

ISSN 2686-7230

Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

ИНЭОС OPEN SELECT

2020

УДК 547:547.1

ББК 2.24.237.24.7

И57

И57 «ИНЭОС OPEN SELECT» – Москва: ИНЭОС РАН, 2020

«ИНЭОС OPEN SELECT» – ежегодный рецензируемый сборник кратких научных сообщений по химии элементоорганических соединений и полимеров. **Учредитель и издатель** – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

© ИНЭОС РАН, 2020

© Макет, оформление Айсин Р.Р.,
Алексян Д.В., 2020



**ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС-КОНФЕРЕНЦИЯ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ ПО ХИМИИ
ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОЛИМЕРОВ**

Москва, 17–20 мая 2021 г.

Уважаемые участники «ИНЭОС OPEN CUP 2020»!

Не совпадение цифр и дат - примета нашего времени. Мы проводим отложенную с прошлого года нашу традиционную конференцию - конкурс с большим опозданием и все благодаря пандемии. Поэтому в первую очередь мы хотим поблагодарить всех конкурсантов за участие в нашем конкурсе и пожелать здоровья, удачи и успехов в предстоящем соревновании.

Традиционно наш конкурс открыт и спортивен.

Открыт, и поэтому среди участников на равных представлены ученые из ИНЭОС РАН, из других академических институтов ОХНМ РАН и конечно ВУЗов. Для нас все желанны и все равны.

Спортивен, поскольку независимое жюри принимает во внимание только уровень работы и уровень ее представления, не пытаясь усреднить и оптимизировать оценки, пусть даже из самых правильных и справедливых побуждений. В нашем соревновании побеждает сильнейший, а результат определяется простым суммированием баллов, выставленных экспертами жюри. Никаких обсуждений и пересмотров оценок не предусмотрено. Все как в спорте: голы, очки, секунды.

И в то же время это конференция: перед участниками конкурса выступают приглашенные докладчики – своеобразный камертон конкурса. Мы приглашаем таких ученых, с которыми мы готовы сотрудничать и которых мы бы с удовольствием видели в рядах сотрудников нашего института. Именно поэтому, начиная с этого года, наш «гран-при» превращается в «гранТ-при». Эта игра слов в русской транскрипции имеет на самом деле большое значение. Ведь благодаря ей победитель конкурса получает финансовую и организационную возможность сотрудничать со своими коллегами из ИНЭОС РАН в течении следующего года. Эти возможности могут быть использованы для организации совместных проектов, совместных исследований.

Опыт проведения нашего конкурса убедил нас в том, что созданный алгоритм его проведения прост и прозрачен. Турнирная сетка не может вместить всех желающих. Уровень работ победителей конкурса постоянно растет. Благодаря вашему активному участию мы постоянно совершенствуем формат проведения конкурса. Работа жюри нашего конкурса превратилась в особый вид научной экспертизы, который мы называем кластерной. И которую мы теперь намерены использовать не только для конкурса, но и предложить для формирования инновационного пояса институтов. Это в будущем, а пока желаем всем участникам интересных докладов, умных вопросов и плодотворных дискуссий.
И пусть победит сильнейший!

Председатель организационного комитета
«ИНЭОС OPEN CUP 2020»

академик Азиз Мансурович Музафаров

**"ИНЭОС OPEN CUP 2020" ПРОВОДИТСЯ
ПРИ ФИНАНСОВОЙ ПОДДЕРЖКЕ:**



**МИНИСТЕРСТВО
НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

Грант № 14.W03.31.0018



www.lab-test.ru



www.dia-m.ru



www.chimmed.ru



www.galachem.ru



www.abscr.com



ГК АТЛАС

www.atlashealthcare.ru

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ "ИНЭОС OPEN CUP 2020"





ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС-КОНФЕРЕНЦИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ ПО ХИМИИ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОЛИМЕРОВ

Конкурсная комиссия

Председатель жюри Синяшин Олег Герольдович, академик РАН (ИОФХ КазНЦ РАН, Казань)
Кузнецов Александр Алексеевич, д.х.н. (ИСПМ РАН, Москва)
Бадамшина Эльмира Рашатовна, проф. РАН, д.х.н.(ИПХФ РАН, Черноголовка)
Бермешев Максим Владимирович, д.х.н.(ИНХС РАН, Москва)
Кискин Михаил Александрович, проф. РАН, д.х.н.(ИОНХ РАН, Москва)
Вацадзе Сергей Зурабович, проф. РАН, д.х.н.(ИОХ РАН, Москва)
Малеев Виктор Иванович, д.х.н.(ИНЭОС РАН, Москва)
Федоров Юрий Викторович, д.х.н.(ИНЭОС РАН, Москва)
Шапошникова Вера Владимировна, д.х.н.(ИНЭОС РАН, Москва)
Козлов Владимир Андреевич, д.х.н.(ИНЭОС РАН, Москва)

Организационный комитет

Со-председатель конкурса академик РАН Музафарова А. М. (ИНЭОС РАН)
Со-председатель конкурса чл.-корр. РАН Трифонов А. А. (ИНЭОС РАН)
Зам. председателя конкурса Федорова О. А., д.х.н., профессор (ИНЭОС РАН)
Секретарь конкурса Токарев С.Д., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Павлов А. А., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Павлова М. А., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Алиев Т. М., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Устимова М. А. (ИНЭОС РАН)
Сайфутярова А. Э. (ИНЭОС РАН)
Полякова А. С. (ИНЭОС РАН)
Ботезату А. (ИНЭОС РАН)



КОНКУРСНЫЕ РАБОТЫ

СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ В N,O-ДОНОРНЫХ ЭКСТРАГЕНТАХ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ МИНОРНЫХ АКТИНИДОВ

Н. Е. Борисова^{1,2}, А.В. Иванов¹, П. И. Матвеев¹

¹ Химический факультет МГУ

² ИИЭОС РАН

E-mail: borisova.nataliya@gmail.com

Аннотация работы Предложены, синтезированы и протестированы новые полидентатные N,O-экстрагенты для разделения америция, кюрия и европия. Разница в экстракционной способности реагентов различается вплоть до шести порядков при изменении заместителей на периферии лигандов, что объясняется структурными факторами и разницей в типах координации ионов f-элементов в зависимости от их ионных радиусов.

Ключевые слова: актиниды, лантаноиды, N,O-донорные лиганды, кросс-сочетание, комплексы f-элементов.

Основной проблемой современной ядерной энергетики является обращение с высокоактивными отходами (ВАО), образующимися при переработке отработанного ядерного топлива (ОЯТ). Решением этой проблемы может стать замыкание ядерного топливного цикла за счет включения радиоактивных изотопов в состав топливных композиций. Современная переработка ОЯТ основана на использовании PUREX-процесса, в котором выделяют уран и плутоний из азотнокислых растворов методом жидкостной экстракции. При этом образуются большие объемы жидких ВАО, содержащих множество радиоактивных осколков деления и конструкционных элементов. Среди первых наибольшую опасность представляют так называемые «минорные актиниды» (америций, кюрий и нептуний) с их длинными периодами полураспада и большим тепловыделением. В случае замыкания топливного цикла, америций и нептуний далее можно использовать для создания ядерного топлива, кроме того, предполагаемые альтернативные решения включают их трансмутацию до стабильных изотопов или короткоживущих радионуклидов, либо захоронение в виде устойчивых матриц. Разработка технологий выделения и разделения минорных актинидов является наиболее сложной задачей на пути замыкания ядерного топливного цикла. Главная сложность задачи обусловлена необходимостью разделения актинидов и чрезвычайно близких к ним по химическим свойствам лантанидов. Основной задачей данной работы является развитие нового подхода к созданию высокоселективных N,O-донорных экстрагентов, основанного на выявлении закономерностей, связывающих структуру реагентов с их экстракционными свойствами по отношению к f-элементам.

Для решения этой задачи предложены структуры реагентов, основанные на комбинации гетероциклического каркаса, несущего N-донорные центры и задающего дентатность лиганда, с различными O(S)-донорными группами, формирующими псевдополость экстрагента, способную включать в себя ион металла (рис. 1). Комбинация «жестких» и «мягких» донорных центров в одной молекуле призвано обеспечить селективность по отношению к ионам трехвалентных актинидов по сравнению с лантанидами благодаря большей «жесткости» последних. Размер псевдополости реагента задается структурой гетероциклического каркаса, а «жесткость» регулируется природой декорирующих групп. Реализация предложенной стратегии включала в себя разработку новых эффективных и селективных мультиграммовых методов синтеза указанных реагентов, исследование их

экстракционного поведения, а также детальное изучение процессов их комплексообразования с ионами лантаноидов и актининов. Для этого разработаны методы получения соответствующих дикарбоновых кислот, а также предложена новая реакция кросс-сочетания, позволяющая получать бис-фосфиноил-гетероциклы с высокими выходами.

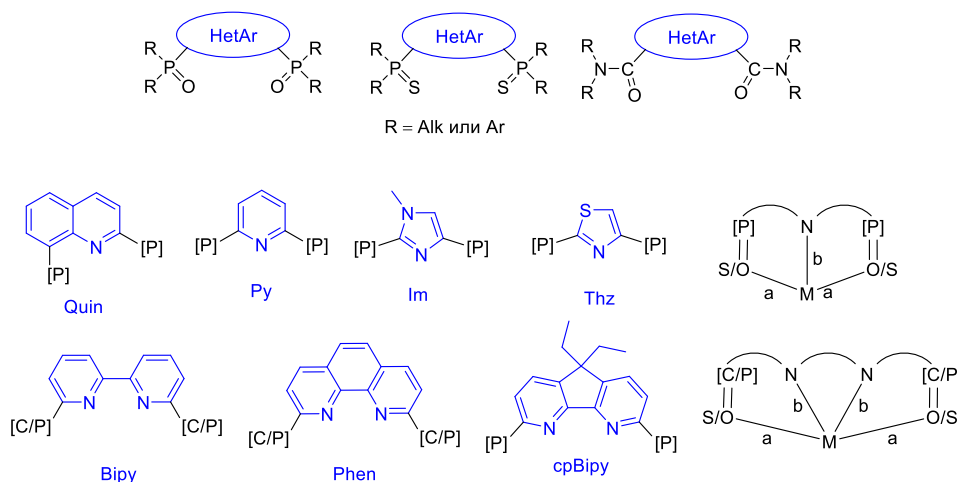


Рисунок 1 Общий вид целевых соединений и комплексов металлов на их основе.

Разработан удобный и масштабируемый подход к синтезу третичных бис(фосфиноксидов) N-донорных гетероциклов (см. рис. 1) на основе реакции Pd-катализируемого фосфорилирования (Схема 1). Исследована зависимость протекания данного кросс-сочетания от природы исходного гетероцикла и вторичного фосфиноксида. Метод успешно расширен на моноарил- и моногетарил галогениды. Оптимальными для протекания реакции являются следующие условия: Pd(OAc)₂/dppf/Cs₂CO₃/DMF. При синтезе бис(фосфиноксидов) со стерически затрудненными заместителями на атоме фосфора наилучшие результаты достигаются при использовании системы Pd(OAc)₂/dippf/*t*BuOK/PhMe. Предложен синтетический подход к новым несимметричным бис(фосфиноксидам) на основе пиридина, 2,2'-бипиридина, 1,10-фенантролина, имидазола и тиазола. Показана возможность последовательного введения одной из фосфиноксидных групп в дигалогениды. Структуры ключевых фосфиноксидов изучены в кристалле и в растворе.

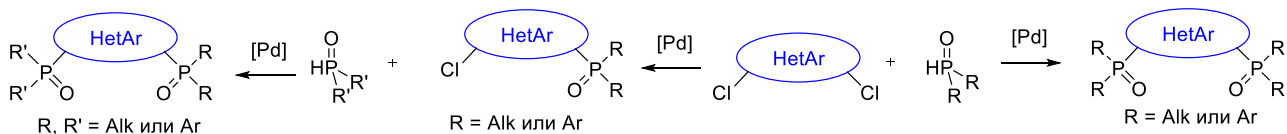


Схема 1. Общая схема реакций каталитического фосфорилирования

Для получения реагентов амидного типа разработаны методы мультиграммового синтеза соответствующих N-донорных гетероциклических дикарбоновых кислот фенантролинового и 2,2'-бипиридинного ряда (Схемы 2 и 3), структуры последних в кристалле оказались не предорганизованными для связывания иона металла: 2,2'-бипиридинные фрагменты и амидные группы развернуты друг относительно друга. Донорные атомы кислорода и азота находятся на максимальном удалении, а плоскости пиридиновых колец, анилидов и амидной группы повернуты так, что исключают прямое сопряжение между ними. В растворе конформация амида зависит от природы заместителей в амидной группе и пиридиновых кольцах: для небольших по размерам заместителей или для производных 4,4'-дизамещенных карбоновых кислот реализуется конформация наблюдаемая в кристалле, для объемных

заместителей в анилидном фрагменте характерна конформация с предорганизованным бипиридилным фрагментом, а для *para*-гексиланилида незамещенной кислоты наблюдается предорганизация карбонильных групп за счет их сближения с пиридиновыми кольцами.

