-d[M] / dt = k_{эф}$$

Таким образом, решающее влияние на характеристики получаемого полимера оказывает природа инициатора и состав иницирующей системы.

В качестве инициаторов катионной поли- и/или сополимеризации лактидов и лактонов в литературе широко используют элементоорганические соединения. Так, в обзоре, посвященном поли-(п-диоксанону) и его сополимерам, указываются органометаллические соединения Ti, Zr, Sn, Cd, Al, Zn, Y, La и Yb [2].

Из соединений олова (II) и (IV) известно использование как непосредственно неорганических солей: хлориды и бромиды, так и органометаллических производных: соли с органическими кислотами – оксалат, октаноат для олова (II) и дибутилдикарбоксилатные производные для олова (IV), а также хелатные производные – ацетилацетонаты.

Из соединений алюминия известно использование триалкилалюминия, где углеводородным радикалом являются этил или изобутил, а также алкоксидов алюминия, например изопропилата алюминия [3]. В сравнении с оловоорганическими соединениями триалкилалюминий показывает более сильную активность в реакции полимеризации, однако на воздухе крайне неустойчив. С этими же проблемами связано использование соединений цинка или кадмия [4].

Известно использование алкоксидов или ацетилацетонатов титана или циркония [5]. Особых преимуществ для этих соединений не отмечается.

Алкоксиды Y, La, Nd, Sm, Yb в литературе известны, но их использование сопряжено с малой доступностью.

В недавно опубликованном китайском патенте используются пространственно затрудненные арилоксиды La, Nd, Y, Dy, Sm [6].

Наибольшее распространение в качестве иницирующей системы получила смесь 2-этилгексаноата (октаноата) олова (II) и додеканола.

В настоящей работе проведено сравнение органических соединений олова (II) и (IV) в качестве инициаторов полимеризации D,L-

лактида. Для этой цели синтезированы комплексы хлорида олова (II) с 1,4-диоксаном, с 1,2-диметоксиэтаном, а также 2,2-диметилбутанат дибутилолова, их строение подтверждено данными элементного анализа. Октаноат олова (II), а также соинициатор полимеризации – додеканол использовались в виде коммерческих продуктов фирмы Sigma-Aldrich чистотой 99.5%. Для сравнения с неорганическими инициаторами использованы хлориды олова (II) и (IV) квалификации «осч». Полимеризацию проводили в массе мономера при 200 °С в атмосфере азота, время реакции варьировали. Инициатор брали из расчета 0.0107 % моль, в качестве соинициатора использовали додециловый спирт из расчета 0.0076 % моль.

Конверсию и степень полимеризации D,L-лактида оценивали из данных спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , зарегистрированных в растворе DMSO  $d_6$ , в котором атомы водорода в метиновой группе мономера, полимера в цепи и полимера в конце цепи имеют разный химический сдвиг. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  для D,L-лактида,  $\delta$  м.д.: 5.44 к (1H, CH), 1.45 д (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  для полилактида,  $\delta$  м.д.: 5.18 к (1H, CH в цепи), 4.91 к (1H, CH в конце цепи), 1.40–1.50 д (3H,  $\text{CH}_3$  в цепи), 1.56 д (3H,  $\text{CH}_3$  в конце цепи).

Сравнение эффективности использованных инициаторов на основе Sn (II) и Sn (IV) представлены на рис. 2 и 3 соответственно.

Как видно из представленных данных (рис. 2), наиболее эффективным инициатором на основе Sn (II) оказался сольват хлорида олова (II) и 1,4-диоксана, для которого конверсия D,L-лактида в полилактид за 2 ч реакции составила 95%. Наиболее эффективным инициатором на основе Sn (IV) оказался пентагидрат хлорида олова (IV), для которого конверсия лактида в полилактид за 2 ч реакции составила 89%. Таким образом, в целом наиболее эффективен инициатор  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ . Другие данные представлены на рис. 3–5.

Молекулярная масса полученного полилактида зависит от вида инициатора, что и представлено в табл. 1. Экстремальный вид зависимостей степеней полимеризации объясняется тем, что  $\text{Sn}^{2+}$  является катализатором реакции деполимеризации в той же мере, как и реакции полимеризации, однако каждый катализатор по-разному устойчив в реакционной среде, что приводит к расширению молекулярно-массового распределения.

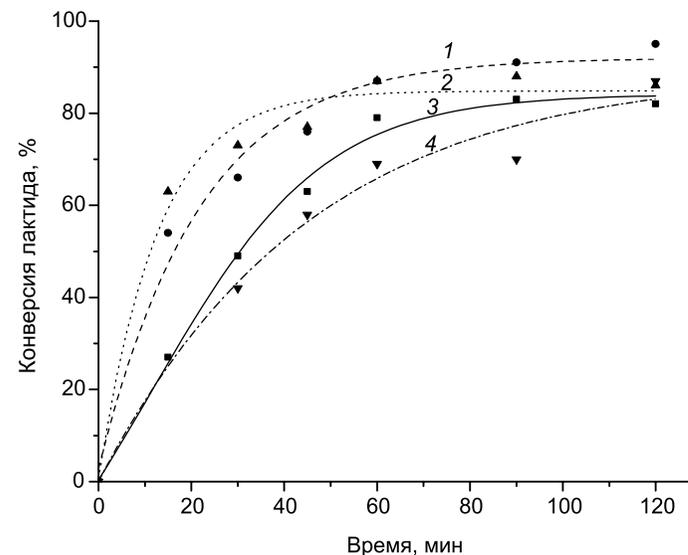


Рис. 2. Кинетические кривые полимеризации D,L-лактида с разными инициаторами на основе Sn(II) (расплав, 200 °С): 1 –  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ ; 2 –  $\text{Sn}(\text{OOCCH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$ ; 3 –  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; 4 –  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$

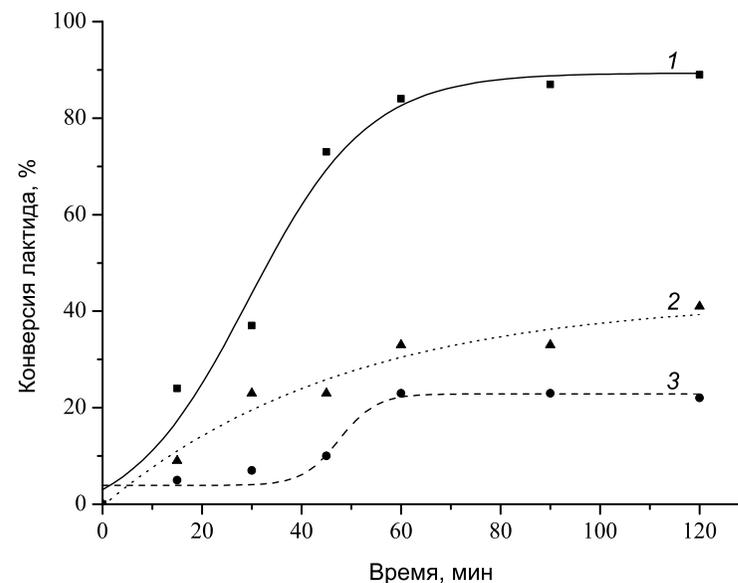


Рис. 3. Кинетические кривые полимеризации D,L-лактида с разными инициаторами на основе Sn(IV): 1 –  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 2 –  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{OOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , 3 –  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2)_2$

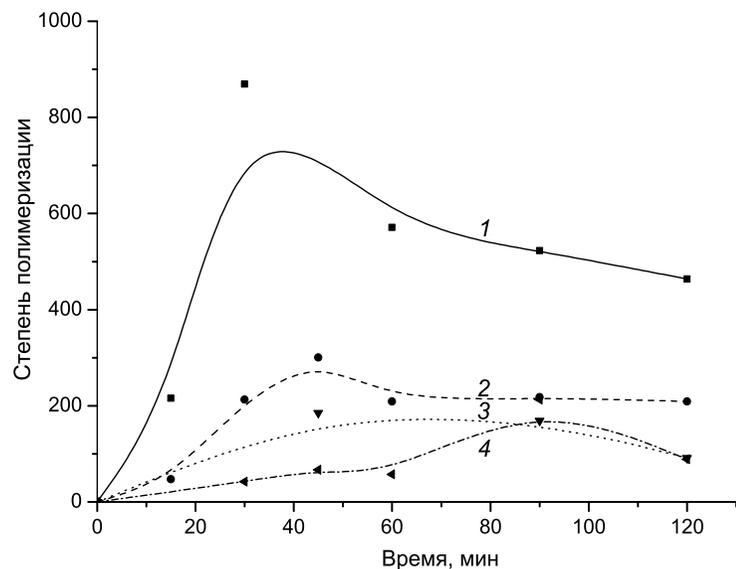


Рис. 4. Зависимость степени полимеризации полилактида от времени реакции для разных инициаторов на основе Sn(II): 1 –  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ , 2 –  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 3 –  $\text{Sn}(\text{OOCCH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$ , 4 –  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$

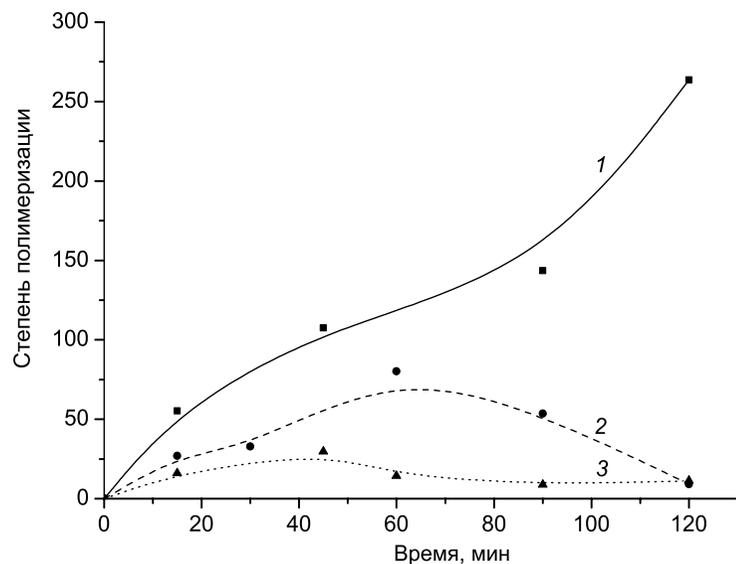


Рис. 5. Зависимость степени полимеризации полилактида от времени реакции для разных инициаторов на основе Sn(IV): 1 –  $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ; 2 –  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2)_2$ ; 3 –  $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{OOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$

Таблица 1

Молекулярная масса образцов полилактида, полученных при использовании различных инициаторов при времени полимеризации 120 мин

Инициатор	Конверсия, %	ММ, Да
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	82	15000
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	95	33354
$\text{Sn}(\text{OOCCH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3)_2$	86	6570
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$	87	6388
$\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	89	19000
$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2)_2$	22	666
$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{OOC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	41	824

Таким образом, наибольшая степень полимеризации достигается для того же катализатора –  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ .

Было проведено сравнение термической устойчивости использованных катализаторов (табл. 2).

Таблица 2

Термическая устойчивость комплексов хлорида олова (II) и (IV)

Комплекс	$T_{\text{разл.}}, ^\circ\text{C}$
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	317
$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	400
$\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	160
$\text{SnCl}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$	150

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что наиболее устойчивыми являются дигидрат хлорида олова (II) и комплекс с 1,4-диоксаном. Комплексы четырехвалентного олова менее устойчивы и разрушаются при температурах ниже температуры проведения полимеризации, что очевидно и объясняет их относительно низкую эффективность в качестве инициаторов.

Таким образом, в работе показано, что использование комплекса хлорида олова (II) с 1,4-диоксаном в качестве инициатора полимеризации лактида обеспечивает более высокую конверсию мономера и молекулярную массу полимера по сравнению с широко распространенным октаноатом олова (II) при близких скоростях реакций. Несомненным достоинством предложенного инициатора также является возможность его легкого синтеза на основе доступного отечественного сырья.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Уральского отделения РАН (проект П-3-ИП-286).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барская И.Г., Людвиг Е.Б., Шифрина Р.Р., Изюмников А.Л. Катионная полимеризация dl-лактида // Высокомолек. соед. А., 1983. Т. 25А. № 6. С. 1283–1288.
2. Yang K.-K., Wang X.-L., Wang Y.-Z. Poly(p-dioxanone) and its copolymers // J. Macromol. Sci., 2002. V. C42. N. 3. P. 373–398.
3. Пат. 3063967 США, кл. C08G63/664. // 1962.
4. Пат. 3063968 США, кл. C08G63/664. // 1962.
5. Пат. 4052988 США, кл. A61L17/00. // 1977.
6. Пат. 101186686 Кит., кл. C08G63/08. // 2008.
7. Siedler M., Kitchin S.J., Harris K.D. M., Lagoa A.L. C., Diogo H.P., Minas da Piedade M.E., Epple M. Porous poly(D,L-lactide) and poly(D,L-lactide-co-glycolide) produced by thermal salt elimination from halogenocarboxylates // J. Chem. Soc. Dalton Trans., 2001. P. 3140–3148.
8. Gilding D.K., Reed A.M. Biodegradable polymers for use in surgery – polyglycolic/ poly(acetic acid) homo- and copolymers:1 // Polymer, 1979. V. 20. P. 1459–1464.