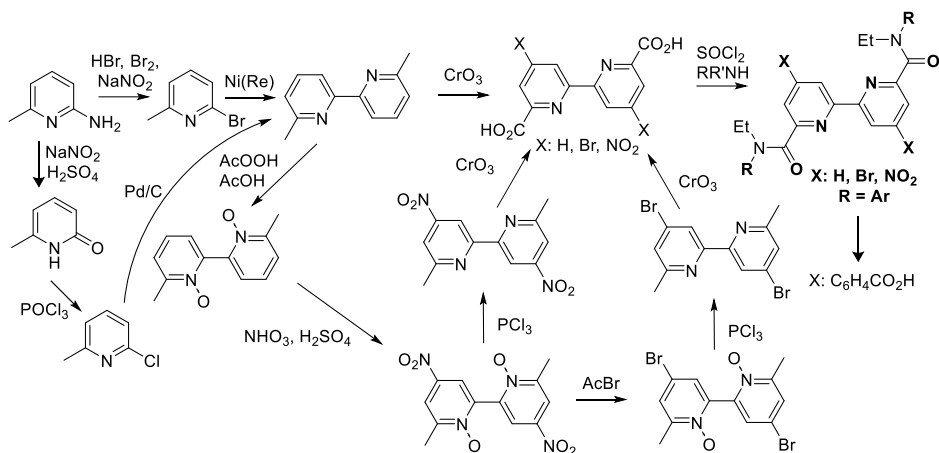


Схема 2. Общая схема синтеза диамидов 2,2'-бипиридинового ряда

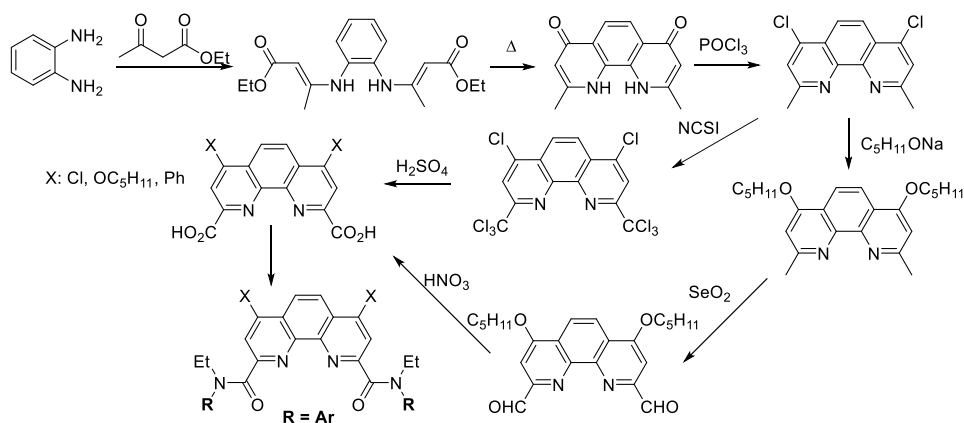


Схема 3. Общая схема синтеза диамидов фенантролинового ряда

Также синтезирован ряд новых третичных бис(фосфинсульфидов) на основе пиридина и 2,2'-бипиридина, показано, что для получения этих соединений оптимальным является использование сульфида фосфора, а не реагента Лоуссона.

Исследование экстракционного поведения синтезированных реагентов показало, что для диамидов дикарбоновых кислот в зависимости от природы заместителя в амидном и гетероциклическом фрагментах экстракционная эффективность и селективность может различаться на порядок. Для реагентов на основе бис(фосфиноксидов) эффективность извлечения изменяется на шесть порядков при изменении типа замещения в фосфиноксидном фрагменте, а селективность варьируется на полтора порядка.

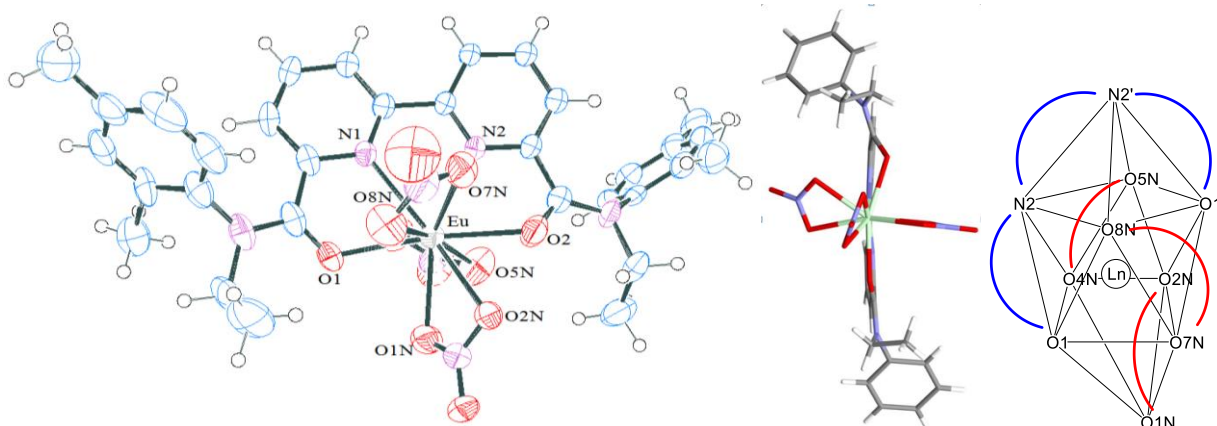


Рисунок 2. Структура типичного комплекса лантаноида с тетраденатным лигандом амидного типа

Изучение структур комплексов полученных экстрагентов с f-элементами показало, что причиной возникновения селективности и изменения ее при замещении на периферии лиганда являются супрамолекулярные эффекты, что приводит к возникновению тонкой селективности по размеру катиона. В случае диамидных реагентов – выход атома кислорода карбонильной группы из плоскости гетероциклического фрагмента и другой карбонильной группы (рис. 2). Наблюдается хорошая корреляция между выходом атома кислорода из плоскости лиганда в комплексе и коэффициента разделения пары Am/Eu (или пары Ln/Eu при извлечении серии лантаноидов) для соответствующего реагента. Коэффициент Пирсона составляет 0.94. В комплексах триденатных фосфиноксидов происходит изменение типа координации лиганда с металлом в зависимости от его ионного радиуса (рис. 3). В результате впервые обнаружен фосфоросодержащий реагент, проявляющий высокую селективность в разделении пары америций/кюрий.

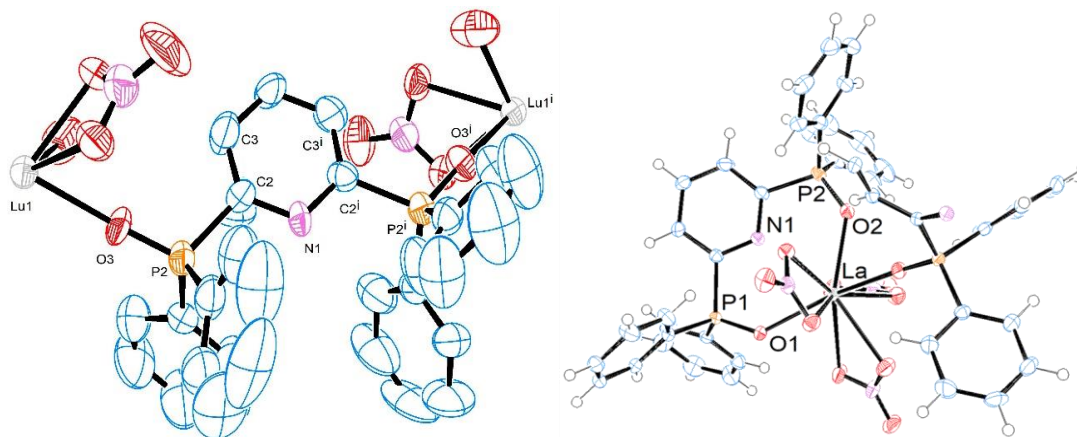


Рисунок 3. Структура комплексов лантаноидов (середины и конца ряда (Eu, Lu) слева, начала ряда (La) справа) с триденатным лигандом P=O-типа

Полученные вещества были охарактеризованы при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН (РСА). Авторы выражают признательность Закировой Г.Г. за активное участие в разработке методов синтеза фосфиноксидных реагентов.

СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С-О СОЧЕТАНИЕ АЦИЛПЕРОКСИДОВ

В.А. Виль¹, Я.А. Барсегян¹, Е. С. Горлов¹, А. О. Терентьев¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
vil@ioc.ac.ru

Разработаны подходы к синтезу ранее недоступных ацилпероксидов. Создан концептуально новый подход к процессам окислительного сочетания. Открыто окислительное С-О сочетание, в котором диацилпероксид выступает одновременно в роли окислителя и О-компонента.

Ключевые слова: органические пероксиды; карбонильные соединения; окислительное сочетание; образование С-О связи.

Введение

Работа посвящена поиску селективных методов синтеза органических ацилпероксидов из доступных дикарбонильных соединений и разработке процессов окислительного С-О сочетания с их участием (Схема 1).

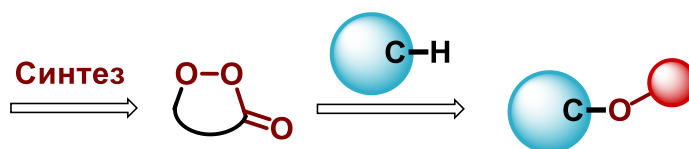


Схема 1.

Более чем вековая история химии органических пероксидов тесно связана с производством широкого ряда практически ценных молекул и материалов: противомаларийных (артеролан и артемизинин), противоопухолевых, антигельминтных, противовирусных и противомикробных препаратов, окислителей, инициаторов полимеризации и вулканизирующих веществ, а также взрывчатых соединений. Несмотря на долгую историю развития химии пероксидов, их селективный синтез и труднодоступность как определенных классов пероксидов, так и отдельных структур остаются фундаментальной проблемой.

В последнее десятилетие окислительному кросс-сочетанию (cross-dehydrogenativecoupling) уделяется значительное внимание, поскольку образование новой связи в этих процессах происходит с высокой атомной эффективностью и не требует введения в молекулы функциональных групп, необходимых в других подходах к кросс-сочетанию. Среди главных типов сочетания: С-С, С-N, С-P, С-S, С-O, наиболее подробно изучено С-С сочетание. В наименьшей степени изучено окислительное сочетание с образованием С-О связи, это обусловлено побочными процессами окисления и фрагментации исходных субстратов, например, с образованием спиртов и карбонильных соединений.

Развивается практически неизвестное направление в химии пероксидов и реакций окисления с их участием, где кислород становится линкером, соединяющим два углеродсодержащих фрагмента целевой молекулы; реакции протекают с абсолютной атомной эффективностью. За более чем столетнюю историю органических пероксидов в подавляющем большинстве процессов (реакции Байера-Виллигера, Криге, Хока, КорнблюмаДеЛаМаре, Дэйкина, окисление перкислотами, диоксиранами и др.) их

применение основывалось на переносе активного кислорода, часто с существенной перестройкой исходной молекулы.

Результаты работы и их обсуждение

Реакция Байера-Виллигера была открыта Адольфом Байером (Adolf von Baeyer) и Виктором Виллигером (Victor Villiger) в 1899 году, и к настоящему моменту ей посвящены тысячи работ (Схема 2). Эта фундаментальная реакция открывает доступ к сложным эфирам и лактонам из кетонов. На протяжении истории перегруппировке приписывалось несколько механизмов. В настоящее время общепринятым считается механизм, протекающий через тетраэдрический интермедиат Криге (Criegee) (Схема 2). Удивительно, но этот интермедиат не был зафиксирован и охарактеризован до настоящего времени.

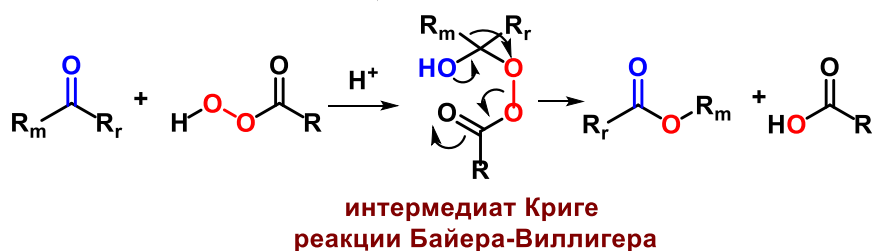


Схема 2.

Гидроксиацилпероксиды, интермедиаты Криге, (Схема 2) оставались неуловимыми из-за их высокой реакционной способности. Принимая во внимание тот факт, что анализ тонких взаимодействий в структуре интермедиата Криге – это ключ к пониманию механизма перегруппировки Байера-Виллигера и созданию стерео- и региоселективных вариаций реакции, целью данного исследования стал поиск подходов к синтезу стабильных интермедиатов Криге и анализ их внутримолекулярных взаимодействий.

Были разработаны подходы к синтезу β/γ -гидроперокси β/γ -пероксилактонов – стабильных циклических перокси-интермедиатов Криге, на основе взаимодействия кетоэфиров с пероксидом водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Схема 3) [1–3]. Ключевым фактором, определяющим эффективность реакции стал 10-кратный избыток эфирата трехфтористого бора. Обнаружено, что мягкое восстановление гидроперокси-пероксида приводит к β/γ -гидрокси β/γ -пероксилактонам – стабильным циклическим интермедиатам Криге [1, 3].

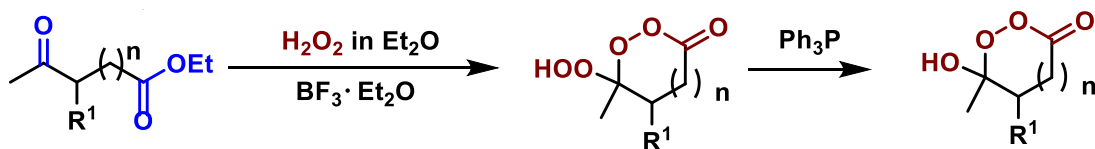


Схема 3.

С использованием созданных методов были получены циклические интермедиаты Криге и их перокси-аналоги, что позволило проанализировать внутримолекулярные взаимодействия в этих структурах и понять, какие факторы влияют на стабилизацию и дестабилизацию гидроксиацилпероксидов (Схема 4) [1, 3].

полученные циклические интермедиаты Криге

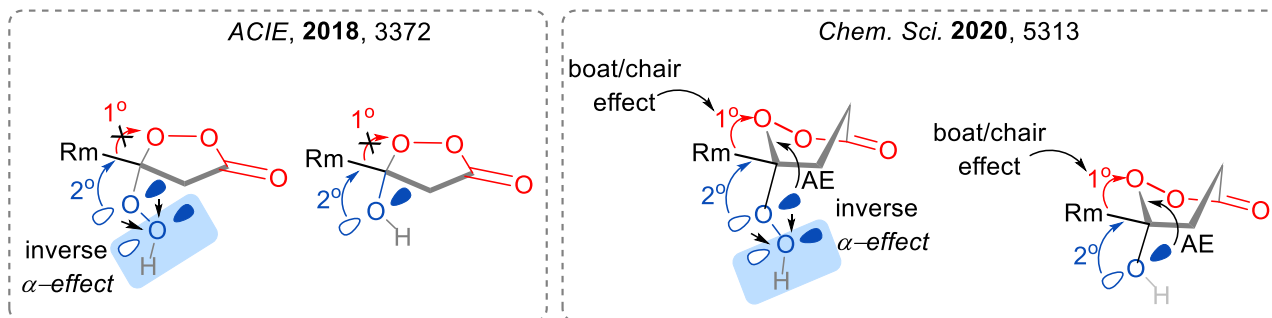


Схема 4.