*Красильникова М.А.<sup>а</sup>, Балакин В.М.<sup>б</sup>, Стародубцев А.В.<sup>б</sup>*

<sup>а</sup> Уральский институт ГПС МЧС России

620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 22

<sup>б</sup> Уральский государственный лесотехнический университет  
620100, Россия, г. Екатеринбург, Сибирский тракт, 35, лит. А

### ОГНЕЗАЩИТНЫЕ СОСТАВЫ ДЛЯ ДРЕВЕСИНЫ НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ АМИНОЛИЗА ПЭТФ

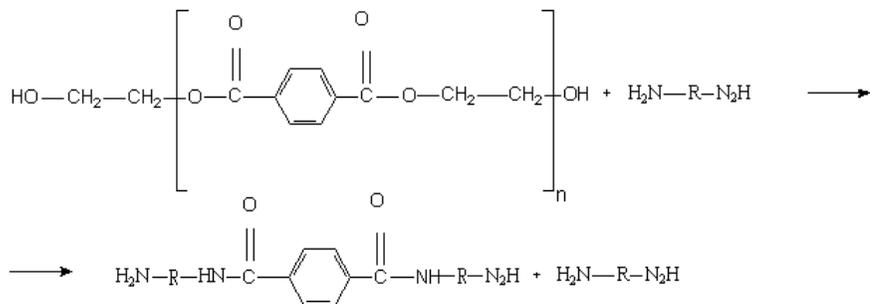
Все органические вещества и материалы, природные и синтетические, в определенных условиях проявляют способность к воспламенению и горению. Древесина является важнейшим строительным материалом и её существенным недостатком является горючесть [1].

В данной работе рассмотрено получение огнезащитных составов (ОЗС) для древесины из продуктов аминнолиза полиэтилентерефталата (ПЭТФ) алифатическими ди- и полиаминами путем их фосфорилирования по реакции Кабачника – Филдса [2]. В качестве алифатических аминов использованы этилендиамин (ЭДА), гексаметилендиамин (ГМДА), полиэтиленполиамин (ПЭПА). В качестве ПЭТФ использовались отходы производства ЗАО «Ада-Уралпласт», г. Екатеринбург. Молекулярная масса ПЭТФ, определённая вискозиметрическим методом [3], составила 82000 единиц.

Аминнолиз ПЭТФ проводили при соотношении ПЭТФ:амин 1:2 в диапазоне температур 90–160 °С в течение 2–5 ч. Продукты аминнолиза полиэтилентерефталата полиэтиленполиамином (ПЭТФ-ПЭПА) представляют собой вязкую однородную жидкость светло-коричневого цвета, а продукты аминнолиза полиэтилентерефталата-этилендиамином (ПЭТФ-ЭДА) и гексаметилендиамином (ПЭТФ-ГМДА) представляют собой однородный вязкий расплав светло-желтого цвета затвердевающий при охлаждении, состоящий из смеси диамида терефталевой кислоты (ТФК) и не прореагировавшего амина (схема 1).

Степень деструкции ПЭТФ диаминами оценивали по изменению аминного числа (этилендиамин, гексаметилендиамин) (рис. 1). Аминное число в случае с ГМДА изменяется от 120 до 35 мг/г, а с ЭДА – от 90 до 35 мг/г.

Схема 1



где H<sub>2</sub>N-R-N<sub>2</sub>H: 1. H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>H- ЭДА; 2. H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-N<sub>2</sub>H- ГМДА; 3. H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH)<sub>n</sub>-H- ПЭПА.

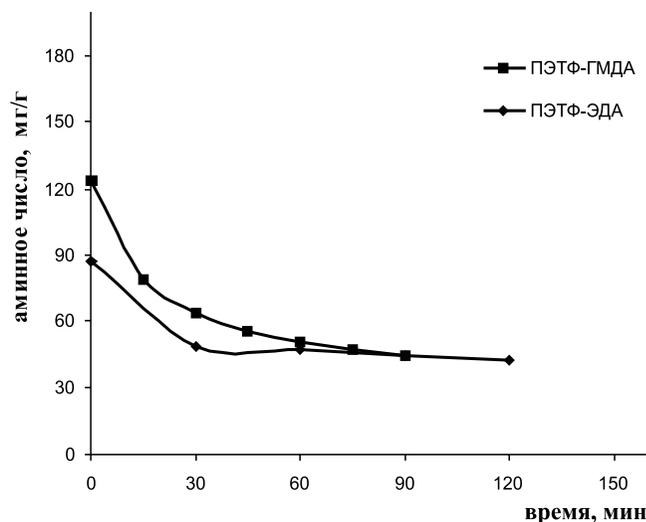


Рис. 1. Зависимость аминного числа от продолжительности аминоллиза полиэтилентерефталата с гексаметилендиамином этилендиамином в соотношении 1 : 2 по массе

Полученные продукты аминоллиза ПЭТФ с ЭДА и ГМДА промывали соляной кислотой (17.5%) от непрореагировавшего амина, а затем дистиллированной водой до нейтральной реакции и высушивали при 90 °С до постоянной массы. Полученный осадок был проанализирован методом элементного анализа (табл. 1) и ИК-спектроскопии в диапазоне от 500 до 3000 см<sup>-1</sup> (рис. 2).

Таблица 1

Данные элементного анализа продукта аминоллиза ПЭТФ-ЭДА (%)

Элемент	Определено	Вычислено для продукта
C	56.75; 56.33	57.88
H	6.03; 5.89	6.10
N	17.06; 17.16	16.03

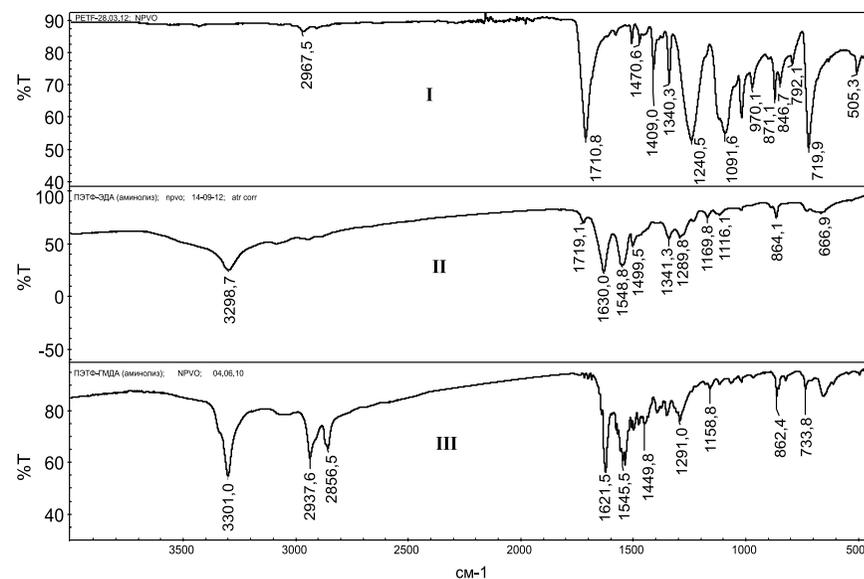


Рис. 2. ИК-спектр ПЭТФ (I) и продуктов аминоллиза ПЭТФ:ЭДА 1:2 (II), ПЭТФ: ГМДА 1:2 (III)

Анализируя ИК-спектры исходного ПЭТФ (I) и осадков выделенных из продуктов взаимодействия ПЭТФ-ЭДА (II) и ПЭТФ-ГМДА (III) можно отметить, что в ИК-спектре исходного ПЭТФ наблюдается полоса поглощения в области 1708 см<sup>-1</sup>, характерная для валентных колебаний сложноэфирной группы, а продуктах аминоллиза она отсутствует. В то же время в осадках, выделенных из продуктов аминоллиза, обнаружены полосы поглощения в области 1627, 1548, 1499 см<sup>-1</sup>, характеризующие наличие вторичных амидных групп. Также обнаружены полосы поглощения в области 3295, 1339, 1287 см<sup>-1</sup>, которые

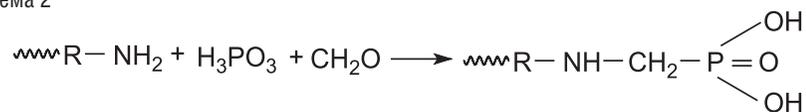
соответствуют валентным и деформационным колебаниям первичных алифатических аминогрупп [3].

Данные элементного анализа осадка, выделенного из продукта аминотриазолиза ПЭТФ-ЭДА, соответствуют теоретически рассчитанному для диамида ТФК и этилендиамин (табл. 1).

Таким образом, на основе данных ИК-спектроскопии и элементного анализа осадков, выделенных из продуктов аминотриазолиза ПЭТФ этилендиамином и гексаметилендиамином, можно сделать вывод, что при аминотриазолизе идет полная деструкция ПЭТФ, приводящая к образованию соответствующих диамидов ТФК.

Продукты аминотриазолиза ПЭТФ и аминов, представляющие смесь диамидов ТФК и непрореагировавших аминов, были использованы для получения фосфорсодержащих огнезащитных составов (ОЗС). Продукты аминотриазолиза подвергались обработке формальдегидом, соляной и фосфористыми кислотами при температуре 90 °С в течение 2 ч. В этих условиях происходило образование производных диамидов ТФК и избытка диаминов содержащих группировки α-аминометиленфосфоновых кислот [2] (схема 2).

Схема 2



Полученные водные растворы α-аминометиленфосфоновых кислот были нейтрализованы водным раствором аммиака до значения pH = 7.

Из литературы известно, что аммонийные соли α-метиленфосфоновых кислот являются эффективными замедлителями горения древесины [4–7].

Для первичной оценки огнезащитной эффективности полученных ОЗС были проведены испытания методом «огневой трубы», описанным в ГОСТ 17088-71 [8]. Определялась потеря массы образцов сосны размерами 100×35×5 мм в зависимости от расхода огнезащитного покрытия. Результаты испытаний и характеристика составов приведены на рис. 3 и в табл. 2 соответственно.

Как видно из рис. 3, данные составы обладают огнезащитными свойствами и при расходе от 94 до 125 г/м<sup>2</sup> потеря массы древесины составляет менее 20%.

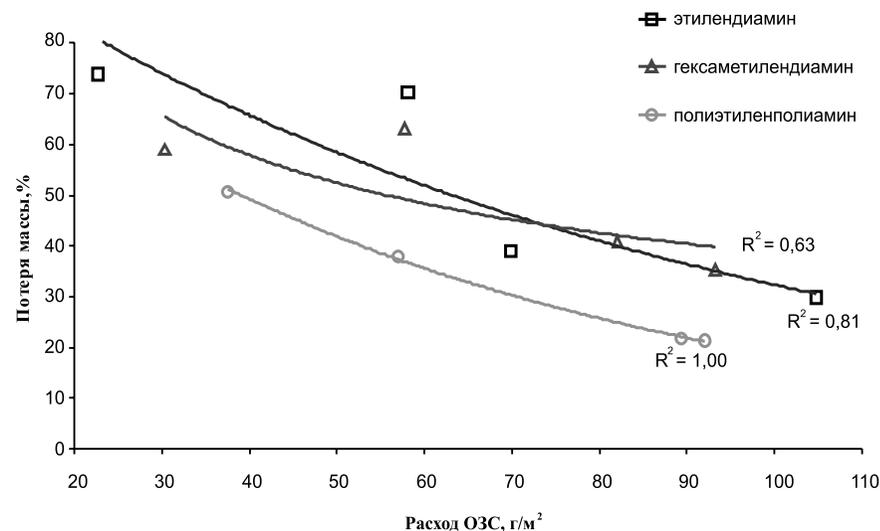


Рис. 3. Зависимость потери массы образцов древесины от расхода ОЗС на установке «огневая труба»

Таблица 2

Физические свойства огнезащитных составов

Огнезащитный состав	ПЭТФ-ЭДА	ПЭТФ-ПЭПА	ПЭТФ-ГМДА
Внешний вид	Жидкость светло-желтого цвета	Жидкость коричневого цвета	Жидкость светло-желтого цвета
Массовая доля сухого остатка, %	46.8	58.3	40.6
Плотность, г/м <sup>3</sup>	1.129	1.33	1.098
Условная вязкость, с	11	12	10
pH	7	7	7

Для определения группы огнезащитной эффективности полученных ОЗС применялся метод, описанный в ГОСТ 16363-98 [8], с использованием установки ОТМ (огневая труба модифицированная) на образцах древесины сосны размерами 150×60×30 мм. Результаты испытаний приведены на рис. 4.

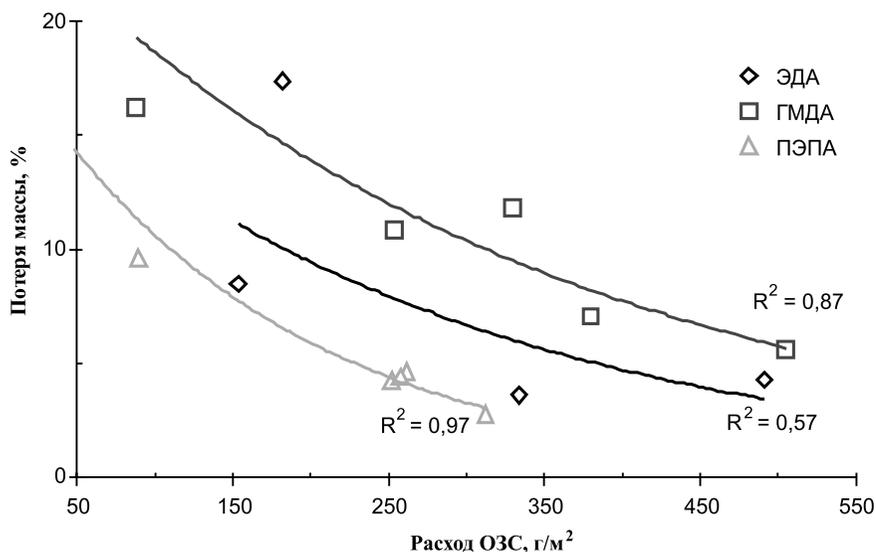


Рис. 4. Зависимость потери массы образца от расхода ОЗС

Из рис. 4 видно, что все полученные ОЗС обладают высокой эффективностью. ОЗС на основе ПЭПА имеет наибольшую огнезащитную эффективность: при расходе 150 г/м<sup>2</sup> потеря массы составляет менее 10%. Соответственно этот огнезащитный состав можно отнести ко 2-й группе огнезащитной эффективности.