Исследования в области внутримолекулярных взаимодействий привели нас к изучению природы фундаментального интермедиата в химии пероксидов – пероксикарбениевого иона. Открытие дестабилизирующего эффекта акцепторных групп на пероксикарбениевый ион позволило разработать трехкомпонентную конденсацию β-кетозэфиров, H₂O₂ и спиртов с получением нового класса пероксидов - β-алкокси-β-пероксилактонов с выходами от умеренного до высокого (Схема 5) [4]. В отличие от предыдущих работ, где спирты выступали инертной средой в реакциях карбонильных соединений с пероксидом водорода, в нашей работе спирты играют роль второго нуклеофильного партнера в реакции с бифункциональным дикарбонильным электрофилом.

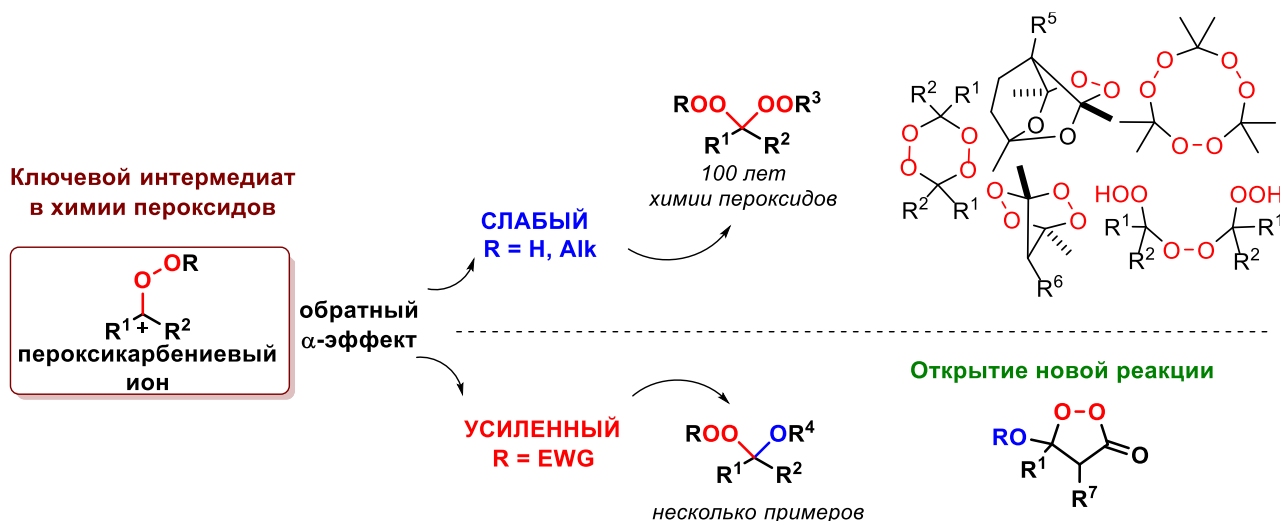


Схема 5.

Обнаружены процессы окислительного кросс-сочетания, в которых ацилпероксиды выступают и в роли окислителя, и O-компонента. Открыто окислительное C-O сочетание малонил пероксидов с эфирами енолов, протекающее через окислительное [5+2] циклоприсоединение (Схема 6) [5]. Продуктов традиционного окисления эфиров енолов по Рубботому с переносом только атома активного кислорода не наблюдается. В случае реакции силиловых эфиров енолов с малонил пероксидами были получены α-ацилоксикетоны с 35-88 % выходами. При использовании метиловых эфиров енолов наблюдалась необычная окислительная трансформация – окислительное C-O сочетание с сохранением легко окисляемого фрагмента енол эфира. В результате реакции были получены α'-ацилокси эфиры енолов с выходом 49-64%. Парадоксальная ситуация сохранения енольной двойной

связи в реакции окисления иллюстрирует неограниченные возможности малонил пероксидов в органическом синтезе.

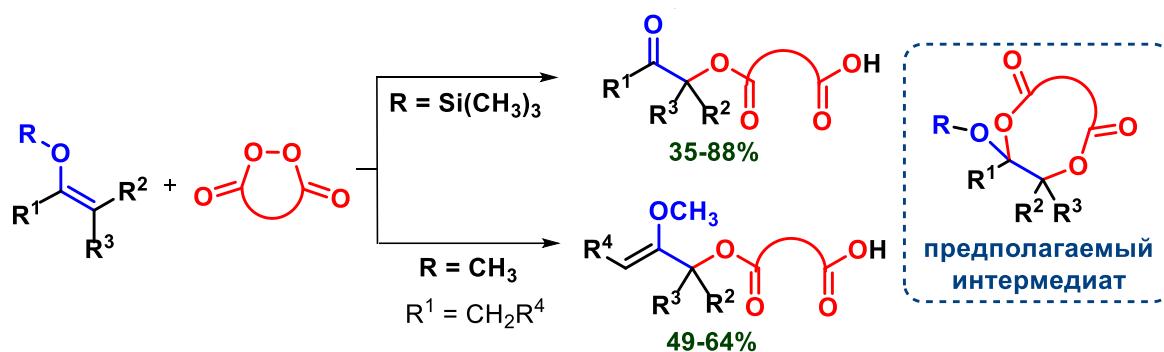


Схема 6.

Выводы:

1. Впервые получены стабильные 5- и 6-членные интермедиаты Криге реакции Байера-Виллигера и их перокси-аналоги. Разработан метод синтеза β - и γ -пероксилактонов на основе взаимодействия кетоэфиров с пероксидом водорода в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Исследованы стереоэлектронные причины аномальной стабильности синтезированных β - и γ -пероксилактонов.

2. Открыта трёхкомпонентная циклизация β -кетоэфиров, пероксида водорода и спиртов с получением β -алкокси- β -пероксилактонов. Введение более слабого нуклеофила (спирта) в каскад реакций карбонильного соединения с пероксидом водорода стало возможным за счет контролируемой дестабилизации промежуточного пероксикарбениевого катиона.

3. Создан концептуально новый подход к процессам окислительного сочетания. Открыто окислительное C–O сочетание, в котором диацилпероксид выступает одновременно в роли окислителя и O-компонента.

4. Разработан метод окислительного C–O-сочетания малонил пероксидов с силиловыми и метиловыми эфирами енолов с получением α -ацилоксикетонов и α' -ацилокси эфировенолов, соответственно. Обнаружено, что ключевой стадией сочетания является окислительное [5 + 2] циклоприсоединение малонил пероксидов к эфирам енолов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (Проект № 21-43-04417)

Список литературы

1. V. A. Vil', G. d. P. Gomes, O. V. Bitjukov, K. A. Lyssenko, G. I. Nikishin, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 3430.
2. V. A. Vil', G. d. P. Gomes, M. V. Ekimova, K. A. Lyssenko, M. A. Syroeshkin, G. I. Nikishin, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 13427.
3. V. A. Vil', Y. A. Barsegyan, L. Kuhn, M. V. Ekimova, E. A. Semenov, A. A. Korlyukov, A. O. Terent'ev, I. V. Alabugin, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 5313.
4. V. A. Vil', Y. A. Barsegyan, D. V. Barsukov, A. A. Korlyukov, I. V. Alabugin, A. O. Terent'ev, *Chem. A Eur. J.*, **2019**, *25*, 14460.
5. V. A. Vil', E. S. Gorlov, O. V. Bitjukov, Y. A. Barsegyan, Y. E. Romanova, V. M. Merkulova, A. O. Terent'ev, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 3173.

РЕАКЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ АЦЕТАЛЕЙ С НУКЛЕОФИЛАМИ – НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

А.С. Газизов, А.В. Смолобочкин, Т.С. Ризбаева, Р.А. Турманов, А.С. Меляшова, А.Р.
Бурилов, М.А. Пудовик

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
E-mail: agazizov@iopc.ru

Разработаны новые подходы к синтезу широкого круга гетероциклических соединений – 2-арил-, 2-гетероарил-, 2-фосфорилпирролидинов, 4-(гетеро)арилимидазолидин-2-онов и бензодиазепин-2-онов, основанные на внутримолекулярной циклизации азотсодержащих ацеталей в присутствии нуклеофильных реагентов.

Ключевые слова: *пирролидин, имидазолидин-2-он, бензодиазепин, азотсодержащие ацетали*

Азотсодержащие гетероциклические соединения – один из наиболее привлекательных классов органических соединений с точки зрения их биологической активности. Гетероциклический остов входит в состав множества как природных [1,2] (алкалоиды никотин, гигрин, аминокислота пролин и т.д.), так и синтетических биологически активных соединений [3]. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза азотсодержащих гетероциклов [4–8].

В настоящей работе обобщены результаты наших исследований, направленных на разработку новых одностадийных подходов к синтезу разнообразных замещённых гетероциклических соединений основанных на кислотно-катализируемых реакциях функционализированных ацеталей с ароматическими, гетероциклическими и фосфорсодержащими нуклеофилами.

В основе развиваемого нами подхода к синтезу замещённых гетероциклов лежит идея о возможности сочетания двух процессов – внутримолекулярной циклизации исходного азотсодержащего ацетала с образованием гетероциклического кольца, и дальнейшей межмолекулярной функционализации промежуточного катиона иминия тем или иным нуклеофильным реагентом.

В рамках реализации этого подхода нами были разработаны новые одностадийные методы синтеза ранее неизвестных 2-арил-, 2-(гетеро)арил-, 2-фосфорилпирролидинов, региоселективный метод синтеза новых 4-(гетеро)арилимидазолидин-2-онов и бензодиазепинонов; обнаружено ранее не описанное кислотно-катализируемое раскрытие пирролидинового цикла в ряду производных 2-арилпирролидина; а также изучена биологическая, в первую очередь противораковая, активность полученных соединений.

Синтез производных пирролидина

Нами был разработан новый метод синтеза *N*-замещённых производных пирролидина, имеющих во втором положении гетероцикла арильные и гетероциклические заместители, основанный на взаимодействии производных 4,4-диэтоксипутан-1-амина с *C*-нуклеофилами в присутствии кислотного катализатора (Схема 1) [9–14]. Следует отметить, что разработанный подход позволяет варьировать как заместители у атома азота, так и природу нуклеофила в весьма широких пределах. В дальнейшем нами было обнаружено, что в

качестве нуклеофилов в этой реакции могут быть использованы и производные P(III), что позволило успешно осуществить синтез целого ряда 2-фосфорилпирролидинов – фосфорсодержащих аналогов аминокислоты пролина[15].

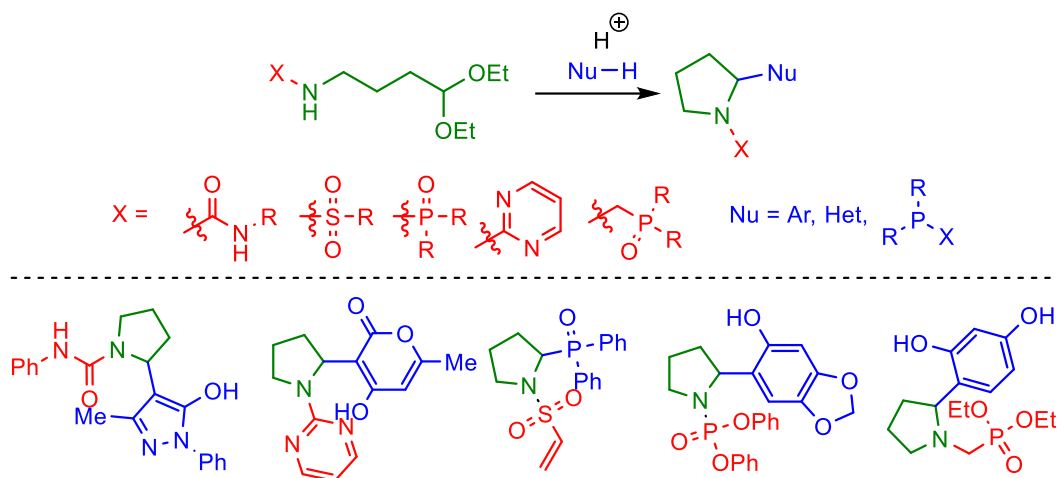


Схема 1 Одностадийный подход к синтезу 2-замещенных пирролидинов и некоторые полученные соединения

Еще один подход к синтезу производных пирролидина был разработан с использованием обнаруженной нами ранее новой реакции *N*-(4,4-диэтоксипропил)арилметаниминов, приводящей к образованию солей 3-арилиден-1-пирролидина[7,16]. Последующее взаимодействие полученных соединений с рядом гетероциклических и ароматических *S*-нуклеофилов позволило осуществить синтез ранее неизвестных 2-замещенных 3-арилиденпирролидинов (Схема 2)[17]. Особенностью полученных соединений является наличие экзоциклической кратной связи C=C, что обуславливает возможность их дальнейшей модификации.

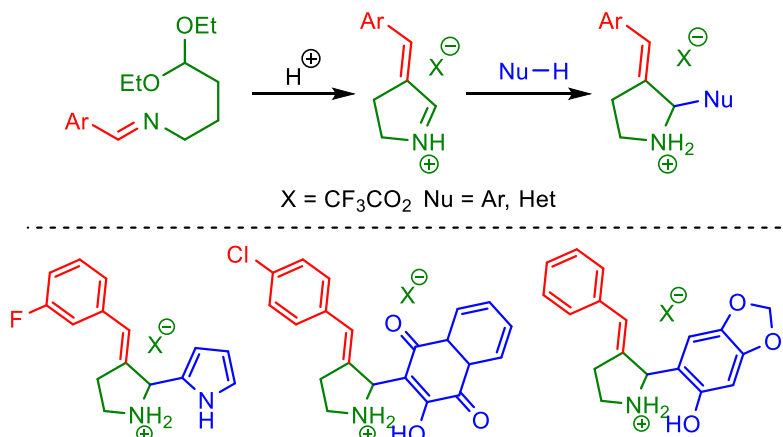


Схема 2 Синтез 3-арилиден-2-(гетеро)арилпирролидинови некоторые полученные соединения

Кроме того, в ходе исследований нами было обнаружено, что пирролидиновый цикл некоторых 2-арилпирролидинов способен раскрываться под действием сильных кислот, и разработан основанный на этом метод синтеза функционализированных дибензоксантенов, диарилбутанов и макроциклических соединений – каликс[4]резорцинов (Схема 3)[18].