Таким образом, изучена реакция аминолита ПЭТФ алифатическими аминами. На основе продуктов аминолита получены фосфорсодержащие ОЗС, обладающие высокой огнезащитной эффективностью для древесины. В дальнейшем планируется проведение испытаний полученных огнезащитных составов согласно СП 2.13130.2009 «Система противопожарной защиты. Обеспечение огнестойкости объектов защиты».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Асеева Р.М., Серков Б.Б., Сивенков А.Б.* Горение древесины и ее пожароопасные свойства. М: Академия государственной противопожарной службы, 2010. 262 с.
2. *Черкасов Р.А., Галкин В.И.* Реакция Кабачника – Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма // *Успехи химии.* 1998. Т. 67. № 10. С. 940–968.
3. Методы определения молекулярных весов и полидисперсности высокомолекулярных соединений (под ред. Рафикова С.Р., Павлова С.А., Твердохлебова И.И.). М.: АН СССР, 1963. 337 с.
4. *Браун Д., Флорид А., Сейнзбери М.* Спектроскопия органических веществ. М.: Мир 1992. 300с.
5. *Красильникова М.А., Стародубцев А.В., Дворовой А.В., Киселева А.П., Балакин В.М.* Химические методы утилизации полиэтилентерефталата // *Проблемы теоретической и экспериментальной химии. Тезисы докладов XX Российской молодежной научной конференции, посвященной 90-летию Уральского государственного университета им. А.М. Горького, Екатеринбург, 20–24 апреля 2010 г.* С. 410–411
6. *Балакин В.М., Таланкин В.С., Литвиницы Ю.И. и др.* Исследование аминотилефосфонатов в качестве антипиренов для древесных плит // *Технология древесных плит и пластика. Межвузовский сборник.* Свердловск: УПИ, 1983. С. 76–79.
7. *Балакин В.М., Таланкин В.С., Литвиницы Ю.И. и др.* Возможность использования алкиламинотилефосфонатов в качестве антипиренов для древесных плит // *Технология древесных плит и пластика. Межвузовский сборник.* Свердловск: УПИ, 1985. С. 75–79.
8. ГОСТ 17088-71. Пластмассы, метод определения горючести.
9. ГОСТ 16363-98. Средства огнезащитные для древесины. Метод определения огнезащитных свойств.

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Р.К. Новикова, Е.Б. Горбунов, П.А. Слепухин, Г.Л. Русинов

ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

## РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ $\sigma^H$ -АДДУКТОВ АЗОЛОПИРИМИДИНОВ С *C*-, *O*- И *S*-НУКЛЕОФИЛАМИ

Реакции  $S_N^H$  и родственные им процессы являются важными способами модификации структуры  $\pi$ -электронодефицитных ароматических систем и традиционно привлекают пристальное внимание исследователей [1, 2]. Ключевыми интермедиатами в реакциях  $S_N^H$  являются  $\sigma^H$ -аддукты, устойчивость которых меняется в широких пределах, кроме того,  $\sigma^H$ -аддукты проявляют широкий набор свойств: таутомерные превращения, протолитический распад, отщепление анионно-стабилизированных групп, взаимодействие с электрофилами и реакции ароматизации.

Цель нашей работы – исследование молекулярной и кристаллической структуры и связи структура-свойства  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов с *C*-, *O*- и *S*-нуклеофилами на основе данных рентгеноструктурного анализа.

Синтез исследуемых объектов проводился по схемам 1 и 2.

Среди  $\sigma^H$ -аддуктов с *O*-нуклеофилами были получены калиевые соли и *N*-алкильные производные с хорошими выходами (65–86%). В качестве *C*-нуклеофилов были использованы ангидрооснования – производные *N*-алкил-2-метилхинолина и нитроалканы.

Все  $\sigma^H$ -аддукты с производными *N*-алкил-2-метилхинолина были выделены в цвиттер-ионной форме (выход 96–97%), тем не менее известно, что они могут существовать и в *NH*-форме, а при нагревании

Схема 1

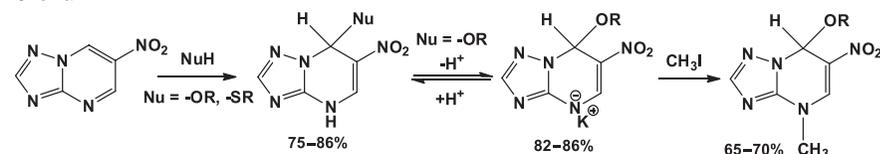
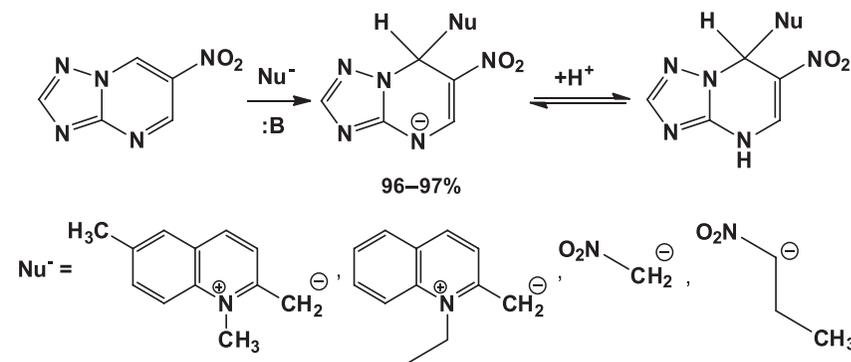


Схема 2



в растворах дают продукты раскрытия азолопиримидиновой системы [3]. Для большинства синтезированных соединений были подобраны оптимальные условия кристаллизации с целью получения пригодных для рентгеноструктурного анализа кристаллов.

Для анализа молекулярной геометрии объектов прежде всего использовались следующие параметры: длины связей, мера отклонения  $sp^3$ -гибридного атома от плоскости молекулы ( $d$ ), а также степень искажения гетероцикла по направлению  $sp^3$ -гибридный атом углерода – атом азота пиримидинового фрагмента ( $X$ ) (схема 3).

Из всех исследованных соединений наиболее структурно простыми являются нейтральные *O*-аддукты (табл. 1).

Схема 3

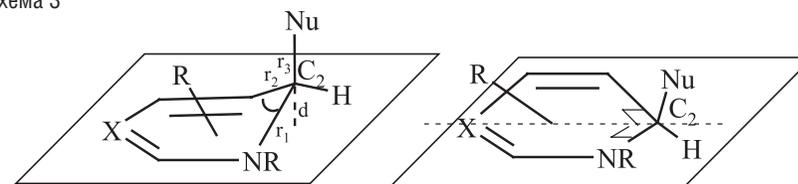
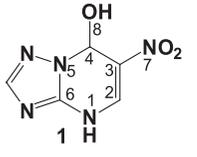
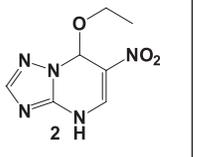
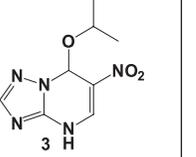


Таблица 1

 Некоторые геометрические параметры нейтральных  $\sigma^H$ -аддуктов с *O*-нуклеофилами

Параметры			
<b>Длины связей пиримидинового фрагмента, Å</b>			
<i>O</i> (8)- <i>C</i> (4)	1.390(2)	1.397(2)	1.385(3)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)	1.493(2)	1.487(3)	1.488(4)
<i>C</i> (3)- <i>N</i> (7)	1.434(2)	1.427(2)	1.412(3)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	1.333(3)	1.343(2)	1.367(4)
<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)	1.360(2)	1.340(2)	1.335(3)
<b>Двугранные углы между плоскостями, град; <i>d</i>, Å</b>			
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 3- <i>C</i> 4- <i>N</i> 5	11.99	15.89	16.71
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 6- <i>N</i> 1- <i>C</i> 2	3.55	4.86	5.07
<i>d</i>	0.187	0.247	0.259

Анализ данных рентгеноструктурного эксперимента этих соединений свидетельствует о том, что значительных изменений в длинах связей объектов в зависимости от характера *O*-нуклеофила не происходит. С увеличением объема заместителя увеличивается степень искажения пиримидинового фрагмента:  $sp^3$ -гибридный атом углерода все сильнее выходит из плоскости молекулы, складчатость пиримидинового фрагмента также увеличивается. Следует отметить, что кристаллическая упаковка соединения **1** характеризуется аномально высокой плотностью (1.722 г/см<sup>3</sup>), что обеспечивается, в частности, сильными межмолекулярными водородными связями (характеристики некоторых из них представлены в табл. 2, рис. 1) и укороченными контактами. Плотность кристаллической упаковки для других членов ряда также велика (для соединений **2** и **3** 1.553 г/см<sup>3</sup> и 1.425 г/см<sup>3</sup>

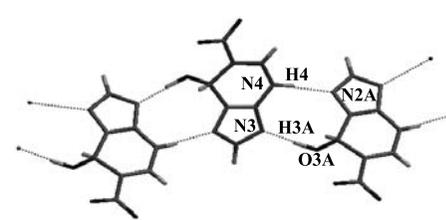
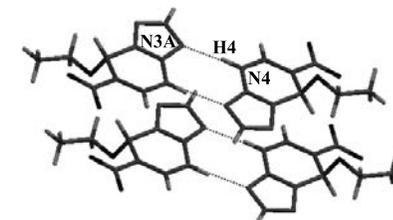

 Рис. 1. Фрагмент *H*-связанного слоя соединения **1**

 Рис. 2. Водородные связи в кристаллической упаковке соединения **2**

Таблица 2

 Параметры некоторых водородных связей соединения **1**

Связь <i>D-H...A</i>	Расстояние, Å			Угол <i>D-H...A</i> , град
	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D..A</i>	
<i>N</i> (4)- <i>H</i> (4)... <i>N</i> (2 <i>A</i> ) <sup>a</sup>	0.890	2.040	2.915	168.5
<i>O</i> (3)- <i>H</i> (3 <i>A</i> )... <i>N</i> 3 <sup>a</sup>	1.070	1.713	2.774	173.2

Симметрические преобразования атомов: <sup>a</sup> -1/2+x, y, 1,5-z

Таблица 3

 Параметры водородной связи соединения **2**

Связь <i>D-H...A</i>	Расстояние, Å			Угол <i>D-H...A</i> , град
	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D..A</i>	
<i>N</i> (4)- <i>H</i> (4)... <i>N</i> (3 <i>A</i> ) <sup>a</sup>	0.910	1.918	2.815	168.1

Симметрические преобразования атомов: <sup>a</sup> -x, 2-y, -z

соответственно). Для большинства изученных 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов характерными являются водородные связи димерного типа между атомами азота азольного и азинового фрагментов (рис. 2, табл. 3). В кристаллической упаковке соединения **1** реализуется иной контакт: атом азота азольного образует водородную связь с атомом кислорода остатка нуклеофила (рис. 1). Следует отметить, что для всех *O*-аддуктов характерным является то, что атомы кислорода заместителей при  $sp^3$ -гибридном атоме углерода склонны к образованию укороченных контактов и водородных связей.

В кристаллическом состоянии при комнатной температуре данные  $\sigma^H$ -аддукты стабильны, в растворах же наблюдается их диссоциация с образованием исходного 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидина (по данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ). При попытке измерить температуру плавления данных объектов также наблюдается их диссоциация с образованием исходного соединения. В масс-спектрометрических исследованиях не наблюдается пика  $\sigma^H$ -аддукта, максимальный пик соответствует исходному 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидину. По-видимому, устойчивость данных объектов в кристаллическом состоянии при комнатной температуре объясняется наличием большого количества стабилизирующих межмолекулярных водородных связей и укороченных контактов.

*N*-алкилированные продукты соединения **1–3** отличаются гораздо большей устойчивостью. В геометрии соединения **4** серьезных изменений в сравнении с неалкилированными  $\sigma^H$ -аддуктами не наблюда-

Таблица 4

 Некоторые геометрические параметры  $\sigma^H$ -аддуктов с *O*-нуклеофилами

Параметры				
<b>Длины связей пиримидинового фрагмента, Å</b>				
<i>O</i> (8)- <i>C</i> (4)	1.390(2)	1.402(2)	1.420(7)	1.414(2)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)	1.493(2)	1.495(2)	1.485(7)	1.491(2)
<i>C</i> (3)- <i>N</i> (7)	1.434(2)	1.427(2)	1.366(6)	1.381(2)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	1.333(3)	1.348(2)	1.384(8)	1.383(2)
<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)	1.360(2)	1.347(2)	1.299(6)	1.318(2)
<b>Двугранные углы между плоскостями, град; <i>d</i>, Å</b>				
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 3- <i>C</i> 4- <i>N</i> 5	11.99	13.49	11.96	11.78
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 6- <i>N</i> 1- <i>C</i> 2	3.55	2.12	2.31	1.19
<i>d</i>	0.187	0.212	0.185	0.184

ется, но искажение пиримидинового фрагмента происходит больше по  $sp^3$ -гибридному атому углерода, нежели по направлению  $sp^3$ -гибридный атом *C* – атом *N*-пиримидинового фрагмента, что может быть связано с особенностями упаковки.

Также большей устойчивостью отличаются анионные формы *O*-аддуктов. Анализ геометрии этих соединений (**5** и **6** в табл. 4) свидетельствует о существенном перераспределении электронной плотности по фрагменту *N*(1)-*C*(2)-*C*(3)-*N*(7) с изменением длины соответствующих связей. В кристаллической упаковке соединений **5** и **6** атом *N*4 дигидропиримидинового фрагмента склонен к образованию водородной связи с *OH*-группой, а не с атомом калия (рис. 3, табл. 5).

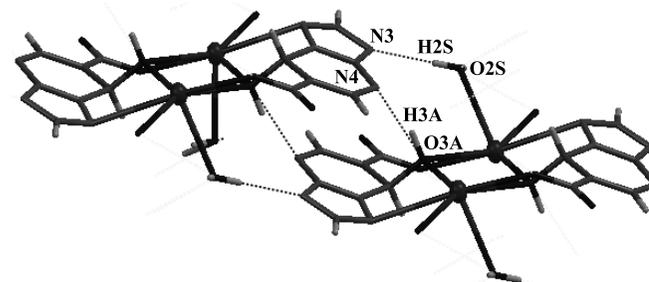

 Рис. 3. Водородные связи в кристаллической упаковке соединения **5**

Таблица 5

 Параметры некоторых водородных связей соединения **5**

Связь <i>D</i> - <i>H</i> .. <i>A</i>	Расстояние, Å			Угол <i>D</i> - <i>H</i> .. <i>A</i> , град
	<i>D</i> - <i>H</i>	<i>H</i> .. <i>A</i>	<i>D</i> .. <i>A</i>	
<i>N</i> (3)- <i>H</i> (2 <i>S</i> ).. <i>O</i> (2 <i>S</i> ) <sup>a</sup>	0.780	2.095	2.868	171.2
<i>N</i> (4)- <i>H</i> (3 <i>A</i> ).. <i>O</i> (3 <i>A</i> ) <sup>b</sup>	0.921	1.886	2.782	163.6

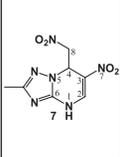
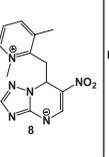
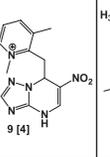
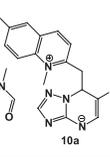
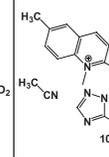
Симметрические преобразования атомов: <sup>a</sup> 1-*x*, 1-*y*, 3-*z*; 1-*x*, 1-*y*, 4-*z*  
<sup>b</sup> 1-*x*, 1-*y*, 3-*z*; *x*, *y*, 1+*z*

Таким образом, полученные данные указывают на то, что нейтральные и анионные формы  $\sigma^H$ -аддуктов довольно резко отличаются по геометрии и, следовательно, электронному строению и их следует рассматривать отдельно друг от друга. Поэтому цвиттер-ионы,

полученные нами в ходе реакций 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов с *C*-нуклеофилами, по геометрическим параметрам сопоставлялись с анионными  $\sigma^H$ -аддуктами (табл. 6). Для данных объектов также наблюдается перераспределение электронной плотности по фрагменту *N*(1)-*C*(2)-*C*(3)-*N*(7). На примере соединения **10** (а и б) показано, что геометрия  $\sigma^H$ -аддуктов сильно не изменяется в зависимости от кристаллизации из различных растворителей (DMF, CH<sub>3</sub>CN).

Таблица 6

 Некоторые геометрические параметры  $\sigma^H$ -аддуктов с *C*-нуклеофилами

Параметры					
<b>Длины связей пиримидинового фрагмента, Å</b>					
<i>C</i> (8)- <i>C</i> (4)	1.527(2)	1.537(5)	1.593	1.548(3)	1.546(3)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)	1.505(2)	1.509(5)	1.521	1.499(2)	1.493(3)
<i>C</i> (3)- <i>N</i> (7)	1.420(2)	1.376(5)	1.415	1.369(2)	1.370(2)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	1.362(2)	1.388(6)	1.374	1.399(3)	1.391(3)
<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)	1.341(2)	1.309(5)	1.415	1.303(3)	1.307(3)
<b>Двугранные углы между плоскостями, град; <i>d</i>, Å</b>					
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 3- <i>C</i> 4- <i>N</i> 5	11.44	14.44	2.73	3.89	5.31
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 6- <i>N</i> 1- <i>C</i> 2	4.80	4.22	2.23	0.19	0.05
<i>d</i>	0.179	0.228	0.043	0.061	0.083

Известно, что цвиттер-ионные *S*-аддукты и их *NH*-формы в растворе способны к обратимому раскрытию цикла по связи *C*<sub>sp<sup>3</sup></sub>-*N* (схема 4). Попытки выделить открытоцепную таутомерную форму данных  $\sigma^H$ -аддуктов приводили к кристаллизации продукта в циклической форме.

Схема 4

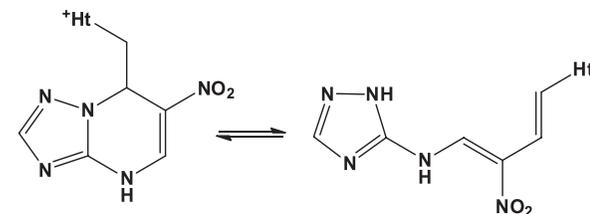
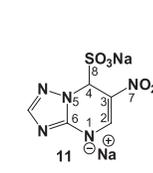
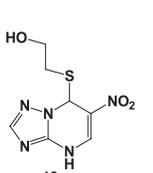
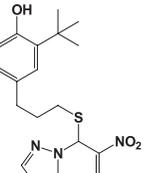


Таблица 7

 Некоторые геометрические параметры  $\sigma^H$ -аддуктов с *S*-нуклеофилами

Параметры			
<b>Длины связей пиримидинового фрагмента, Å</b>			
<i>S</i> (8)- <i>C</i> (4)	1.851(2)	1.788(5)	1.826(7)
<i>C</i> (4)- <i>C</i> (3)	1.493(2)	1.494(8)	1.489(8)
<i>C</i> (3)- <i>N</i> (7)	1.364(2)	1.400(7)	1.404(8)
<i>C</i> (3)- <i>C</i> (2)	1.412(3)	1.365(7)	1.353(9)
<i>C</i> (2)- <i>N</i> (1)	1.307(2)	1.360(8)	1.360(8)
<b>Двугранные углы между плоскостями, град; <i>d</i>, Å</b>			
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 3- <i>C</i> 4- <i>N</i> 5	16.81	16.80	17.21
пл. <i>C</i> 2- <i>C</i> 3- <i>N</i> 5- <i>C</i> 6 пл. <i>C</i> 6- <i>N</i> 1- <i>C</i> 2	3.29	7.06	8.99
<i>d</i>	0.258	0.259	0.262

Таким образом, показано, что характер нуклеофила не вызывает значительных изменений в геометрии азолопиримидинового фрагмента  $\sigma^H$ -аддуктов. Полученные данные о структурах ряда  $\sigma^H$ -аддуктов 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов представляют собой хорошие предпосылки для более глубокого теоретического исследования природы данных объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chupakhin O.N., Charushin V.N., Henk Van der Plas.* Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. San Diego, New York: Academic Press, 1994. 376 pp.
2. *Борбулевиц О.Я.* Комплексы Мейзенгеймера ароматических нитросоединений: строение, конформационная динамика, распределение электронной плотности: Дис. ... канд. хим. наук. Ин-т элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН. М., 2001. 226 с.
3. *Плеханов П.В.* Превращения азоло[1,5-а]пиримидинов, вызванные атакой нуклеофила по незамещенному атому углерода: Дис. ... канд. хим. наук. Ин-т органического синтеза УрО РАН. Екатеринбург, 2005. 162 с.
4. *Русинов Г.Л., Плеханов П.В., Русинов В.Л., Чупахин О.Н., Александров Г.Г.* Синтез и кольчато-цепная таутомерия аддуктов 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов с метилгетероциклами // ЖОХ. 1998. Т. 34. Вып. 2. С. 290–297.
5. *Горбунов Е.Б.* Синтетический потенциал «восстановительных» ароматизаций  $\sigma^H$ -аддуктов нитропроизводных азолопиримидинов: Дис. ... канд. хим. наук. Ин-т органического синтеза УрО РАН. Екатеринбург, 2011. 145 с.

*И.Д. Юшина<sup>а</sup>, Б.В. Рудаков<sup>а</sup>, П.А. Слепухин<sup>б</sup>, Е.В. Барташевич<sup>а</sup>*

<sup>а</sup> ФБГОУ ВПО Южно-Уральский государственный университет (НИУ)  
454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 76

<sup>б</sup> ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН  
620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

### ЭЛЕКТРОННЫЕ И ТЕРМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИЛАММОНИЕВЫХ И УРОТРОПИНИЕВЫХ ПОЛИЙОДИДОВ

Объектами исследования были выбраны органические полийодиды на основе четвертичных аммониевых солей алкильного типа  $R_4N^+I_n^-$ , (где R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) и соединения из ряда замещенных уротропинов с различной стехиометрией аниона. Представители это-

го класса соединений являются эффективными межфазными катализаторами и ионными жидкостями [1].

Образцы исследуемых тетраалкиламмониевых монойодидов (табл. 1) были получены взаимодействием соответствующих третич-

Таблица 1

Термические свойства исследуемых соединений

№ образца	Название	T <sub>разл.</sub> , °C	Суммарная потеря массы, %	Наблюдаемые при термоллизе, m/z	Наблюдаемые при прямом вводе, m/z
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NI	300	–	–	42, 58, 86, 127, 142
2	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> NI	265	12.4	–	42, 58, 86, 101, 127, 156
3	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> NI	190	90.6	15, 30, 41, 42, 57, 127, 184	41, 57, 100, 142, 184
4	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> UrI	175	35.7	15, 30, 39, 41, 42, 127	42, 58, 86, 101, 127, 128, 156, 254
5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> UrI	150	52.5	15, 30, 39, 41, 42, 127, 142	42, 58, 58, 72, 127, 128
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>3</sub>	160	62.1	15, 42, 127, 142	42, 58, 127, 142
7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>5</sub>	130	92.5	15, 42, 127, 142	41, 57, 100, 127, 142, 184, 254
8	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>3</sub>	220	60.2	29, 42, 127, 156	42, 58, 85, 101, 127, 140, 156
9	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>n</sub> *xI <sub>2</sub>	120	90.7	29, 42, 127, 156	–
10	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>3</sub>	230	81.2	15, 29, 30, 41, 42, 57, 127, 142, 156, 184	42, 58, 84, 100, 127, 128, 142, 184, 254
11	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> NI <sub>n</sub> *xI <sub>2</sub>	130	88.5	15, 29, 30, 39, 41, 42, 57, 127, 142, 156, 184	н/о
12	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> UrI <sub>3</sub>	220	63.5	15, 30, 39, 41, 42, 127	42, 58, 72, 86, 94, 112, 127, 128, 140, 254
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> UrI <sub>3</sub>	220	63.3	15, 30, 39, 41, 42, 127, 142	42, 58, 85, 127, 128, 142, 254

ных аминов и алкилгалогенидов в хлороформе в виде кристаллического порошка белого цвета. Полийодиды были получены сливанием растворов соответствующего моноиодида и йода в этиловом спирте и представляют собой мелкокристаллический порошок темного цвета с металлическим блеском. В брутто-формулах  $n = 3, 5$ ;  $x = 1-3$ , что отражает смешанный состав полийодид-анионов – совместное присутствие трийодида и анионов с большим количеством атомов йода.

Термический анализ 13 образцов органических йодидов (навеска 2–4 мг) был проведен на приборе синхронного термического анализа Netzsch STA 449C Jupiter. Идентификация продуктов термолита в газовой фазе осуществлялась с помощью квадрупольного масс-спектрометра QMS 403C Aeolos, ионизация электронным ударом, энергия ионизации – 50 эВ; и в камере ИК-спектрометра Bruker Tensor 27. Анализ проводился в корундовых тиглях в диапазоне температур 40–300 °С со скоростями нагрева от 1 до 10 К/мин в токе воздуха и аргона. Измерения при прямом вводе проводились на хроматомасс-спектрометре GCMS-QP 2010 Ultra.

Сжиганию подвергались мелкокристаллические образцы, состав которых контролировался методом РАМАН-спектроскопии [1]. Спектры снимались с различных визуально отличающихся кристаллов и их участков. Этим методом было установлено, что некоторые образцы являются спектрально однородными (рис. 1, различные линии

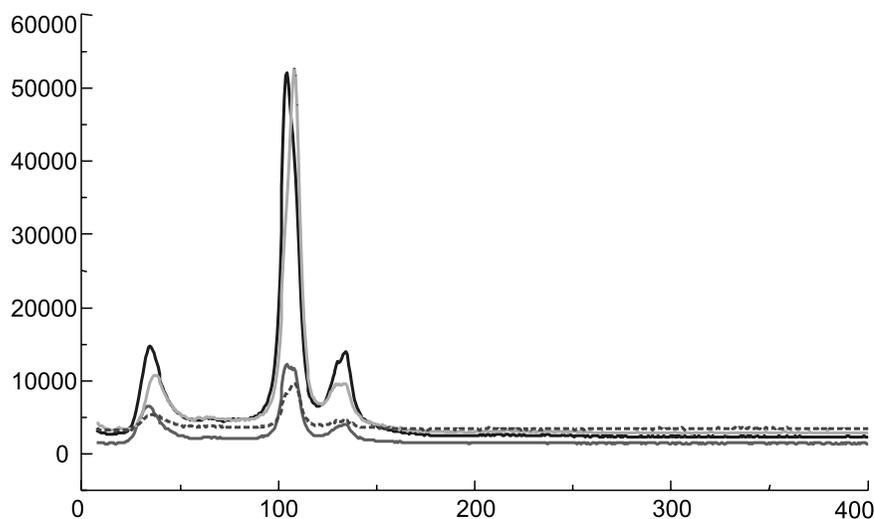


Рис. 1. Спектр образца тетраэтиламмония йодида **8** (спектрально однороден)

соответствуют измерениям в разных точках), а другие представляют собой смесь соответствующего трийодида и аниона с более высоким содержанием йода (рис. 2).