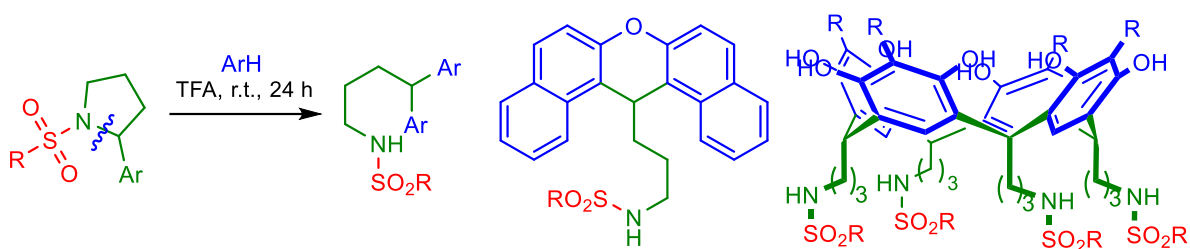
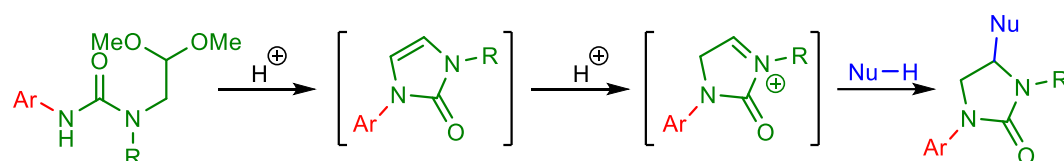


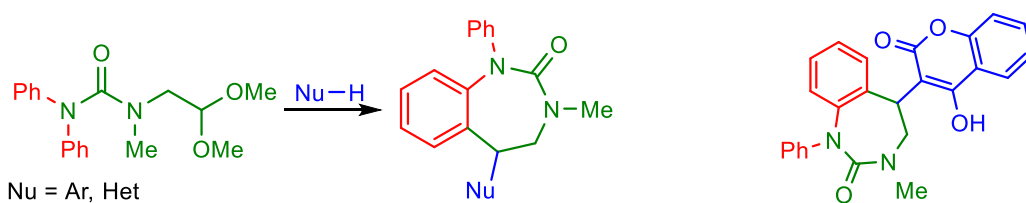
Схема 3 Кисотно-катализируемое раскрытие пирролидинового цикла и метод синтеза дибензоксантенов, каликсаренов и диарилбутанов на его основе

Синтез имидазолидин-2-онов и бензодиазепин-2-онов

Ещё одним объектом исследования в рамках этой работы являлись производные 2,2-диметоксиэтан-1-амина – (2,2-диэтоксипропан)мочевина. Взаимодействие этих соединений с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами позволило осуществить синтез широкого ряда 4-арилимидазолидин-2-онов (Схема 5)[19]. Очевидно, в данном случае в качестве реакционной частицы выступает катион имидазолия. Примечательно, что реакция протекает через промежуточное образование неопределённых гетероциклических соединений – имидазолин-2-онов, и с исключительно высокой степенью региоселективности приводит к образованию только одного из двух возможных региоизомеров. Интересно также, что при использовании тетразамещённой (2,2-диэтоксипропан)мочевина реакция приводит к образованию других гетероциклических соединений – ранее неизвестных производных 4-(гетеро)арилбензодиазепин-2-она.



R = H, Alk Nu = Ar, Het



Nu = Ar, Het

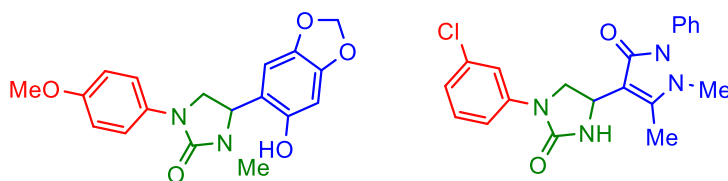


Схема 4 Подход к синтезу 4-арилимидазолидин-2-онов и бензодиазепин-2-онов и некоторые полученные соединения

Таким образом, нами была продемонстрирована применимость предлагаемого нами подхода к синтезу широкого круга разнообразных гетероциклических соединений. К преимуществам разработанных методов синтеза 2-замещённых пирролидинов, имидазолидин-2-онов и бензодиазепинонов следует отнести их одnoreакторность и возможность проведения синтеза без необходимости выделения промежуточных продуктов, доступность исходных соединений и используемых в качестве катализаторов кислот Бренстеда. Некоторые из

полученных соединений обладают селективной цитотоксичностью в отношении раковых клеток, сравнимой с таковой препарата Тамоксифена, в то же время являясь низкотоксичными для нормальных клеток, и, таким образом, представляют интерес с точки зрения создания новых типов противораковых препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20020)

Список литературы

1. R. G. S. Berlinck, M. H. Kossuga, *Modern Alkaloids*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2007**.
2. R. E. Schults, *Dictionary of Alkaloids*, **1990**.
3. E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
4. J. Li, Y. Ye, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 864–892.
5. A. В. Смолобочкин, А. С. Газизов, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик, О. Г. Синяшин, *Усп. хим.* **2021**, *90*, 395–417.
6. A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, R. A. Turmanov, D. S. Abdullaeva, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Synthesis (Stuttg.)* **2020**, *52*, 2162–2170.
7. A. S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152371.
8. А. С. Газизов, А. В. Смолобочкин, *ХГС* **2018**, *54*, 683–685.
9. A. V. Smolobochkin, R. A. Turmanov, D. S. Abdullaeva, A. S. Gazizov, J. K. Voronina, N. O. Appazov, D. N. Buzyurova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 12045–12050.
10. А. В. Смолобочкин, Р. А. Турманов, А. С. Газизов, Е. А. Кузнецова, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик, *Химия гетероциклических соединений* **2020**, *56*, 1363–1365.
11. A. V. Smolobochkin, E. A. Muravyeva, L. I. Vagapova, I. R. Knyazeva, J. K. Voronina, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, A. V. Gildebrant, I. S. Sazykin, M. A. Sazykina, et al., *Chem. Biodivers.* **2019**, *16*, e1800490.
12. A. V. Smolobochkin, T. S. Rizbayeva, A. S. Gazizov, J. K. Voronina, A. B. Dobrynin, A. V. Gildebrant, A. G. Strel'nik, I. S. Sazykin, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, et al., *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5709–5719.
13. A. V. Smolobochkin, T. S. Rizbayeva, A. S. Melyashova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, O. G. Sinyashin, A. S. Gazizov, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9322–9330.
14. A. Smolobochkin, A. Gazizov, M. Sazykina, N. Akylbekov, E. Chugunova, I. Sazykin, A. Gildebrant, J. Voronina, A. Burilov, S. Karchava, et al., *Molecules* **2019**, *24*, 3086.
15. A. V. Smolobochkin, R. A. Turmanov, A. S. Gazizov, A. D. Voloshina, J. K. Voronina, A. S. Sapunova, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131369.
16. A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, A. S. Melyashova, J. K. Voronina, A. G. Strel'nik, S. Z. Vatsadze, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, O. A. Fedorova, O. G. Sinyashin, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 50955–50960.
17. A. S. Melyashova, A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, J. K. Voronina, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130681.
18. A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *J. Chem.* **2019**, *2019*, 1–7.
19. A. V. Smolobochkin, A. S. Gazizov, N. K. Otegen, J. K. Voronina, A. G. Strel'nik, A. I. Samigullina, A. R. Burilov, M. A. Pudovik, *Synthesis (Stuttg.)* **2020**, *52*, 3263–3271.

ОЛИГООРГАНОТЕТРЕЛАНЫ: СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ 14-ОЙ ГРУППЫ СО СВЯЗЯМИ ЭЛЕМЕНТ-ЭЛЕМЕНТ

К.В. Зайцев

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
zaitsev@org.chem.msu.ru

Представлены данные по синтезу, исследованию структуры и свойств олигоорганотетреланов ($R_3E-(ER'_2)-ER''_3$; $E, E' = Si, Ge, Sn$), производных элементов 14-ой группы со связями элемент-элемент. Изучены четыре типа производных, включая гиперкоординированные, донорно-акцепторные, олиготиенильные соединения и комплексы с переходными металлами. Выявлены корреляции между строением и свойствами этих производных.

Ключевые слова: олигоорганотетреланы; элементы 14-ой группы; связь элемент-элемент; химия элементорганических соединений; рентгеноструктурный анализ.

В настоящее время химия элементов 14-ой группы ($E = Si$ [1, 2], Ge [3], Sn [4]) переживает бурный рост, что связано как с исследованиями новых уникальных классов соединений (тетриленов [5]; производных с кратными связями и др.), так и их практическим применением (новые материалы; активация малых молекул по аналогии с переходными металлами [6] и т.д.). Среди актуальных объектов исследования особое место занимают олигоорганотетреланы [7]. Олигоорганотетреланы представляют собой молекулярные соединения элементов 14-ой группы, содержащие связь элемент-элемент. Благодаря σ -сопряжению между атомами E (Схема 1) в цепи у этих производных появляются новые уникальные свойства (люминесценция, проводимость, электрохимическая активность, термохромизм и пр.). Необходимо отметить, что к началу наших работ в литературе были описаны, в основном, симметричные и/или нефункционализированные производные. Целью представленной работы являлся синтез новых типов олигоорганотетреланов, в том числе несимметричных, установление их структуры, исследование физико-химических характеристик, выявление корреляций «структура – свойство». При этом в ряде случаев оказалось необходимым разрабатывать методы синтеза исходных моногерманов.

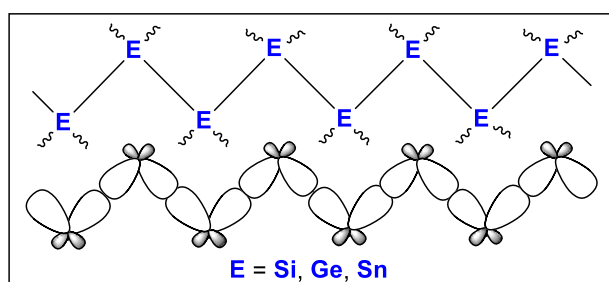


Схема 1.

В ходе работы мы исследовали четыре группы соединений: 1) гиперкоординированные олигоорганосиланы [8, 9]; 2) донорно-акцепторные олигоорганогерманы [10]; 3) олиготиенильные производные [11]; 4) арильные олигоорганотетреланы с металлоорганическими заместителями $M(CO)_3$ ($M = Cr, W$) [12-15]. Для изученных групп соединений мы осуществляли значительное изменение структуры путем варьирования электронных и стерических свойств заместителей, количества и типа атомов E в цепи, типа замещения (терминальный/внутренний). Такой подход позволил значительно модифицировать свойства целевых соединений.

В качестве **гиперкоординированных** олигоорганосиланов выступали соединения, в которых один из атомов кремния увеличивает свое координационное число (КЧ 5) за счет дополнительного внутримолекулярного связывания с донорным атомом лиганда. В качестве лигандов использовали доступные трис(фенолы), причем такой выбор был обусловлен возможностью увеличения сопряжения между органическим и элементоорганическим фрагментами молекулы. Целевые соединения синтезированы разными способами, при этом основной метод заключался в реакции генерируемых *in situ* силилкалиевых реагентов с Si-производными (Схема 2).

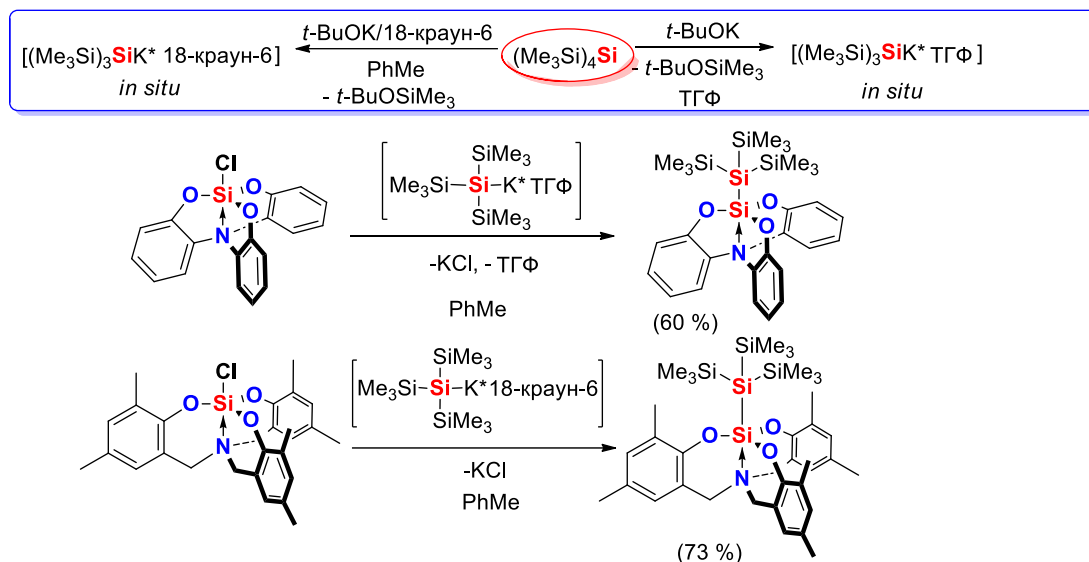


Схема 2.

Мы установили, что в таких производных гиперкоординация слабо влияет на σ -сопряжение (по данным УФ спектроскопии λ 225-285 нм, ϵ $0.4-6.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). По данным РСА координационный полиэдр гиперкоординированного атома SiO_3 представляет тригональную бипирамиду (ТБР-5) с атомами кислорода в экваториальной плоскости.

Известно, что олигоорганогерманы, содержащие акцепторные группы, часто являются нестабильными (например, $[\text{Ge}_3\text{Cl}_8]$). Мы предположили, что использование в качестве акцепторных групп ароматических заместителей за счет σ - π -сопряжения позволит получать стабильные производные. В качестве **донорно-акцепторных** олигоорганогерманов нами изучены соединения, содержащие донорные и акцепторные группы при разных атомах германия. Такие производные синтезированы в реакции гидрогермолиза при взаимодействии Ge-H и Ge-NMe₂ производных (Схема 3).