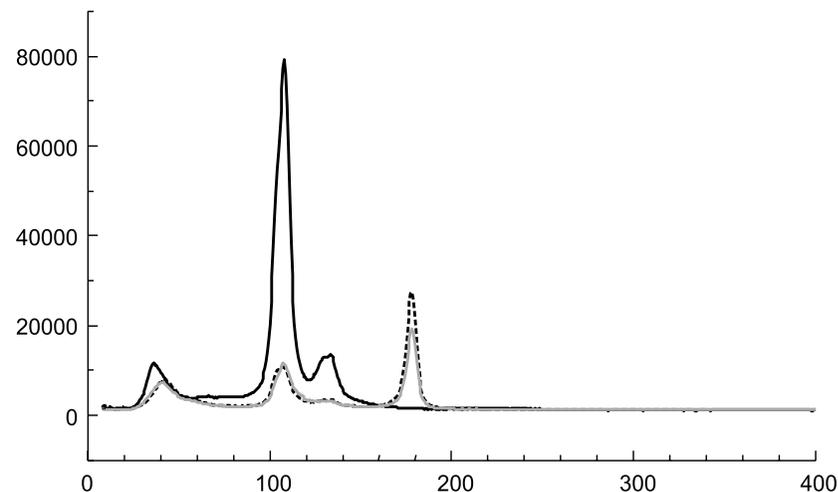


Рис. 2. Спектр образца тетраэтиламмоний йодида **9**. Полоса в 180 см<sup>-1</sup> соответствует координированному I<sub>2</sub>

Термический и спектральный анализ образцов **1–6, 9, 13** проводился без перекристаллизации, а структура образцов **7, 8, 10, 12** была уточнена методом рентгено-структурного анализа (рис. 3, 4).

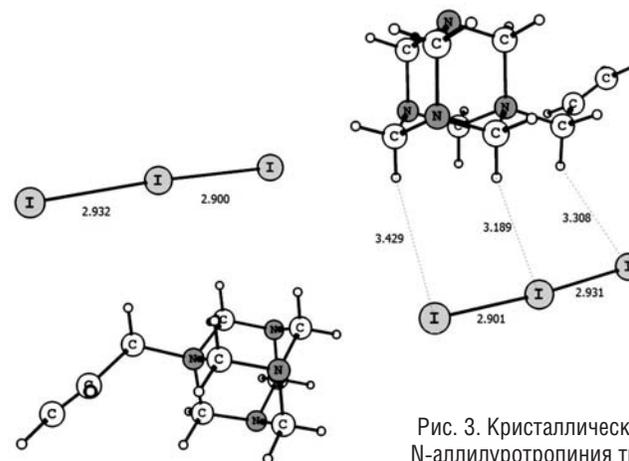
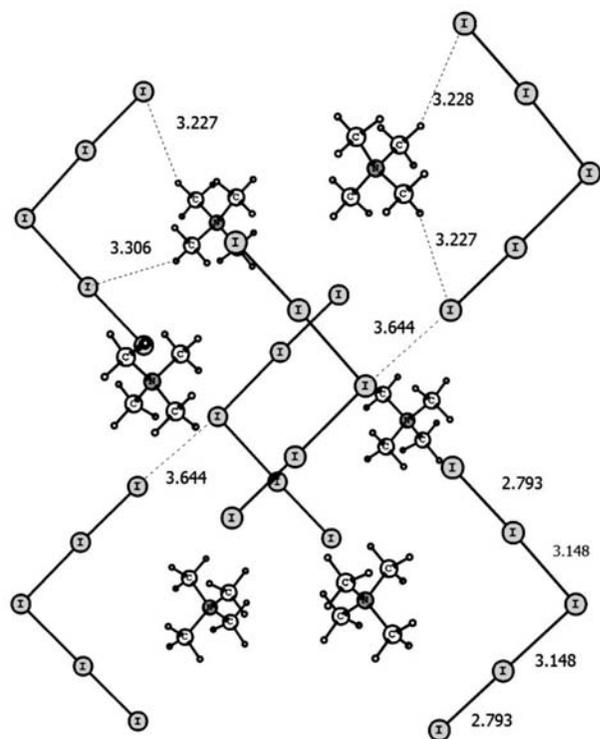


Рис. 3. Кристаллическая упаковка N-аллилуротропия трийодида **12**


 Рис. 4. Кристаллическая упаковка пентаиодида тетраметиламмония **7**

Расчет электронных и топологических характеристик электронной плотности исследуемых структур проводился в рамках теории функционала плотности в приближении VHNLYP и базисе 6-311G в пакете программ Firefly [2]. На следующей стадии расчета на основе теории атомов в молекулах и кристаллах QTAIM [3, 4] вычислялись характеристики электронной плотности  $\rho(\mathbf{r})$  в критических точках, отвечающих ковалентным связям и невалентным взаимодействиям с участием йода. Среди рассматриваемых характеристик представлены электронная плотность в критической точке связи  $\rho_b$ , лапласиан электронной плотности  $\nabla^2\rho_b$ , который связан с плотностями кинетической и потенциальной энергии в каждой точке системы соотношением:  $-1/4\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r)$ .

Четвертичные аммониевые соли имеют два возможных пути разложения [5], самый распространенный из которых – обратная реакция

Меншуткина с образованием третичного амина и алкилгалогенида. Реакционная способность в этом случае должна зависеть от нуклеофильности аниона. Второй путь разложения – отщепление по Гофману. Авторы статьи [6] предполагают, что протекание такого процесса зависит от основности аниона (в ряду  $\text{ClO}_4^- < \text{I}^- < \text{Br}^- < \text{NO}_3^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ), хотя недостаточно доказано, может ли такое слабое основание, как анион, инициировать реакцию элиминирования. Однако в расплавленных  $\text{R}_4\text{N}^+\text{X}^-$  солях с сильно нуклеофильным анионом однозначно наблюдают полное разложение на соответствующий алкен и  $\text{R}_3\text{NH}^+\text{X}^-$ .

При термолize ряда йодидов с одним катионом при увеличении содержания йода наблюдается уменьшение температуры плавления (на примере тетраэтиламмониевого катиона: соединение **8** – 141.6 °C, **9** – 85.5 °C), сдвиг начала разложения в область более низких температур, увеличение суммарной потери массы в том же температурном диапазоне (до 300 °C). Для образцов **7**, **9**, **11** наблюдается разложение в два этапа (рис. 5б). Первой стадии термолiza соответствует потеря молекулярного йода, вероятно, связанного относительно слабыми невалентными взаимодействиями, на второй происходит разложение соответствующего трийодида.

В качестве продуктов разложения методом масс-спектрометрии детектируются как соответствующие алкилгалогениды, так и свободные алкильные осколки и продукты их дальнейшего распада. Например, при термолize  $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NI}_n \cdot x\text{I}_2$  (соединение **9**) наблюдаются частицы с  $m/z = 15$  ( $\text{CH}_3^+$ ), 29 ( $\text{C}_2\text{H}_5^+$ ), 127 ( $\text{I}^+$ ), 156 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}^+$ ). Появление таких фрагментов говорит о разложении по механизму обратной реакции Меншуткина. Аналогичное термическое поведение демонстрировали образцы, исследованные в работах [7, 8]. Следует отметить, что  $m/z$ , наблюдаемые в процессе термолiza и прямого ввода в масс-спектрометр, отличаются в связи с разными температурными программами и атмосферой, в которой происходят измерения.

Для прямого ввода не фиксируются  $m/z < 30$ , но лучше представлены более разветвленные фрагменты ( $m/z = 86, 100, 58$ ) из-за меньшего расстояния от пробы до детектора. Масс-спектрометр, соединенный с термическим анализатором, детектирует малые  $m/z$  в исходном виде, в то время как крупные осколки распада органики на пути к детектору претерпевают ряд превращений и регистрируются в виде ионов с меньшей молекулярной массой.

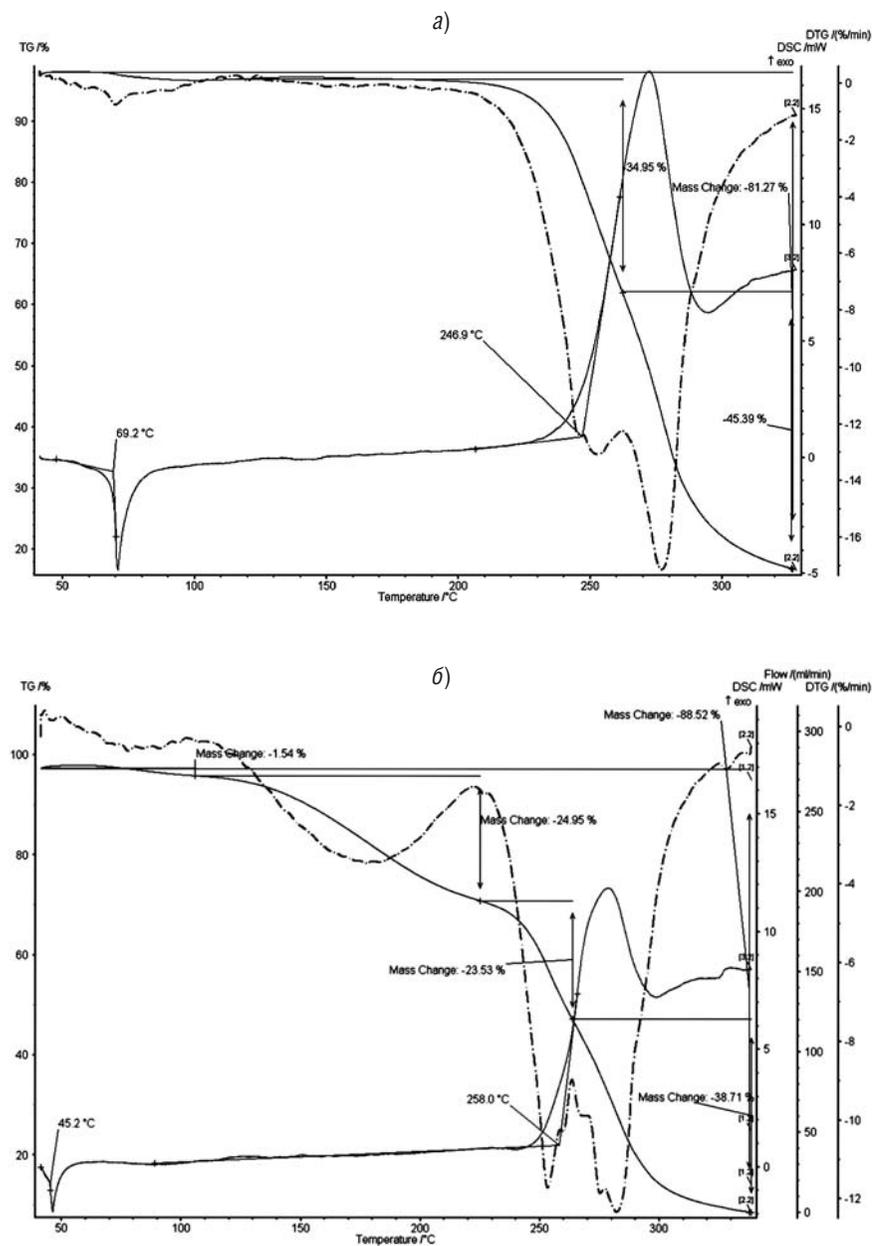


Рис. 5. Термограммы тетраэтиламмония трийодида **10** (а) и его смеси, состава  $(C_4H_9)_4Ni_n \cdot xI_2$  **11** (б)

Идентификация фрагментов в масс-спектретре может быть эффективно дополнена данными газовой ИК-спектроскопии. На рис. 6 приведены спектр тетраэтиламмония пентайодида при температуре 280–290 °С (а) и пространственное изменение интенсивности колебаний в разных областях в ходе термоллиза (б). Наиболее интенсивный пик в области 2300  $cm^{-1}$  соответствует  $CO_2$ , содержание которого увеличивается в процессе термоллиза за счет окисления газообразных продуктов.

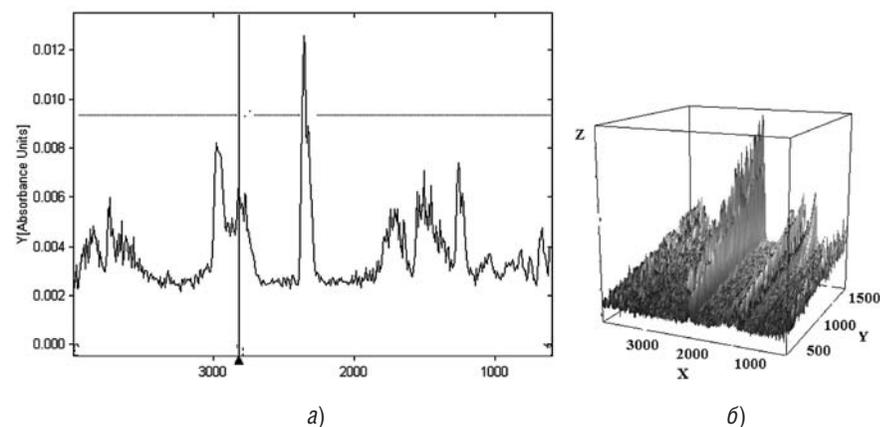


Рис. 6. (а) – Спектр тетраэтиламмония пентайодида **7** при температуре 280–290 °С, (б) – 3d-отражение изменения интенсивностей различных колебаний в ходе термоллиза. По оси X представлены частоты колебаний ( $cm^{-1}$ ), по оси Y – время термоллиза, (сек.), по оси Z – интенсивности

Характеристичными являются интенсивные полосы в области 2800–3000  $cm^{-1}$  и 1400  $cm^{-1}$ , соответствующие колебаниям C–H связей алкильных фрагментов. Эти полосы отсутствуют в начале измерения и становятся все более интенсивными при высоких температурах за счет накопления продуктов термоллиза.

Анализ электронных характеристик исследуемых соединений методами квантово-химического моделирования и топологического подхода к анализу расчетной электронной плотности позволяет сделать вывод о наличии взаимодействия между протонами  $CH_2$ -групп уротропина, соседних с четвертичным атомом азота, и одним или несколькими атомами йода в трийодид-анионе (рис. 7) [9].

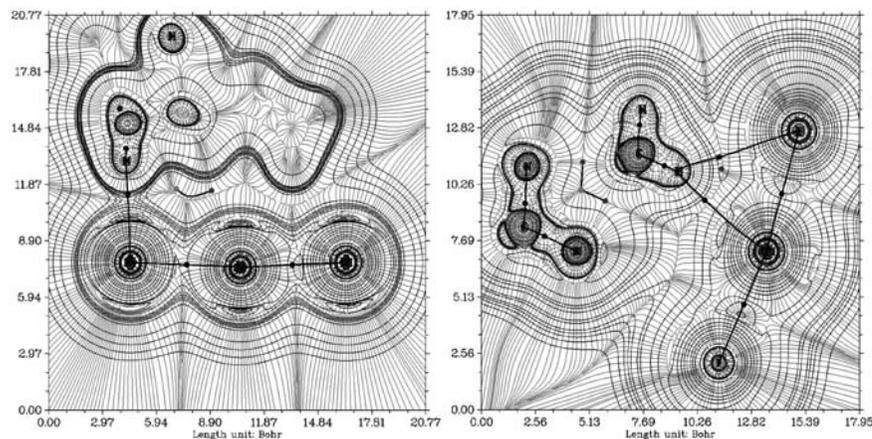


Рис. 7. Векторное поле градиента лапласиана электронной плотности аллилуриотропия трийодида. Расстояния по оси X указаны в борах

Положительные значения лапласиана электронной плотности в критических точках связей I–I и I...N говорят об их невалентном характере. Локализация электронной плотности йода наблюдается в направлении, перпендикулярном связям I–I.

В результате анализа полученных экспериментальных данных можно сформулировать некоторые особенности термических и электронных свойств исследуемых полийодидов:

1) Термолиз алкиламмониевых пентайодидов и смесей состава  $(C_2H_5)_4NI_n \cdot xI_2$  и  $(C_4H_9)_4NI_n \cdot xI_2$  происходит в два этапа, на первом из которых происходит потеря молекулярного йода, вовлеченного в слабые невалентные взаимодействия.

2) Среди основных продуктов термолиза наблюдаются алкилгалогениды, свободный йод и продукты разложения органического катиона.

3) По данным QТАИМ анализа атомы йода в трийодид-анионе имеют связевые пути с протонами органического катиона. Локализация электронной плотности на атомах йода наблюдается в направлении связи I...N, перпендикулярно связям в трийодид-анионе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колесов Б.А. РАМАН-спектроскопия в неорганической химии и минералогии. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2009. 189 с.

2. Granovsky A. Firefly, version 7.1.G. ([www.http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html](http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html)).

3. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. М.: Мир. 2001. 532 с.

4. Цирельсон В.Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. М.: Бинум, 2010. 496 с.

5. Sowmiah S., Srinivasadesikan V., Tseng M.-C., Yen-Ho Chu. On the Chemical Stabilities of Ionic Liquids // *Molecules*, 2009. Vol. 14. P. 3780–3813.

6. Zhou Z.B., Matsumoto H., Tatsumi K. A new class of hydrophobic ionic liquids: Trialkyl(2-methoxyethyl)ammonium perfluoro-ethyltrifluoro-borate // *Chem. Lett.*, 2004. V. 33. P. 886–887.

7. Polezhaeva, N.I., Nefedov A.A. Kinetics of thermal oxidative degradation of a compound based on a polyester resin and dimethylethylphenylammonium iodide // *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2007. V. 80. No. 10. P. 1721–1723.

8. Busi S., Lahtinen M., Ropponen J., Valkonen J., Rissanen K. Synthesis, characterization and thermal properties of new aromatic quaternary ammonium bromides: precursors for ionic liquids // *Journal of Solid State Chemistry*, 2004. V. 177. P. 3757–3767.

9. Lu T., Chen F. Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer // *J. Comp. Chem.*, 2012. V. 33. P. 580–592.

Е.А. Брылина<sup>а</sup>, Л.А. Чекрышкина<sup>б</sup>, Н.В. Слепова<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Фармацевтический филиал  
ГБОУ СПО Свердловский областной медицинский колледж  
г. Екатеринбург, Бебеля, 71

<sup>б</sup> ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации, г. Пермь, Полевая, 2

## СПОСОБЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ И ЧИСТОТЫ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ МОНОМЕКАИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

В Российской Федерации заболевания сердечно-сосудистой системы входят в тройку самых распространенных (за 2009 год более 31 млн человек), 57% из них заканчиваются летальным исходом, причем почти 20% из этого числа умирают в трудоспособном возрасте. Нарушения ритма сердца как причина смерти составляют около 10–15% от всех болезней сердца [1].

Одним из направлений борьбы с этим заболеванием является создание эффективных и безопасных лекарственных средств.

На кафедре органической химии ПГФА [2] синтезировано биологически активное соединение 2-метиланилид-N,N-диэтиламиноэтановой кислоты нитрат, получившее название Мономекаин (рис. 1), проявившее выраженную антиаритмическую активность.

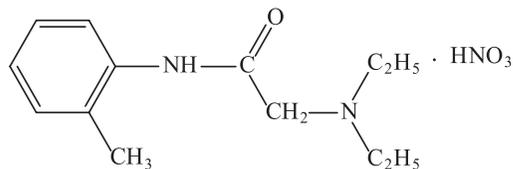


Рис. 1. Мономекаин

Антиаритмическую активность изучали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3% раствора кальция хлорида в дозе 280 мг/кг на белых мышах. Эффект оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма. Результаты исследований токсичности и антиаритмической активности

сравнивали со структурным аналогом Лидокаином (рис. 2). Мономекаин при меньшей в 1.6 раза токсичности проявляет выраженную антиаритмическую активность, превосходя в 5.5 раза аналог по структуре [2].

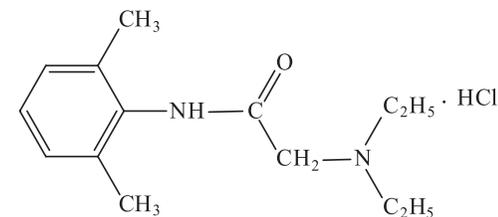


Рис. 2. Структурная формула Лидокаина

Полученные данные позволяют рассматривать Мономекаин как потенциальное лекарственное средство, для чего необходима разработка способов оценки его качества и чистоты.

В работе разработаны физические, физико-химические и химические способы идентификации и чистоты биологически активного соединения – Мономекаина. Объектом исследования являлась субстанция Мономекаина. Мономекаин представляет собой белое кристаллическое вещество, растворим в воде, спирте этиловом, ДМФА, нерастворим в ацетоне.

Оборудование: прибор для определения температуры плавления METTLER TOLEDO FP-62; УФ-спектрометр PerkinElmerLambda 45; ИК-Фурье-спектрометр ALPHA-T с приставкой НПВО; для снятия ЯМР-спектра Bruker Avance II (400 МГц); масс-спектрометр серии MicrOTOF-Q фирмы Bruker Daltonics; жидкостной хроматограф Agilent Technologies Series 1200, оборудованный диодной матрицей UV-VIS и масс-селективным детектором Quadrupole Agilent 6120; газовый хроматограф HP 6890, оборудованный масс-селективным детектором HP 5972.

**Подлинность.** Для установления подлинности Мономекаина использованы физические, физико-химические и химические методы.

Температуру плавления определяли на примере трех серий Мономекаина в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XII издания [3]. Она составила 137–138 °С.

### Спектральные характеристики вещества

ИК-спектр Мономекаина (рис. 3) кристаллического образца получен в области 4000–400  $\text{см}^{-1}$ .

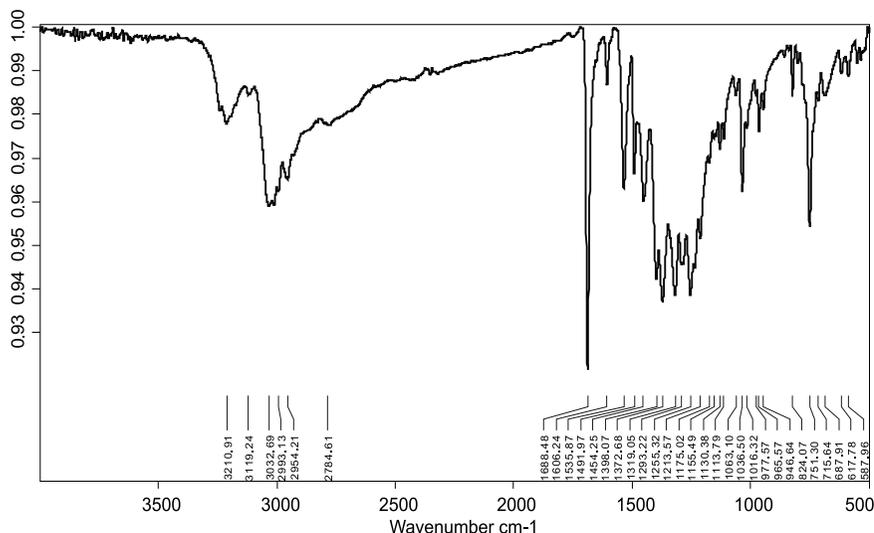


Рис. 3. ИК-спектр Мономекаина

Для обнаруженных полос поглощения можно сделать следующее отнесение: 3210  $\text{см}^{-1}$  – колебания СН бензольного кольца и NH; 2954  $\text{см}^{-1}$  – колебания  $\text{CH}_3$ ,  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ; 1688  $\text{см}^{-1}$  – колебания –CO «I амидная полоса»; 1535–1293  $\text{см}^{-1}$  – полосы поглощения C=C, CH; «II амидная полоса»; 751  $\text{см}^{-1}$  – орто-дизамещение в ароматическом цикле =CH; полученный спектр подтверждает строение вещества.

УФ-спектр получен в области 190–380 нм для растворов Мономекаина с концентрацией 0.001% в воде очищенной, спирте этиловом, хлороформе, 0.1 М растворе азотной кислоты. В водном растворе мономекаина в УФ-области пиков не наблюдалось (рис. 4а), в 0.1 М растворе азотной кислоты пик не четко сформированный (рис. 4б), в этиловом спирте – один максимум поглощения при длине волны 244 нм (рис. 4в), а в хлороформном растворе – максимум поглощения при длине волны 250 нм (рис. 4г). Максимумы поглощения при данных длинах волн характерны для ароматического кольца в структуре молекулы.

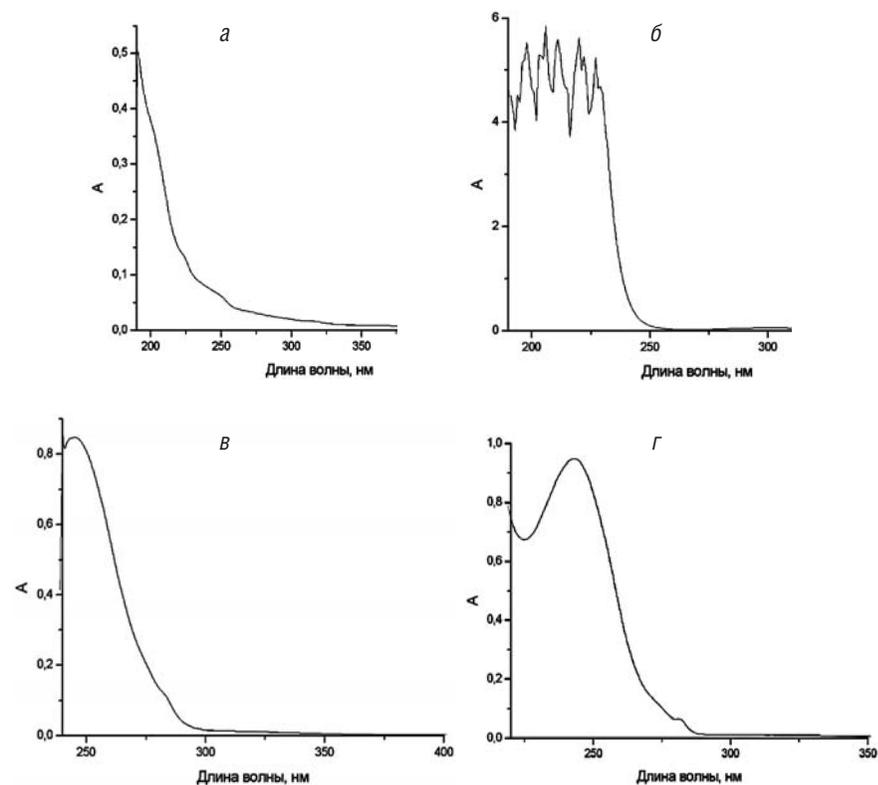


Рис. 4. УФ-спектры Мономекаина в различных растворителях

### Хроматографические методы установления подлинности

Исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) проводили в следующих условиях: предколонка с сорбентом SB-8, колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, с обращенной фазой C-18 (150x2.1 мм), элюент – ацетонитрил – 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде, градиентный режим, 0–3 мин 5% ацетонитрила, 3–8 мин 5–50% ацетонитрила, 8–10 мин 50% ацетонитрила, 10–15 мин 50–5% ацетонитрила, скорость подачи элюента 0.3 л/мин; температура термостата 40 °С, объем вводимой пробы 0.1 мкл; время анализа 15 мин; кондиционирование колонки 1 мин; детектирование спектров в диапазоне длин волн от 190 до 400 нм, с выделением аналитической длины волны 240 нм. На хроматограмме (рис. 5) идентифицировали пик со временем удерживания – 9.087 мин для сигнала диодно-мат-

ричного детектора (DAD), 9.205 мин для сигнала масс-селективного детектора (MSD) 1, 9.212 мин для сигнала MSD 2, по УФ-спектру с невыраженным максимумом при 225 нм, масс-спектру с группой ионов 221, 222, 223 а.е.м.