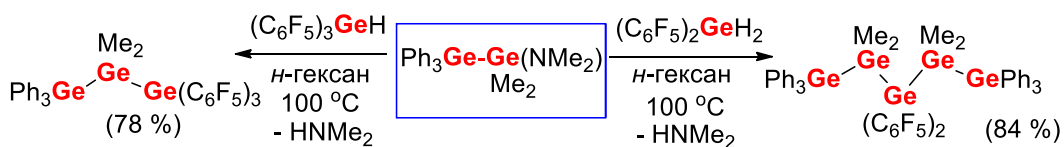


Схема 3.

С увеличением количества атомов германия в цепи σ -сопряжение возрастает (полоса УФ поглощения сдвигается в красную область для пентагермана по сравнению с тригерманом). Мы нашли, что для рассмотренных донорно-акцепторных олигоорганогерманов наблюдается люминесценция (в CH_2Cl_2 , λ_{em} 350-351 нм vs. λ_{em} 373-400 нм, порошок).

Олиготиенильные группы (2,2'-Th₂, 2,2',2'',2'''-Th₃) обладают донорными свойствами; исследование таких производных описано, в основном, для кремния. Это побудило нас провести сравнительный анализ серии Ge- и Si-олиготиенилтетреланов. Простота синтеза целевых производных обусловлена кислотностью α-протонов в Thкольцах (Схема 4). При этом мы показали, что свойства олиготиенилолиготетреланов зависят от типа замещения (терминальные vs. внутренние в зависимости от концевого или внутримолекулярного расположения E-E фрагмента, соответственно). Так, для терминальных производных наблюдается эффективное σ-π-сопряжение между E₂, Th₂, E₂-фрагментами (Th₂кольца копланарны по данным РСА), что приводит к сдвигу полос поглощения в УФ спектре в красную область по сравнению с внутренними производными.

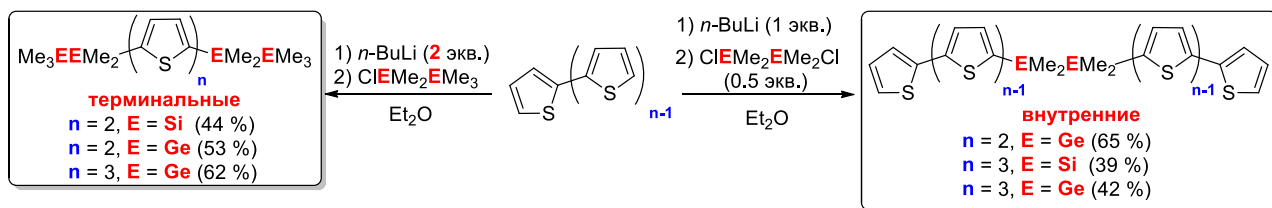


Схема 4.

Комплексы олигоорганогерманов с карбонилами переходных металлов получали несколькими способами, причем наиболее эффективные методы состоят в действии арильных олигоорганогерманов на M(CO)₃(NCMe)₃ в ТГФ (Схема 5) или в металлировании литиированных производных (Схема 6).

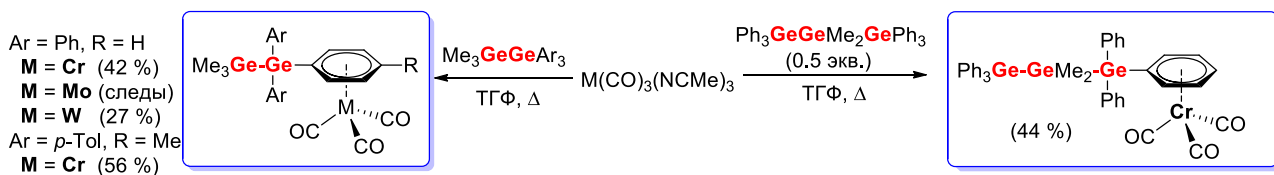


Схема 5.

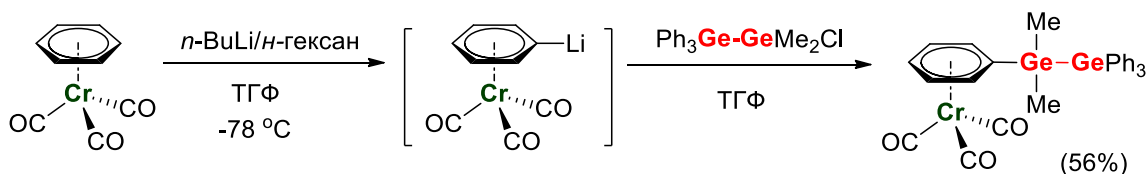


Схема 6.

Необходимо отметить, что полосы УФ поглощения этих комплексов bathochromно сдвинуты по сравнению с соединениями, не содержащими беззаместители, что свидетельствует о донорных свойствах олигогермилных заместителей. Кроме того, мы показали, что такие комплексы обратимо окисляются электрохимически, что выгодно отличает их от немаллированных производных.

Для комплексов арильных олигоорганогерманов с переходными металлами мы детально изучили внутри- и межмолекулярные гаптотропные η⁶, η⁶-перегруппировки, в том числе с привлечением DFT.

Таким образом, в работе детально исследованы четыре группы несимметричных олигоорганотетреланов. Разработаны эффективные методы их синтеза в зависимости от структуры; установлены основные структурные характеристики этих производных

элементов 14-ой группы; изучены их физико-химические свойства. Полученные соединения могут найти применение в создании материалов с полезными (люминесцентными, проводниковыми) свойствами. Кроме того, развитие этой тематики предполагает направленный дизайн и синтез моносиллильных и/или моногермилльных предшественников с заданной структурой. Использование полученных результатов для синтеза функционализированных олигоорганотетреланов (т.е. содержащих органические функциональные группы) позволит расширить их применение в современной химии элементоорганических соединений.

Список литературы

1. Organosilicon Compounds: Theory and Experiment (Synthesis), V. Lee (Ed.), **2017**, V. 1, 756 pp.
2. Organosilicon Compounds: Experiment (Physico-Chemical Studies) and Applications, V. Lee (Ed.), **2017**, V. 2, 397 pp.
3. C. S. Weinert, 3.13 – Germanium Organometallics, in Comprehensive Organometallic Chemistry III, D. M. P. Mingos, R. H. Crabtree (Eds.), **2007**, 699-808.
4. A. G. Davies, Organotin Chemistry, **2004**, 438 pp.
5. V. Y. Lee, A. Sekiguchi, Organometallic Compounds of Low-Coordinate Si, Ge, Sn and Pb: From Phantom Species to Stable Compounds, **2010**, 448 pp.
6. P. P. Power, *Nature*, **2010**, 463, 171.
7. M. L. Amadoruge, C. S. Weinert, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 4253.
8. M. Aghazadeh Meshgi, K. V. Zaitsev, M. V. Vener, A. V. Churakov, J. Baumgartner, C. Marschner, *ACS Omega*, **2018**, 3, 10317.
9. K. V. Zaitsev, O. Kh. Poleshchuk, *Monatsh. Chem.*, **2019**, 150, 1773.
10. K. V. Zaitsev, A. V. Kharcheva, K. Lam, Z. Zhanabil, G. Issabayeva, Yu. F. Oprunenko, A. V. Churakov, G. S. Zaitseva, S. S. Karlov, *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 867, 228.
11. K. V. Zaitsev, K. Lam, O. Kh. Poleshchuk, L. G. Kuz'mina, A. V. Churakov, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 5431.
12. K. V. Zaitsev, K. Lam, V. A. Tafeenko, A. A. Korlyukov, O. Kh. Poleshchuk, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2018**, 4911.
13. K. V. Zaitsev, K. Lam, O. Kh. Poleshchuk, S. I. Bezzubov, A. V. Churakov, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2019**, 2750.
14. K. V. Zaitsev, I. P. Gloriov, Yu. F. Oprunenko, E. Kh. Lermontova, A. V. Churakov, *J. Organomet. Chem.*, **2019**, 897, 217.
15. K. V. Zaitsev, I. P. Gloriov, Yu. F. Oprunenko, A. V. Churakov, *Inorg. Chem. Commun.*, **2019**, 109, 107571.

ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ НА SiO₂ ИМИДЫ ТИТАНА КАК КАТАЛИЗАТОРЫ ОКСО-ИМИДНОГО ГЕТЕРОМЕТАТЕЗИСА

П. А. Жижко¹, А. В. Пичугов^{1,2}, А. С. Бушков^{1,3}, А. В. Румянцев^{1,2}, Д. Н. Зарубин¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

²Высший химический колледж, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

³Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
E-mail: zaroubine@ineos.ac.ru

Получены первые примеры иммобилизованных на SiO₂₋₇₀₀ имидов титана с надежно установленной структурой. Показана их высокая эффективность в катализе реакций оксо-имидного гетерометатезиса с участием *N*-сульфиниламинов, изоцианатов, карбонильных соединений.

Ключевые слова: Оксо-имидный гетерометатезис; имидные комплексы титана; гетерогенный металлокомплексный катализ; *N*-сульфиниламины; имины

На фоне бурного развития в области метатезиса непредельных углеводородов все более отчетливо формируется новое перспективное направление каталитического гетерометатезиса (метатезиса разнообразных гетерокумуленов и гетероолефинов). В Лаборатории металлоорганических соединений ИНЭОС РАН в последние годы успешно развивается одна из наиболее практически значимых в этой области методологий – оксо-имидный (=O/=NR) гетерометатезис в приложении к *N*-сульфиниламинам, изоцианатам, разнообразным карбонильными другим соединениям (Рис. 1). К началу исследований мировые успехи

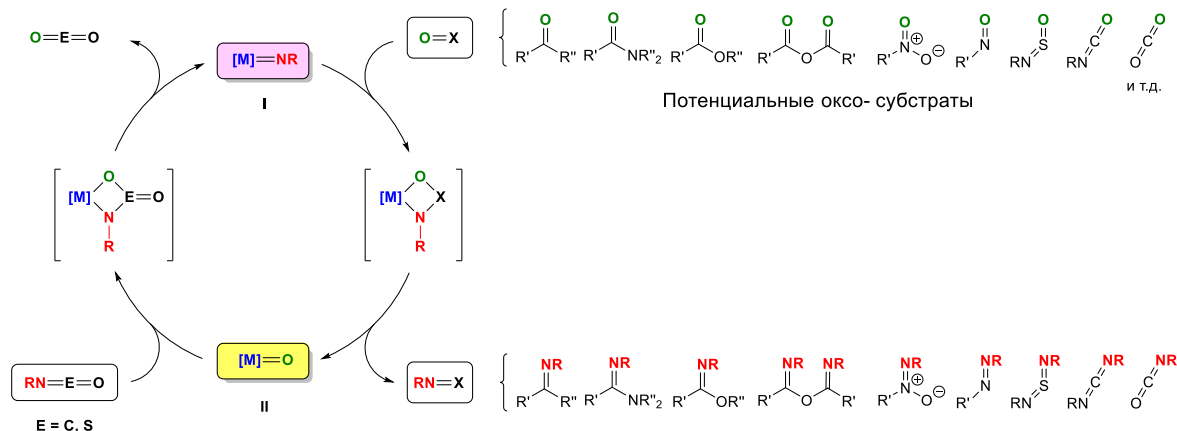


Рисунок 1. Каталитический цикл оксо-имидный гетерометатезиса, где роли имидирующих агентов выступают *N*-сульфиниламины или изоцианаты.

в этом направлении ограничивались лишь единичными сообщениями об имидировании альдегидов изоцианатами и иминофосфоранами в условиях гомогенного металлокомплексного катализа и серией работ по конденсации изоцианатов в карбодиимиды. Наш первоначальный вклад в развитие данной методологии заключался во введении в реакцию *N*-сульфиниламинов (RN=S=O) в качестве имидирующих агентов, расширении ассортимента альдегидов и распространении реакции на простейшие формамиды. В ходе дальнейшего поиска эффективных каталитических систем нами были сформулированы основные критерии отбора потенциальных металлокомплексных катализаторов оксо-имидного гетерометатезиса (наличие терминальных оксо- или имиднолигандов в координационной сфере металла

(структурные формы **II**, Рис.1), мономерность комплекса и др.) и очерчен круг наиболее перспективных металлов (подгруппы ванадия и титана, лантаниды и актиниды). Основным препятствием на пути использования имидных комплексов этих металлов в гетерометатезисных процессах оказалась ярко выраженная склонность их оксидов к трансформации в олигомерные структуры с мостиковыми оксо-группами, ведущей к дезактивации катализатора на стадии образования оксо-формы (**II**, Рис.1). Простой и изящный способ решения этой проблемы был предложен нами через использование подходов *SOMC* (*Surface Organometallic Chemistry*). Так, путем *графтинга* (*grafting*) молекулярного прекурсора на термически подготовленный¹ неорганический носитель обычно оксидной природы (SiO_2 , Al_2O_3 и др.) можно получать изолированные поверхностные комплексы унифицированного строения и состава, ковалентно "привязанные" к подложке. В процессе поиска высокоактивных гетерогенных катализаторов оксо-имидного гетерометатезиса графтинг был успешно опробован нами на SiO_2 в качестве подложки и оказался эффективным для получения как простых монопривитых производных (напр. $(\equiv\text{SiO})\text{V}(\text{O})\text{Cl}_2$ [1]) так и для более сложных металлокомплексных материалов (напр. $(\equiv\text{SiO})_2\text{Ta}(\text{NBu}^t)(\text{CH}_2\text{CMe}_2\text{Ph})$ [2]). Важно отметить, что во всех изученных случаях "гетерогенизация" молекулярных комплексов дала более чем 10-кратное увеличение их каталитической активности, что весьма нетипично при переходе от гомогенного к гетерогенному катализу. Представленный на конкурс цикл работ продолжает данное направление и посвящен разработке гетерогенных катализаторов оксо-имидного гетерометатезиса на основе имидных комплексов титана. Известно, что для селективного протекания графтинга необходима тщательная подборка лигандного окружения металла в молекулярном комплексе. Перво-очередную важность имеет природа "жертвенного" лиганда, который должен быть легко замещаем поверхностными силанольными группами и удобен для последующего качественного и главного количественного определения в растворе. Для целевых имидов титана в качестве такового нами была использована 2,5-диметилпириридная (Me_2Pyr) группа, которая позволила получить мономерный комплекс **2** (Схема 1) – подходящий прекурсор для первого селективно иммобилизованного на SiO_2 имидного комплекса титана **2s** (Схема 2, а) с надежно установленной структурой [3]. Графтинг диароксидных аналогов **3-5** оказался мало-

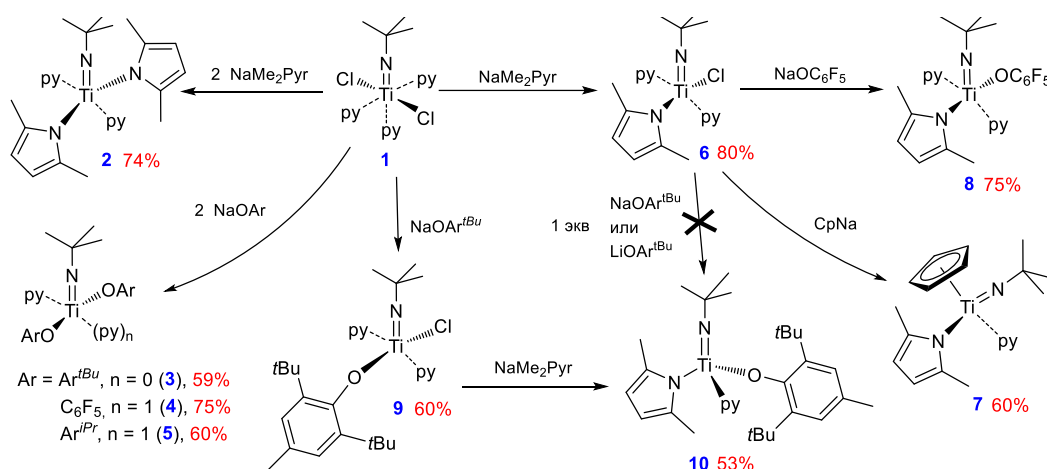


Схема 1. Синтез семейства мономерных *tert*-бутилимидных комплексов титана **2-10**.