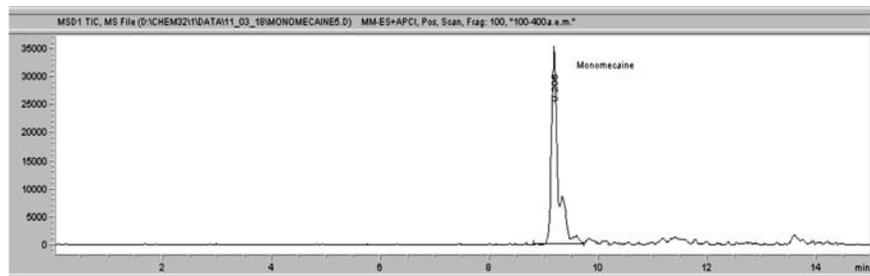


Рис. 5. Хроматограмма ВЭЖХ Мономекаина

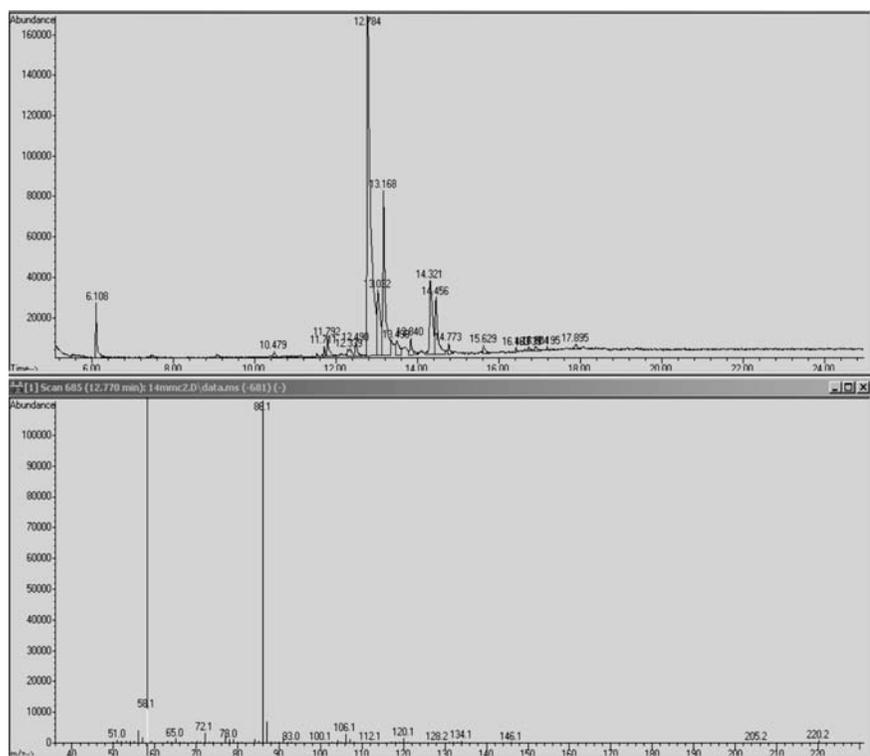


Рис. 6. Хроматограмма Мономекаина

Методом газовой хроматографии (ГХ) Мономекаин исследовали на газовом хроматографе, оборудованном масс-селективным детектором HP 5975 в следующих условиях: капиллярная колонка «HP-5 MS» диаметром 0.25 мм, толщиной пленки на колонке 0.25  $\mu\text{m}$ , длиной 30 м; газ-носитель – гелий, скорость газового потока 1 мл/мин; температура инжектора – 250  $^{\circ}\text{C}$ , детектора – 280  $^{\circ}\text{C}$ ; температурное программирование колонки: начальная температура 70  $^{\circ}\text{C}$ , подъем температуры со скоростью 20  $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до конечной температуры 290  $^{\circ}\text{C}$ , время анализа 25 мин. В колонку хроматографа вводили пробу Мономекаина объемом 1 мкл в растворе метанола; время отсечки растворителя 4 мин. Масс-селективный детектор работал в режиме электронного удара при 70 эВ. Масс-спектр снимали в режиме сканирования с 45 по 550 а.е.м. На хроматограмме (рис. 6) время удерживания Мономекаина составило 12.8 мин, показания масс-детектора 86.1 а.е.м.

#### *Химические методы установления подлинности*

Выбор реакций идентификации проводили, исходя из структуры Мономекаина, который содержит в своем составе следующие основные функциональные группы: третичную алифатическую аминогруппу; амидную группу; нитрат-анион.

Определение третичной алифатической аминогруппы проводили с помощью общекалоидных осадительных реактивов: реактива Драгендорфа, реактив Бушарда – Вагнера, пикриновой кислоты.

С реактивом Драгендорфа (тетрайодовисмутат (III) калия –  $\text{K}[\text{BiI}_4]$ ) Мономекаина нитрат образует осадок красно-оранжевого цвета. Под микроскопом с десятикратным увеличением наблюдают прозрачные кубические кристаллы (рис. 7). Чувствительность реакции 0.4 мг.

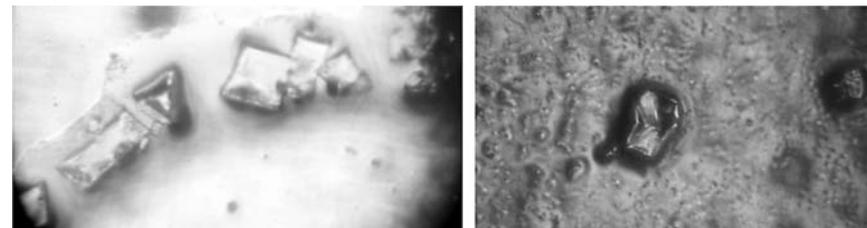


Рис. 7. Кристаллы Мономекаина с реактивом Драгендорфа

С пикриновой кислотой образуется желтый осадок. Под микроскопом наблюдаются ветвистые кристаллы желтого цвета (рис. 8). Чувствительность реакции 2,5 мг.

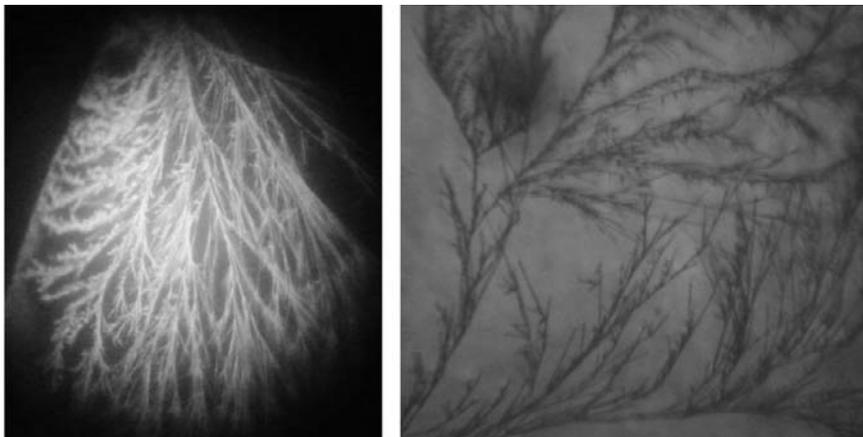


Рис. 8. Кристаллы пикрата Мономекаина

Амидную группу идентифицировали по реакции гидролитического разложения и гидроксамовой реакции, с последующим доказательством продуктов реакции.

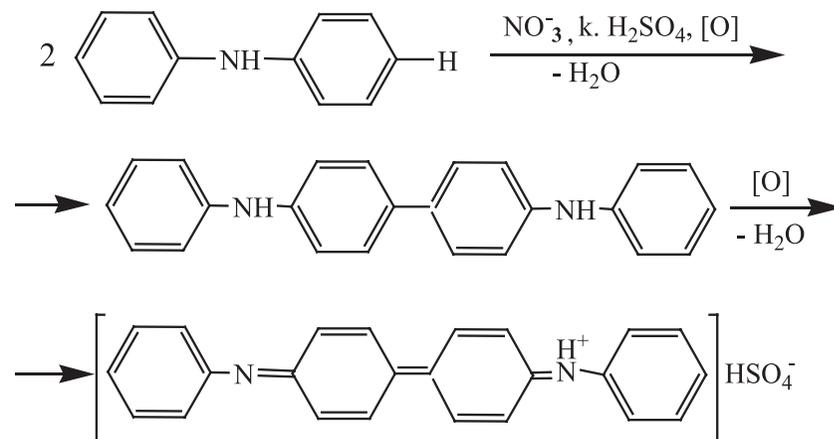
Гидролитическое разложение проводили в присутствии хлористоводородной кислоты при нагревании: при этом образуется исходный продукт синтеза 2-метиланилин, который вступает в реакцию диазотирования с последующим азосочетанием, характерную для первичных ароматических аминов.

Гидроксамовая реакция сопровождается гидросиламинолизом с образованием амина и гидроксамовой кислоты, которую доказывают комплексобразованием с солями железа (III). Образуется комплекс красно-бурого цвета.

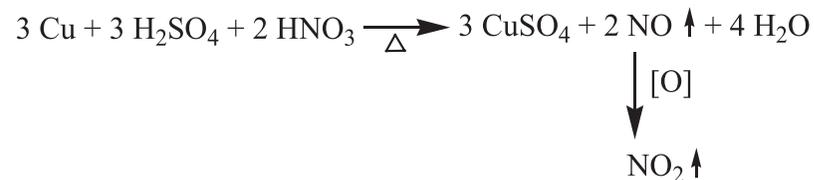
Нитрат-ион открывают по унифицированным методикам, приведенным в ГФ XII [3]:

А) Реакция окисления дифениламина нитратом в среде концентрированной серной кислоты до дифенилбензидин виолета, окрашенного в синий цвет (схема 1).

Схема 1



Б) Реакция окислительно-восстановительная: при нагревании металлическая медь окисляется до меди (II) азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты, а нитрат-ион восстанавливается до оксида азота (II), который окисляется до оксида азота (IV) – газ бурого цвета.



**Чистота.** Испытание на специфические примеси проводили спектральными, хроматографическими и химическими методами.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 9) наблюдаются следующие сигналы: при 10.07 м.д. однопротонный синглет, соответствующий протону при третичном атоме азота; при 9.53 м.д. уширенный однопротонный синглет NH-группы; в области 7.44–7.12 м.д. мультиплет четырех ароматических протонов; при 4.22 м.д. двухпротонный синглет  $\text{CH}_2$ -группы; при 3.25 м.д. квартет, соответствующий двум эквивалентным  $\text{CH}_2$ -группам (КССВ 7.03 Гц); при 1.24 м.д. триплет, соответствующий двум эквивалентным  $\text{CH}_3$ -группам (КССВ 7,03 Гц).

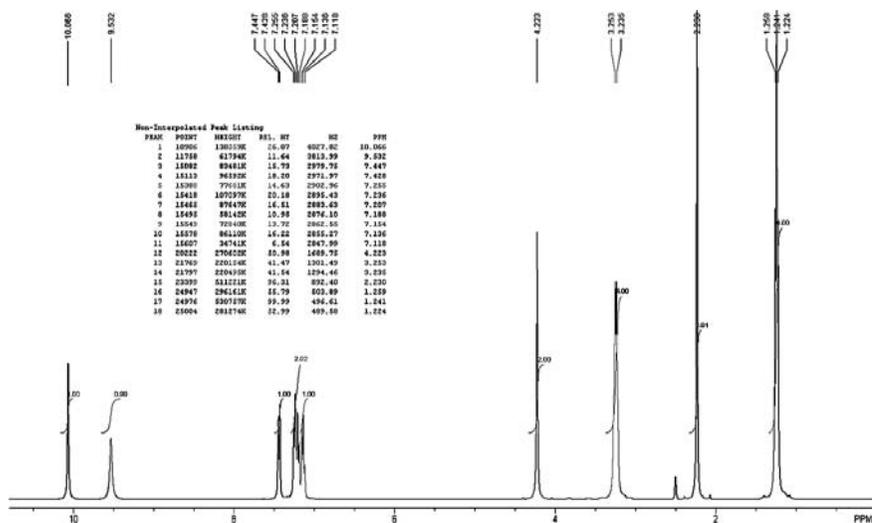


Рис. 9. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр Мономекаина

Количество сигналов, значения химических сдвигов и интегральные интенсивности не противоречат предложенной структуре и свидетельствуют об индивидуальности образца и отсутствию посторонних протон- и углеродсодержащих примесей.

В ходе масс-спектрометрического исследования раствора образца прямым вводом примеси не обнаружены, наблюдается лишь интенсивный пик молекулярного иона соединения Мономекаина: ESI-MS, m/z (%): [M-NO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 221.1653 (100%), расч. для [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 221.1648 (рис. 10).

Хроматомасс-спектрометрическое исследование показало отсутствие примесей в концентрациях, достаточных для детектирования (чувствительность прибора на уровне пикограмм на мл). Время удержания вещества на колонке 4.1 мин (рис. 11).

Таким образом, представленный на анализ образец Мономекаина является чистым.

Методом ВЭЖХ исследовали возможность определения специфической примеси 2-метиланилина – исходного продукта синтеза, для чего в анализируемый образец Мономекаина вводили определенное его количество. Условия хроматографирования идентичны

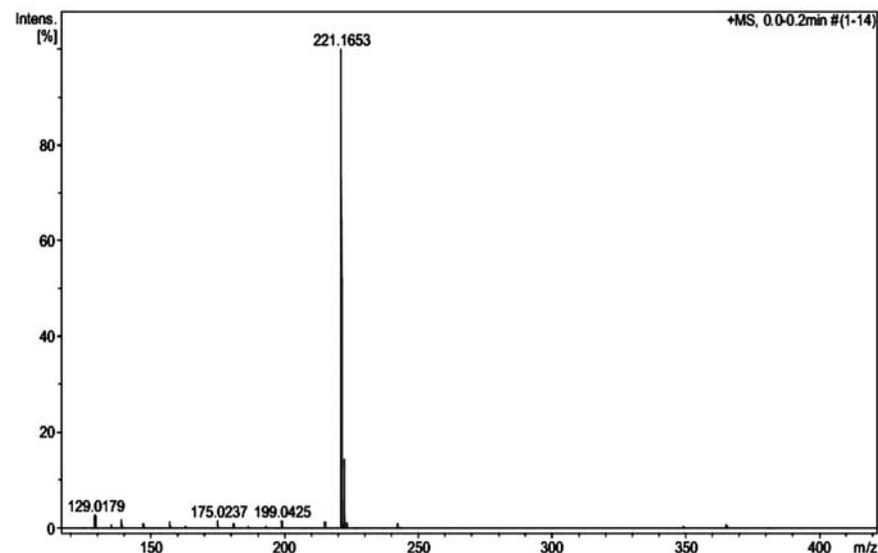


Рис. 10. Масс-спектр Мономекаина

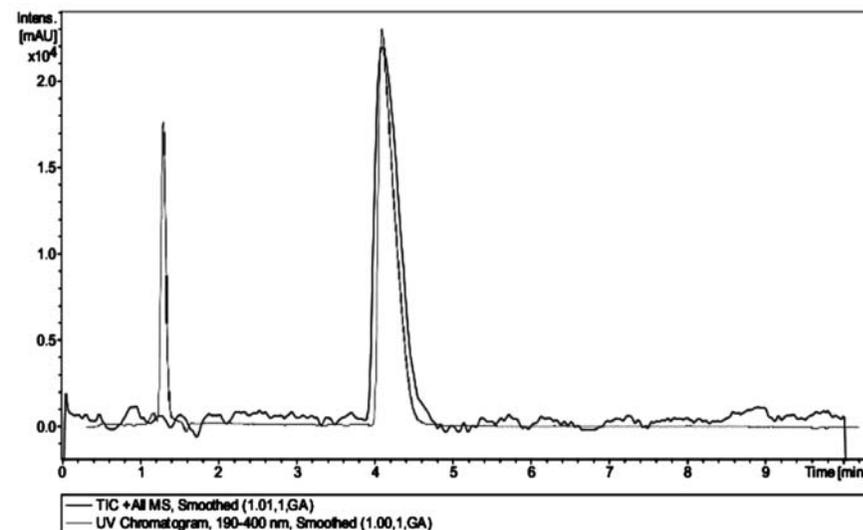


Рис. 11. Хроматомасс-спектр Мономекаина

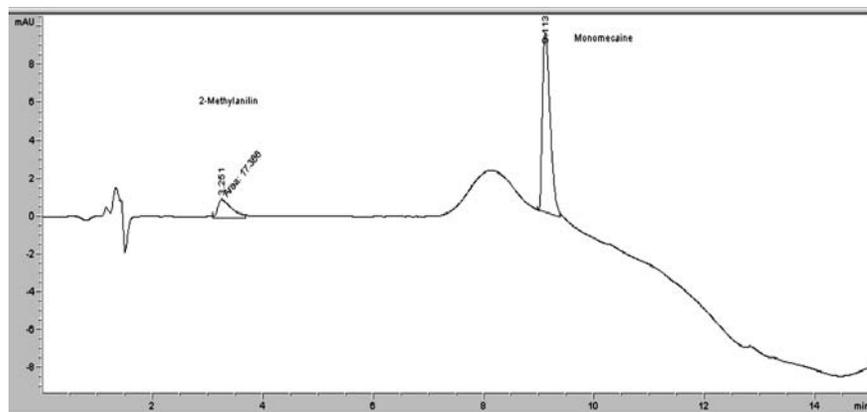


Рис. 12. Хроматограмма ВЭЖХ Мономекаина и 2-метиланилина

условиям при определении подлинности вещества. На хроматограмме (рис. 12) идентифицировали пик со временем удерживания – 3.3 мин для сигнала DAD, характерный для 2-метиланилина, и пик со временем удерживания – 9.1 для сигнала DAD, характерный для исследуемого БАВ, пик 3.4 мин для сигнала MSD 1, характерный для 2-метиланилина, и пик 9.2 мин для сигнала MSD 1, характерный для Мономекаина.

Методом ГХ определяли также специфическую примесь 2-метиланилина согласно требованиям ГФ XII и остаточные органические растворители [3].

2-Метиланилин определяли в тех же условиях, что и идентификацию Мономекаина. На полученной хроматограмме (рис. 13) отмечен пик 2-метиланилина при времени удерживания 6.7 мин и пик 2-метиланилид-N,N-диэтиламиноэтановой кислоты нитрата со временем удерживания 12.7 мин.

Остаточные органические растворители в субстанции Мономекаина определяли на газовом хроматографе CG-2010 фирмы Shimadzu, Япония, оборудованном пламенно-ионизационным детектором. Условия хроматографирования: капиллярная колонка длиной 30 м, диаметром 0.25 мм, толщина пленки на колонке 0.25  $\mu\text{m}$ ; газ-носитель – азот, соотношение 1 : 30; скорость газового потока через колонку 1.0 мл/мин; температура инжектора 250  $^{\circ}\text{C}$ , детектора 300  $^{\circ}\text{C}$ ; температура колонки (изотерма) 40  $^{\circ}\text{C}$  (выдержано 5 мин), подъем тем-

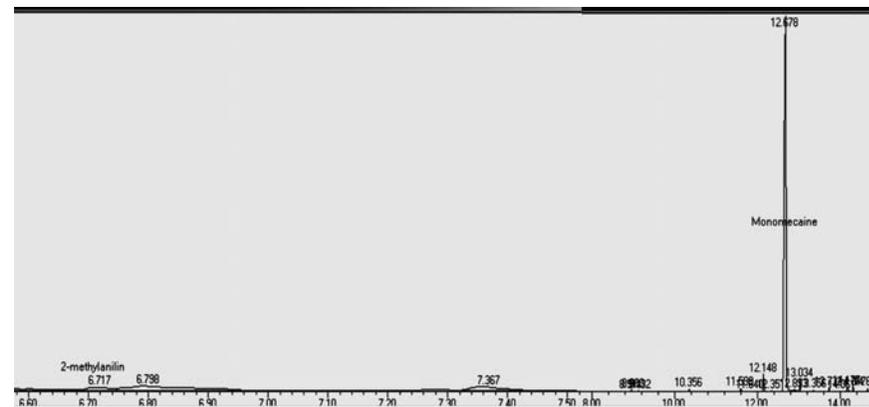


Рис. 13. Хроматограмма ГХ 2-метиланилина и Мономекаина

пературы со скоростью 10  $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$  до конечной температуры 280  $^{\circ}\text{C}$ ; время анализа 6 мин; на поддув детектора расход водорода 40 мл/мин, воздуха 400 мл/мин, азота 30 мл/мин.

Навеску Мономекаина 0.108 г растворили в 2 мл, нагревали в герметически закупоренном флаконе до 80  $^{\circ}\text{C}$  и выдерживали в течение 40 мин. Затем из паровой фазы была взята проба для хроматографирования. На полученной хроматограмме не выявлено пиков, соответствующих бензолу и ацетону.

Общие примеси, которые могут также появиться и в процессе синтеза – соли аммония и хлорид-ионы, определяли химическими методами согласно методикам, указанным в ГФ XII. Испытания показали наличие указанных солей аммония и хлорид-ионов в образце в пределах, не превышающих установленных требований.

Результаты проведенных испытаний показали возможность применения для определения подлинности и чистоты Мономекаина предложенные методики спектральных, хроматографических и химических испытаний и включение их в стандарт качества Мономекаина.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Интернет-сайт Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации ([www.minzdravsoc.ru](http://www.minzdravsoc.ru)).

2. *Гашкова О.В.* Синтез, свойства и биологическая активность производных ариламидов аминокарбоновых кислот. Дис. ... канд. фармац. наук / О.В. Гашкова. Пермь, 2009. 140 с.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. 704 с.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРГАНИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

<i>Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Русинов Г.Л., Вербицкий Е.В., Чепракова Е.М., Кодесс М.И., Ежикова М.А., Первова М.Г.</i> Комбинация реакций $S_N^H$ и кросс-сочетания как эффективная стратегия синтеза ди(гет)арилзамещенных пиримидинов. . . . .	3
<i>Вигоров А.Ю., Низова И.А., Дёмин А.М., Краснов В.П.</i> Синтез производных RGD-пептида . . . . .	19
<i>Фефилова И.В., Ботева А.А., Разумова М.Ю., Пестов Г.Н., Андреев А.И., Котегов В.П., Красных О.П.</i> Синтез соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, и исследование их влияния на толерантность к углеводной нагрузке. . . . .	28
<i>Еремин Д.В., Петров Л.А.</i> Оптимизация условий получения 2-метил-1,4-нафтохинона (витамин $K_3$ ) окислением 2-метилнафталина пероксидом водорода . . . . .	34
<i>Иванова А.Е., Худина О.Г., Бургарт Я.В., Салютин В.И.</i> Алкилирование фторалкилсодержащих пиразолов . . . . .	45
<i>Коротина А.В., Толицина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Ганебных И.Н., Русинов Г.Л.</i> Синтез и исследование свойств производных имидазо[1,2- <i>b</i> ]- и [1,2,4]триазоло[4,3- <i>b</i> ][1,2,4,5]тетразинов. . . . .	53
<i>Валова М.С., Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л.</i> Орто-алкоксизамещенные халконы в реакции с 5-амино-1,2,3,4-тетразолом . . . . .	61

*Сафрыгин А.В., Ануфриев В.А., Сосновских В.Я.*  
 Взаимодействие 2-метил- и 2-трифторметилхромонов с с-нуклеофильными реагентами. неожиданный синтез производных бензо[с]кумарина . . . . . 70

*Вакаров С.А., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Краснов В.П.*  
 Хлорангидриды N-сульфонил-(S)-пролинов как хиральные ацилирующие агенты в кинетическом разделении рацемических гетероциклических аминов . . . . . 82

*Соковнина А.А., Барков А.Ю., Кортаев В.Ю., Кодесс М.И., Сосновских В.Я.*  
 Диастереоселективная реакция 2-тригалогенметил-3-нитро-2H-хромонов с α-морфолиностиролом как метод синтеза 2-тригалогенметил-3-нитро-4-фенацилхроманов. . . . . 96

*Обыденнов К.Л., Климарева Е.Л., Костерина М.Ф., Моржерин Ю.Ю.*  
 Синтез и свойства 2-(5-(амино-замещенных)-3-оксотиофен-2(3H)-3-оксотиофен-2(3H)-илиден)ацетатов. . . . . 107

*Хажиева И.С., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю., Ельцов О.С.*  
 Исследование взаимодействия 4-ацетил-1,2,3-триазол-5-олаги с метилгидроксиламинном . . . . . 113

*Быстрых О.А., Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.*  
 Синтез производных 5H-[1,2,3]триазоло[5,1-b][1,3,4]тиадиазина . . . . . 117

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАНО- И ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**

*Дёмин А.М.*  
 Поверхностная функционализация наночастиц на основе Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> биологически активными соединениями . . . . . 120

*Гржегоржевский К.В., Тонкушина М.О., Остроушко А.А.*  
 Изучение поведения нанокластерного полиоксомолибдата Mo<sub>138</sub> в растворе . . . . . 132

*Тонкушина М.О., Прокофьева А.В., Гржегоржевский К.В., Кортаев В.Ю., Остроушко А.А.*  
 Нанокластерные полиоксометаллаты и полимерно-солевые композиции на их основе . . . . . 143

*Налетько С.А., Петров Л.А., Шишмаков А.Б., Вакарин С.В., Меляева А.А., Зайков Ю.П.*  
 Наноразмерные оксидные вольфрамовые бронзы как эффективные катализаторы в модельных процессах обессеривания нефтепродуктов . . . . . 154

*Шадрина Е.В., Ларченко Е.Ю., Хонина Т.Г., Ганебных И.Н.*  
 Состав продуктов гидролитических превращений тетрафункциональных глицеролатов кремния . . . . . 161

*Максимовских А.И., Валова М.С., Федорова О.В., Корякова О.В.*  
 Нанооксиды металлов в процессах координации карбонилсодержащих органических соединений. . . . . 168

*Галлямова А.С., Иванова Е.А., Прохорова П.Е., Вербицкий Е.В., Русинов Г.Л., Моржерин Ю.Ю.*  
 Дизайн хемосенсорных систем на основе иммобилизованных каликс[4]аренов . . . . . 180

*Кузнецов В.А., Ятлук Ю.Г.*  
 Катионная полимеризация D,L-лактида в присутствии оловоорганических инициаторов . . . . . 190

*Красильникова М.А., Балакин В.М., Стародубцев А.В.*  
 Огнезащитные составы для древесины на основе продуктов аминолита ПЭТФ . . . . . 197

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

*Новикова Р.К., Горбунов Е.Б., Слепухин П.А., Русинов Г.Л.*  
 Рентгеноструктурные исследования σ<sup>H</sup>-аддуктов азолопиримидинов с С-, О- и S-нуклеофилами . . . . . 204

*Юшина И.Д., Рудаков Б.В., Слепухин П.А., Барташевич Е.В.*  
Электронные и термические свойства алкиламмониевых  
и уротропиниевых полийодидов . . . . . 212

*Брылина Е.А., Чекрышкина Л.А., Слепова Н.В.*  
Способы установления подлинности и чистоты биологически  
активного соединения мономекаина – потенциального  
антиаритмического средства. . . . . 222

*Научное издание*

## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И АНАЛИЗА**

*Рекомендовано к изданию  
ученым советом Института органического синтеза  
УрО РАН*

Макет и верстка С.Н. Наймушина

Подписано в печать 30.10.2012. Формат 60×90/16.  
Усл. печ. л. 15,0. Тираж 100 экз. Заказ № 3783.

**Издательство АМБ**  
620026, г. Екатеринбург, ул. Розы Люксембург, 59.  
Тел.: (343) 251-65-91, 251-65-95.

**Отпечатано в типографии АМБ**  
620144, г. Екатеринбург, ул. Щорса, 7.