¹ Режим термообработки подложки позволяет регулировать концентрацию и равномерность распределения поверхностных ОН-групп, через которые и реализуется ковалентная фиксация молекулярного прекурсора.

селективным с большой долей побочных amidных форм **8's-10's**– продуктов протонирования имидного лиганда поверхностными силанольными группами $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ (Схема 2, b). Поэтому был осуществлен синтез серии монопирролидных комплексов **6-8**[4] поэтапным замещением атомов хлора в имидодихлориде **1** сначала пирролидным а затем перфторфеноксидными или циклопентадиенильным лигандами. В случае пирролидоароксидного комплекса **10** пришлось прибегнуть к обратному порядку обмена. Мономерные по данным РСИ комплексы с терминальным имидным лигандом сохранили его в своих структурах **6s-8s**, **10s** и в процессе графтинга (Схема 2, а) согласно совокупности аналитических данных (кор-ректные баланс масс, твердотельные ^1H - и ^{13}C -ЯМР, ИК-спектры, элементный анализ).

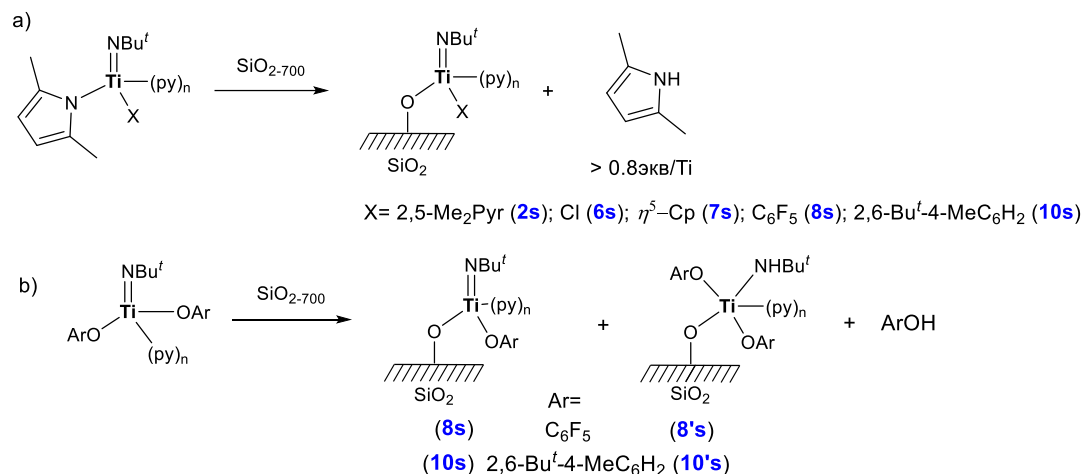


Схема 2. Графтинг молекулярных комплексов **2-8** и **10** на SiO_{2-700} ².

Тестирование полученных материалов в качестве катализаторов в модельной реакции оксо-имидного гетерометатезиса между *N*-сульфинил-*n*-толуидином и бензофеноном (Рис.2) показало, что природа X-лиганда в иммобилизованных комплексах $(\equiv\text{SiO})\text{Ti}(\text{NBu}^t)\text{X}(\text{py})_n$

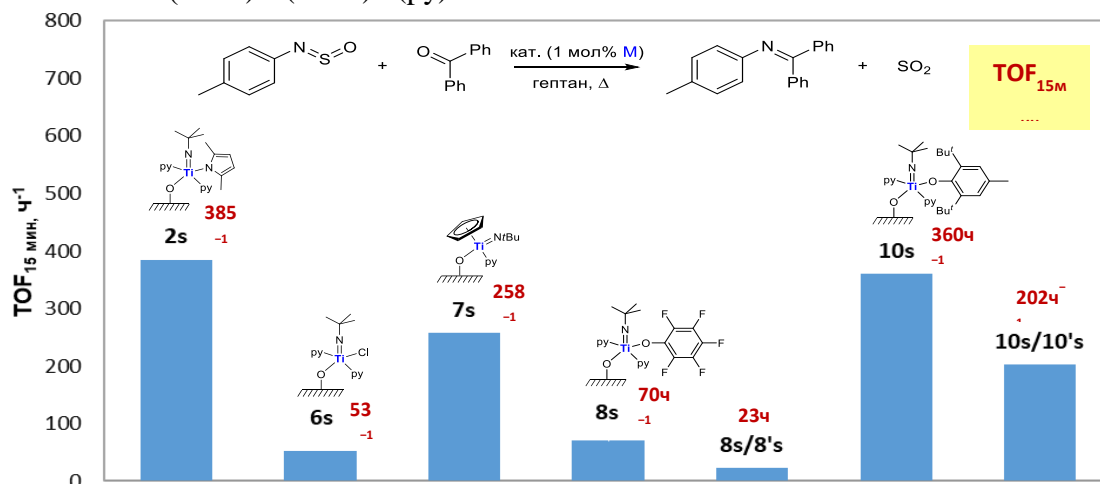


Рисунок 2. Сопоставление каталитической активности иммобилизованных имидов титана **2s**, **6s-8s**, **8s/8's**, **10s**, **10s/10's** в тестовой реакции.

оказывает существенное влияние на их активность. Донорные X-лиганды (X = Me₂Pyr, η^5 -Cp, OAr^{tBu}) в целом способствуют более высокой активности (катализаторы **2s**, **7s**, **10s**), а

²SiO₂₋₇₀₀ – SiO₂, дегидроксилированный при 700 °C

комплексы, в которых металл находится в электронодефицитном окружении ($X = \text{Cl}, \text{OS}_6\text{F}_5$), проявляют низкую активность (**6s, 8s**). Смешанные имидо/амидные поверхностные формы (**8s/8's, 10s/10's**) со значительной долей последних закономерно существенно уступают по активности имидным (**8s, 10s**). При этом имидо-пирролидный катализатор **2s** оказался самым активным из полученных на данный момент.

Катализаторы на основе иммобилизованных имидов титана способствовали дальнейшему раскрытию прикладного потенциала реакций оксо-имидного гетерометатезиса. Так при использовании катализатора **2s** показано, что *N*-сульфиниланилины легко имидируют широкий круг кетонов [3], включая такие малореакционноспособные субстраты, как 1,1'-ди-ацетилферроцен [5], давая кетимины (Схема 3), впервые продемонстрирована возможность прямого имидирования лактонов с образованием имидатов [6], показана продуктивность конденсации изоцианатов и *N*-сульфиниламинов в карбодиимиды и сульфодиимины [4] соответственно.

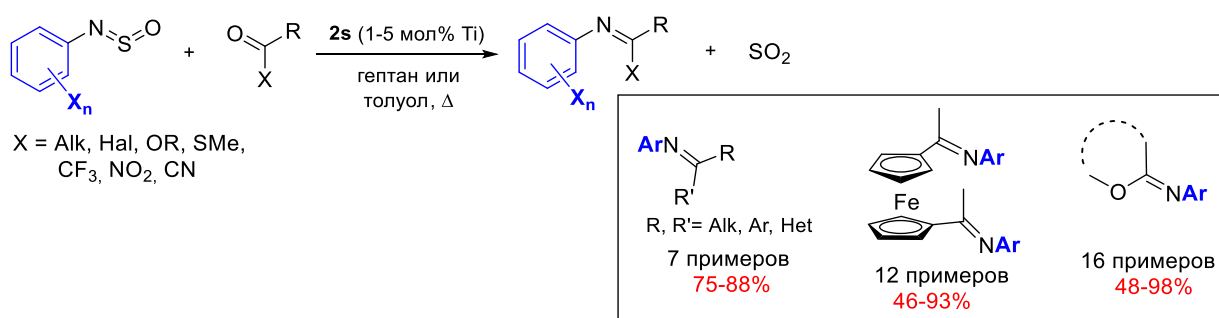


Схема 3. Избранные примеры оксо-имидного гетерометатезиса, катализируемого имидом **2s**.

Таким образом в работе были получены первые примеры имидных комплексов титана, иммобилизованных на SiO₂ и выявлены факторы, влияющие на их каталитическую активность в реакции *N*-сульфиниламинов с карбонильными соединениями. На основе Ti-катализируемых реакций оксо-имидного гетерометатезиса предложены безводные экспресс-методы синтеза иминов широкого круга кетонов и лактонов, труднодоступных через классические синтетические подходы.

Список литературы

1. P. A. Zhizhko, A. A. Zhizhin, D. N. Zarubin, N. A. Ustynyuk, D. A. Lemenovskii, B. N. Shelimov, L. M. Kustov, O. P. Tkachenko, G. A. Kirakosyan. *J. Catal.*, **2011**, 283, 108.
2. P. A. Zhizhko, A. A. Zhizhin, O. A. Belyakova, Y. V. Zubavichus, Y. G. Kolyagin, D. N. Zarubin, and N. A. Ustynyuk. *Organometallics*, **2013**, 32, 3611
3. P. A. Zhizhko, A. V. Pichugov, N. S. Bushkov, F. Allouche, A. A. Zhizhin, D. N. Zarubin, N. A. Ustynyuk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10879.
4. P. A. Zhizhko, A. V. Pichugov, N. S. Bushkov, A. V. Rumyantsev, K. I. Utegenov, V. N. Talanova, T. V. Strelkova, D. Lebedev, D. Mance, D. N. Zarubin, *Organometallics*, **2020**, 39, 1014.
5. A. V. Pichugov, N. S. Bushkov, L. V. Erkhova, P. A. Zhizhko, S. Ch. Gagieva, D. N. Zarubin, N. A. Ustynyuk, D. A. Lemenovskii, H. Yu, L. Wang, *J. Organomet. Chem.*, **2019**, 887, 1.
6. A. V. Rumyantsev, A. V. Pichugov, N. S. Bushkov, O. L. Lependina, T. V. Strelkova, D. Y. Aleshin, P. A. Zhizhko, D. N. Zarubin, *Chem. Comm.*, **2021**, 57, 2625.

ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ В СИНТЕЗЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ

О. А. Иванова¹, А.О. Чагаровский², И.А. Андреев², И. В. Трушков^{2,3}

¹МГУ имени М.В.Ломоносова, Химический факультет

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

³ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского

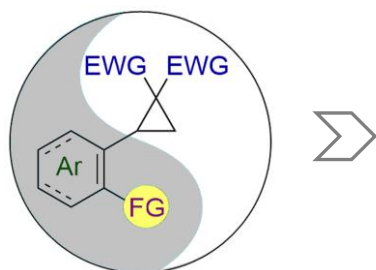
E-mail: iv@kinet.chem.msu.ru

Иницируемые кислотами Льюиса внутримолекулярные реакции донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих гидроксид-, тиольную, гидроксиметиленовую группы в составе ароматического (донорного) заместителя, положены в основу синтетических подходов к 2,3-дигидробензо[b]фуранам, 2,3-дигидробензо[b]тиофенам, дигидроизобензо[c]фуранам и циклопропа[c]кумаринам. Разработан подход к синтезу разнообразных производных бенз[b]азепина, основанный на катализируемой кислотой Льюиса перегруппировке донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве одного из акцепторов N-алкил-N-арилкарбамоильную группу.

Ключевые слова: донорно-акцепторные циклопропаны; домино-реакции; реакции расширения цикла; нуклеофильное присоединение; гетероциклические соединения

Донорно-акцепторные циклопропаны находятся на пике своей востребованности в построении самых разных молекулярных скелетов благодаря целому спектру достоинств: простым и удобным методам синтеза, обеспечивающим модулярный характер сборки и варьирование донорных и акцепторных заместителей; наличию в их структуре нескольких функциональных групп, предопределяющих широкий спектр реакционной способности и возможности постмодификации; легкой активации процессов с их участием с высоким уровнем контроля хемо-, регио- и стереоселективности [1,2]. Способность этих донорно-акцепторных систем участвовать как двух-, трех-, четырех-атомная компонента в реакциях циклоприсоединения, аннелирования, раскрытия цикла, в том числе 1,3-дифункционализации, в различных рециклизациях и сложных домино-процессах делает эти соединения удобными синтетическими строительными блоками для получения разнообразных ациклических и циклических продуктов, включая сложные полициклические гетероциклические соединения.

Одно из направлений наших работ в химии активированных малых циклов связано с использованием неизученных ранее полифункциональных донорно-акцепторных циклопропанов для получения гетероциклов различных классов, в том числе в направленном синтезе природных и неприродных биоактивных соединений. В структуру таких циклопропанов в состав донорной (или акцепторной) группы включены *дополнительные функциональные группы*, способные при определённых условиях выступать в качестве новых реакционных центров. При усложнении структуры исходных циклопропанов синергизм реакционной способности малого цикла и различных функциональных групп позволяет разрабатывать новые оперот, домино реакции, эффективные синтетические схемы постмодификаций.

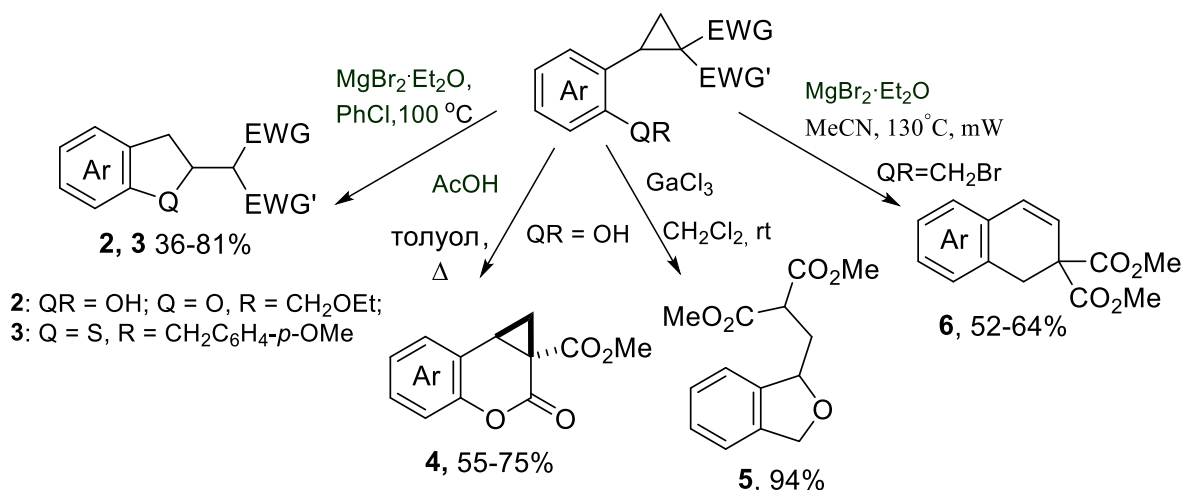


синергизм реакционной способности:
малого цикла, **EWG**, **Ar**, **FG**

EWG - акцепторная группа;
Ar - ароматическая группа
FG - Nu (OH, NHR, SH, N₃), Hal и др.

В частности, в качестве такого донорного заместителя у циклопропанов в данной работе были использованы ароматические или гетероароматические группы, в *орто*-положении которых находятся гидрокси-, тио-, amino- и другие функциональности как непосредственно связанные с циклом, так и соединенные с ним мостиком, содержащим один или более атом [3-5].

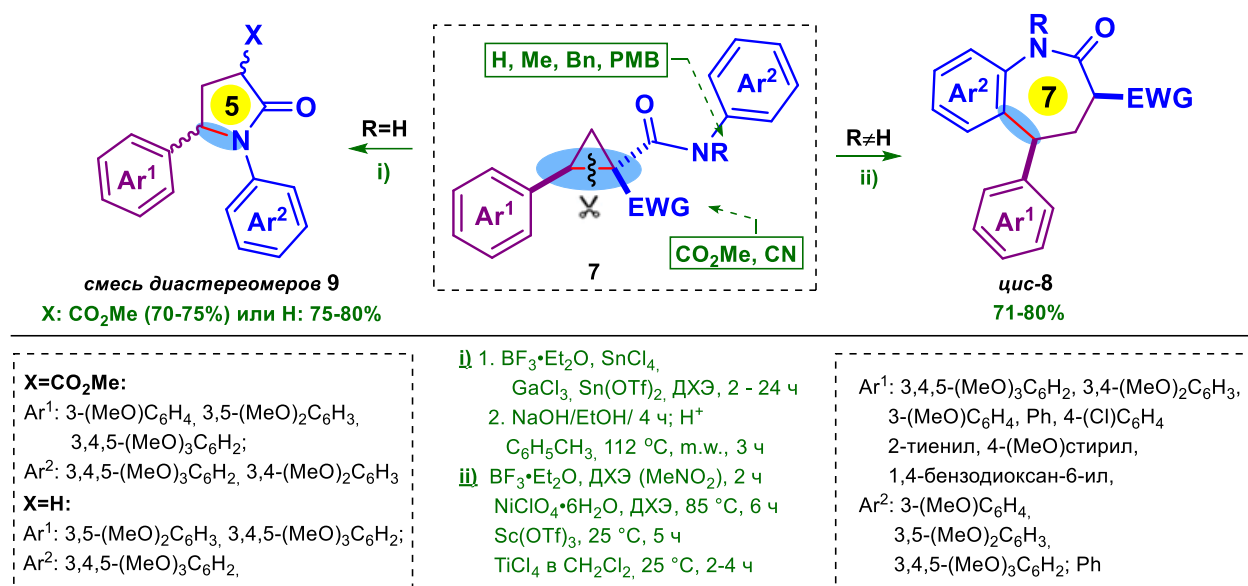
Присутствие дополнительных функциональных групп в активированных циклопропанах позволило нам осуществить ранее неизвестные реакции рециклизации, протекающие с формированием нового цикла, аннелированного к (гетеро)ароматическому заместителю. Иницируемые кислотами Льюиса внутримолекулярные реакции донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих гидрокси-, тиольную, гидроксиметиленовую группы в составе ароматического (донорного) заместителя, положены в основу синтетических подходов к 2,3-дигидробензо[*b*]фуранам **2**, 2,3-дигидробензо[*b*]тиофенам **3**, циклопропа[*c*]кумаринам **4** и дигидроизобензо[*c*]фуранам **5** [3,4].



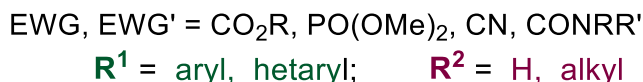
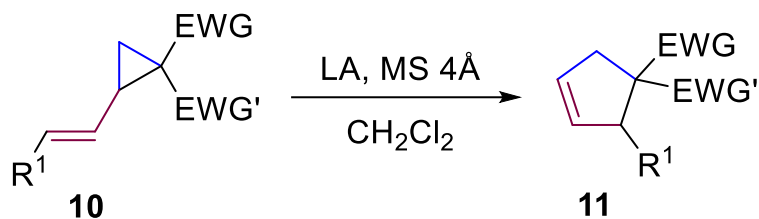
Кроме того, нами был разработан внутримолекулярный домино процесс с участием электрофильного центра в *орто*-положении донорного ароматического заместителя, который с формальных позиций может реагировать с нуклеофильным центром при атоме C(1) малого цикла. На основе катализируемого кислотами Льюиса раскрытия циклопропанов, содержащих в качестве донора ароматический фрагмент с бромометильной группой в *орто*-положении, был предложен метод синтеза функциональнозамещенных дигидронафталинов и родственных систем **6**.

Реакция расширения цикла донорно-акцепторных циклопропанов **7**, содержащих в качестве одного из акцепторов амидную группу, была положена в основу новых методов синтеза замещенных бенз[*b*]азепинонов **8** и 1,5-диарилпирролидин-2-он **9**. Было показано, что хемоселективность реакции расширения цикла определяется структурой исходных циклопропанкарбоксамидов **7**. Если использовать *N*-алкил-*N*-ариламид, протекает ароматическое электрофильное замещение с образованием бенз[*b*]азепинона **8**, а в случае *N*-арил-*NH*-амидов наблюдается циклизация с образованием пятичленного цикла в результате

атаки на электрофильный атом циклопропана амидного атома азота, и единственным продуктом является 1,5-диарилпирролидин-2-он **9**.



Предложен простой метод синтеза полифункциональных циклопентенов **11** в мягких условиях на основе инициируемой кислотами Льюиса изомеризации алкенил-замещенных донорно-акцепторных циклопропанов **10** [6].



Еще одним интенсивно развиваемым в нашей группе направлением химии донорно-акцепторных циклопропанов является использование реакций раскрытия малого цикла азотсодержащими нуклеофилами в синтезе гетероциклов. Было проведено обширное исследование реакций нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азот-содержащими нуклеофилами: азид-ионом [7], цианид-ионом [8], арилгидразинами [9], диазиридинами [10,11]. На основе разработанного подхода были предложены методы синтеза пирролидинов, пиперидинов, к производным пергидропиридазина, замещенных пиразолинов [7-11].

В ходе работ по проекту впервые были изучены реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов амбидентным тиоцианат-ионом. Найден первый пример «кросс-димеризации» – формального (3+3)-циклоприсоединения двух различных трехчленных циклов, а именно, определены условия взаимодействия ДА циклопропанов с диазиридинами с образованием производных гексагидропиридазинов [8].

Для ряда синтезированных соединений аллоколхициноидов - полиоксигенированных тетрагидробензо[с,е]пирроло[1,2-а]азепинов [7] были изучены цитотоксические свойства. Найдено, что полученные соединения проявляют умеренную антипролиферативную активность и умеренный, хотя и измеримый, эффект на рост и разложение микротрубочек тубулина.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 21-73-20095.

Список литературы

1. O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Chem. Record*, **2019**, *19*, 2189.
2. Ю. В. Томилов, Л. Г. Менчиков, Р. А. Новиков, О. А. Иванова, И. В. Трушков Методы синтеза донорно-акцепторных циклопропанов *Успехи химии*, **2018**, *87*, 201–250.
- 3 O. A. Ivanova, V. A. Andronov, V. S. Vasin, A. N. Shumsky, V. B. Rybakov, L. G. Voskressensky, I. V. Trushkov *Org.Lett.*, **2018**, *20*, 7947.
4. O. A. Ivanova, V. A. Andronov, I. I. Levina, A. O. Chagarovskiy, L. G. Voskressensky, I. V. Trushkov *Molecules*, **2019**, *24*, 57.
5. A. A. Fadeev, A. O. Chagarovskiy, A. S. Makarov, I. I. Levina, O. A. Ivanova, M. G. Uchuskin, I. V. Trushkov *Molecules* **2020**, *25*, 5748.
6. O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, A. N. Shumskiy, V. D. Krasnobrov, I. I. Levina, I. V. Trushkov *J. Org. Chem.* **2018**, *85*, 543.
7. M. A. Boichenko, O. A. Ivanova, I. A. Andreev, A. O. Chagarovskiy, I. I. Levina, V. B. Rybakov, D. A. Skvortsov, I. V. Trushkov. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 2829.
8. M. A. Boichenko, I. A. Andreev, A. O. Chagarovskiy, I. I. Levina, S. S. Zhokhov, I. V. Trushkov, O. A. Ivanova. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 1146.
9. А. О. Чагаровский, О. А. Иванова, А. Н. Шумский, И. В. Трушков. *Химия Гетероцикл. Соед.* **2017**, *53*, 1220.
10. A. O. Chagarovskiy, V. S. Vasin, V. V. Kuznetsov, O. A. Ivanova, V. B. Rybakov, A. N. Shumsky, N. N. Makhova, I. V. Trushkov *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 10338.
11. A. O. Chagarovskiy, V. V. Kuznetsov, O. A. Ivanova, A. S. Goloveshkin, I. I. Levina, N. N. Makhova, I. V. Trushkov *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 5475.

НОВЫЕ УЛУЧШЕННЫЕ АЛЛИЛБОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ С «ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ» АДАПТИВНОСТЬЮ

Н. Ю. Кузнецов

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
E-mail: nkuznff@ineos.ac.ru

Аннотация работы

Среди известных аллилборирующих агентов аминные аддукты аллильных триорганоборанов являются наиболее «продвинутыми» реагентами, поскольку совмещают высокую активность со стабильностью, хемо-, стереоселективностью и «интеллектуальной» адаптивностью к субстратам. Улучшенный профиль реакционной способности этих соединений в реакциях с иминами, в том числе, в каталитических процессах, делает перспективным как лабораторное, так и промышленное использование аллилборанов для синтеза важных аллилированных производных.

Ключевые слова: аллилбораны; аллилборирование; аминные аддукты аллилборанов

Введение. Аллилбораны и реакции аллилборирования занимают важное место в инструментарии синтетической органической химии.[1-4] Продукты аллилборирования находят широкое применение в синтезе лекарственных веществ, природных соединений, материалов с ценными свойствами. Высочайшая реакционная способность аллильных триорганоборанов прямо коррелирует с высокой Льюисовой кислотностью бора, благодаря которой свободные аллилбораны эффективно активируют реакционный центр даже при -100°C . В результате, реакции аллилборирования всегда протекают через циклическое 6-членное переходное состояние Циммермана-Тракслера, где заместители оказывают сильное взаимное влияние и позволяют реализовать асимметрические реакции (Схема 1).[5]

Среди известных аллилметаллов и металлоидов триаллильные производные не имеют себе равных по атомной эффективности. Балластная часть молекулы минимальна и составляет для триаллилборана всего 8%, что делает такие бораны очень экономичными и перспективными для промышленного использования. Однако, вместе с исключительной реакционной способностью и атомной эффективностью, аллильные триорганобораны имеют ряд существенных недостатков, таких как высокая чувствительность к кислороду воздуха, воде и спиртам, несовместимость с большинством функциональных групп. Кроме того, из-за своей активности аллильные триорганобораны нельзя использовать в каталитических реакциях аллилборирования кратных связей $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$. [6]

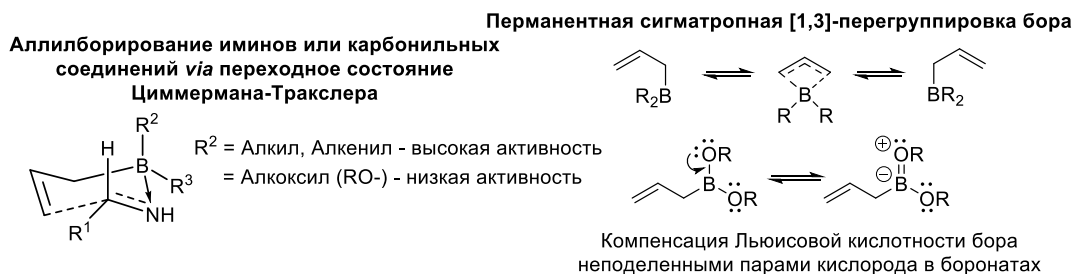


Схема 1. Свойства аллилборанов

Такие «несовременные» свойства триорганоборанов привели к тому, что в последние десятилетия происходит интенсивное развитие химии аллилбороновых кислот, боронатов и трифторборатных солей, которые практически лишены вышеуказанных недостатков. Однако фундаментальными недостатками этих соединений остаются их низкая химическая

активность, связанная с пониженной Льюисовой кислотностью бора (Схема 1), а также низкая атомная эффективность. Для обычно используемых пинаколовых эфиров балластная составляющая достигает 75%! Оба эти фактора требуют избыточного количества аллилборанатов, что ведет как к удорожанию процесса, так и к увеличению массовой доли бора в отходах. И хотя бор является необходимым микроэлементом для человека,[7] его содержание в воде строго регламентировано: 2.4 мг/л в питьевой воде и 0.3 мг/л в воде для сельского хозяйства,[8] из-за высокой фитотоксичности бора. Таким образом, существует фундаментальная проблема разработки доступных, активных, безопасных, селективных аллилборирующих реагентов на основе атом-экономичных триаллильных боранов.

Нами предложен путь решения этой проблемы через использование в синтезе не свободных аллилборанов, а их аминных комплексов, по аналогии с донорно-акцепторными комплексами борогидридов или триалкилборанов. В отличие от последних, аминные аддукты аллилборанов (**3А**) крайне мало изучены. Их известными до нашей работы общими типами реакций являлись - диссоциация, протекающей с разрывом связи B-N и протодеаллилирования - с разрывом связи C-B (часто протекает в протонных средах), которые однозначно указывали на высокую лабильность аминных аддуктов. Именно поэтому **3А** никогда не рассматривались как перспективные или специфические реагенты для аллилборирования.

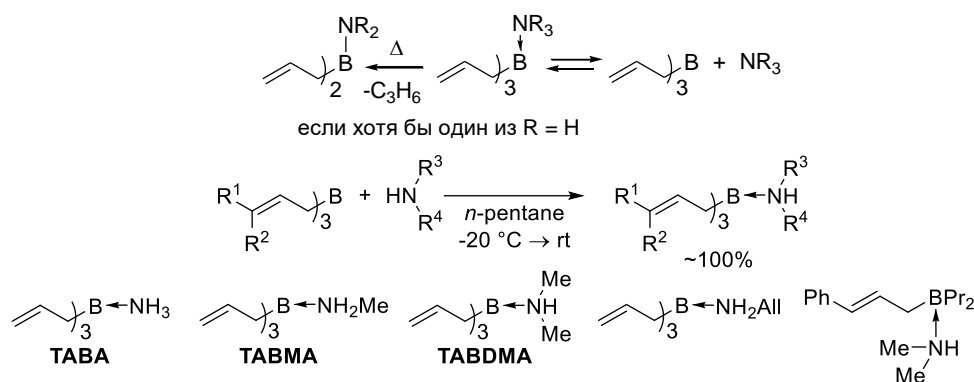


Схема 2. Синтез и ранее известные свойства аминных аддуктов аллилборанов (**3А**)

Обсуждение результатов. Сами **3А** были получены с количественным выходом путем простого смешения (пропускания газообразных) аминов и аллилборанов при температуре до -20 °С. Было установлено, что в средах алкиловых спиртов в присутствии избытка амина данные реагенты оказываются необычно стабильными. В частности, период полураспада аммиачного аддукта триаллилборана (Схема 2, **TABA**) в 7М метанольном растворе аммиака при 60 °С составляет 24 ч, при 25 °С - 36 дней, а при -18 °С аддукт может сохраняться в растворе месяцами. Эти соединения малочувствительны к кислороду воздуха, воде и спиртам, совместимы с большинством функциональных групп. При этом в аддуктах полностью сохраняется реакционная способность и стехиометричность триаллильных производных, присущая свободным боранам! Наиболее полно была продемонстрирована реакционная способность аддукта **TABA**, который реагирует с широким спектром карбонильных соединений в присутствии аммиака, давая соответствующие гомоаллиламины, некоторые примеры которых приведены на Схеме 3. Тогда как из аммиака получают первичные амины, из линейных алкиламинов получают вторичные гомоаллиламины, например, из **TABMA** - соответствующие N-метилгомоаллиламины. Данный процесс характеризуется высокой селективностью по отношению к карбонильным соединениям,

оставляя другие функциональные группы незатронутыми (-Hal, -NO₂, COOR, алкины, пиридины, индолы, фураны и др.).

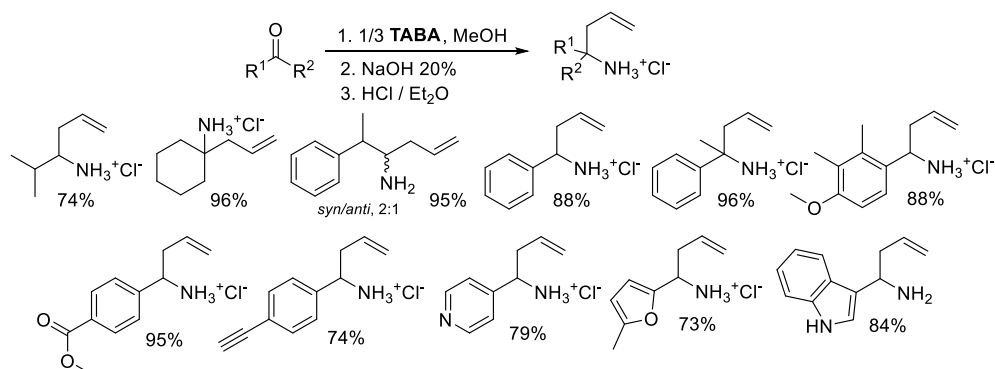


Схема 3. Аминоаллилирование карбонильных соединений **TABA**

Аминная часть аддукта может как входить в продукт, так и нет, в зависимости от своего строения. В частности, диметиламиновый аддукт (**TABDMA**) выступает универсальным реагентом, потому что диметиламин не способен участвовать в процессе аминоаллилирования и может замещаться другими первичными аминами и аммиаком (Схема 4).

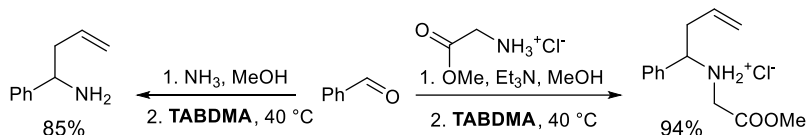


Схема 4. Аминоаллилирование бензальдегида через **TABMA**

Наличие аминной составляющей в аддукте превращает чувствительный боран в устойчивый безопасный реагент, работа с которым доступна даже малоквалифицированному персоналу. Появляются и более необычные свойства, которые позволяют отнести аддукты к, так называемым, «умным» аллилборирующим реагентам. Во-первых, это явление селективности, связанное не только с функциональными группами, но и разными типами аминов участвующих в реакциях аминоаллилирования. В частности, имины из разветвленных первичных и вторичных аминов не вступают в реакцию аминоаллилирования. Такое избирательное взаимодействие, позволяет селективно проводить аминоаллилирование карбонильных групп (за исключением формальдегида) только линейными первичными аминами и аммиаком в присутствии других разветвленных аминов. Во-вторых, аминные аддукты характеризуются динамическим поведением борановой компоненты в растворе метанола. Этот эффект был обнаружен в реакции гомоаллилирования первичных аминов с формальдегидом (Схема 6). В зависимости от разветвленности амина с аддуктом *транс*-циннамил(дипропил)борана получают разные продукты: аллиламин приводит к линейному *транс*-гомоаллиламину (74%) (одинарная аллильная перегруппировка [R] через ПС Циммермана-Тракслера (см. Схему 1), а α-фенилэтиламин смеси – линейного (22%) и разветвленного (54%, *dr* 2.5:1) (двойная аллильная перегруппировка [RR]). Необходимо подчеркнуть, что двойная перегруппировка указывает на перманентную аллильную перегруппировку, характерную только для свободных аллилборанов, имеющих вакантную орбиталь на атоме бора. Такой вариант может быть реализован в аддуктах только при динамическом обмене аминного лиганда по диссоциативному механизму S_N1B (Схема 5). Удивительно, что MeOH и вода не успевают протонировать свободный аллилборан.

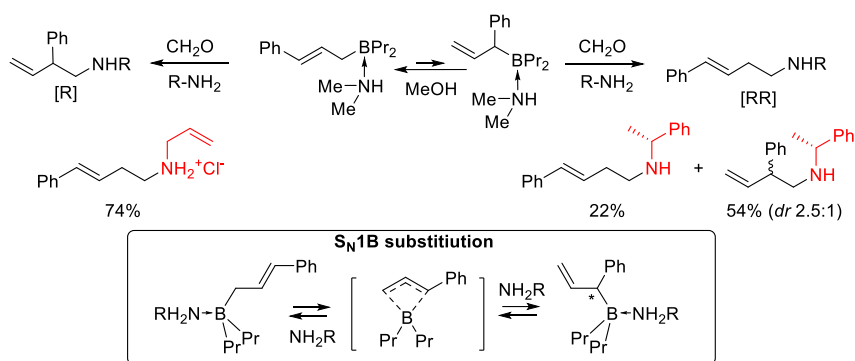


Схема 5. Динамическое поведение аддуктов в реакциях

Обнаруженное явление предполагает разработку направленного дизайна структуры аддуктов с целью достижения регио- и диастереоселективного алкилирования.

Третьим свойством **A3** является возможность управления реакционной способностью посредством катализаторов, например, комплексов меди(I) с фосфинами или ННС-лигандами. В этом случае, реакции аллилирования иминов протекают очень быстро (1-3 минуты) через аллилмедный интермедиат. Кроме того, в реакцию могут вступать даже неактивные имины бензальдегида с разветвленными аминами. Таким образом, меняя условия протекания реакций можно добиться стерео- и региоселективности аллилирования. В настоящее время ведется разработка метода каталитического асимметрического аллилирования иминов с помощью **A3**.

Выводы. Благодаря разработке новых аллилборирующих реагентов на основе аминных аддуктов решена фундаментальная проблема создания реагентов объединяющих преимущества аллильных органоборанов и производных бороновых кислот. Более того, высокая адаптивность аминных аддуктов к условиям реакции позволяет проводить управляемое стерео- и региоселективное аллилирование. Поскольку продукты аллилирования иминов широко применяются в синтезе лекарственных, природных соединений и материалов с ценными свойствами, разработанные реагенты представляют большой интерес, как в лабораторном, так и в индустриальном синтезе.

Список литературы

1. Yu.N. Bubnov *Sci. Synth.*, **2005**, 6, 945-1072.
2. D. Hall, H. Lachance, *Allylboration of Carbonyl Compounds*; Wiley: Hoboken, NJ, **2012**.
3. S. C. Jonnalagadda, P. Suman, A. Patel, G. Jampana, A. Colfer, *Allylboration* chapter 3, pp 67-122 in *Boron Reagents in Synthesis*; (Ed.: Coca A.), ACS Symposium Series, **2016**, Vol. 1236.
4. C. Diner, K. J. Szabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 2-14.
5. H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1920-1923.
6. V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4518-4519.
7. S. Samman, M. Foster, D. Hunterin, *The Role of Boron in Human Nutrition and Metabolism*, Chapter 4, P.73 in *"Boron Science. New Technologies and Applications."* Ed. Hosmane N.S. CRC Press, **2012**.
8. World Health Organization Drinking Water Quality Committee guidelines **2011**, http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf/

НАНОРАЗМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ(IV) С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С. В. Курмаз¹, Г. И. Козуб¹, В. А. Курмаз¹, В. М. Игнатъев^{1,2}, Н. С. Емельянова¹,
А. А. Балакина¹, А. А. Терентьев^{1,2}

¹ *Институт проблем химической физики Российской академии наук*

² *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*

E-mail: skurmaz@icp.ac.ru

Получены и исследованы различными физико-химическими методами наноразмерные системы комплексов платины(IV) с противоопухолевой активностью путем их солюбилизации амфифильными сополимерами N-винилпирролидона с (ди)метакрилатами, синтезированными радикальной сополимеризацией в толуоле в отсутствие каких-либо ограничителей роста полимерных цепей. Показано, что инкапсулированные комплексы платины(IV) обладают цитотоксичностью относительно опухолевых клеток линии A-172; определены индексы цитотоксичности. Сделаны выводы о перспективности амфифильных сополимеров N-винилпирролидона как современных платформ и средств доставки биологически активных соединений в клетки.

Ключевые слова: *амфифильные сополимеры; N-винилпирролидон; комплексы платины(IV); инкапсулирование; квантово-химическое моделирование; цитотоксичность*

В современной медицинской практике комплексные соединения платины(II) – цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и пр. хорошо зарекомендовали себя как препараты с высокой антиметастатической активностью [1]. Между тем, высокая общая токсичность и низкая селективность действия ограничивает возможности их широкого применения. В связи с этим, усилия исследователей [2, 3] направлены на получение комплексов тетрахлорида платины с биогенными малотоксичными соединениями, в частности с (изо)никотиновой кислотой и ее производными. Для управления свойствами платиновых комплексов, таких как растворимость, биодоступность, пролонгированность действия, распределение в организме, продолжительность циркуляции в крови и накопление в опухолях и очагах воспаления, токсичность и пр., их вводят в различные носители посредством инкапсуляции, ковалентного присоединения, комплексообразования/координационного связывания [4]. Перспективными системами доставки считаются дендримеры благодаря трехмерной глобулярной структуре, наноразмерности, монодисперсности, липофильности и способности легко проникать в клетки [5-7]. Однако их синтез является многоступенчатым; к тому же некоторые из них, например дендримеры с первичными аминогруппами и положительно заряженной оболочкой, проявляют высокую токсичность для клеток [8]. Несмотря на нерегулярность и несовершенство архитектуры, амфифильные полимеры с разветвленной структурой могут представлять им альтернативу. Мы предложили инкапсулировать органические комплексы платины(IV) (PC) с противоопухолевой активностью в амфифильные сополимеры N-винилпирролидона (ВП) и диметакрилата триэтиленгликоля (ДМТЭГ) с ответвлениями в боковых цепях (рис. 1а) [9, 10]. Цель настоящей работы – получение и характеристика наноразмерных систем комплексов платины(IV) с биогенными лигандами на основе амфифильных сополимеров ВП нового поколения, включая исследование цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам линии A-172.

В работе использовали цис-[бис-нитроксиэтил изоникотинамид-N]тетрахлор платины (IV), PC1, и цис-бис[N-никотиноилтриметилометан-N]-тетрахлорплатины (IV), PC2, синтезированные соответственно из $K_2[PtCl_6]$ и N-(2-нитроксиэтил)изоникотинамида и реакцией платинохлористоводородной кислоты с N-никотиноил-триметиламинометаном [2, 3]. Их химическая структура приведена на рис. 1б, 1в.

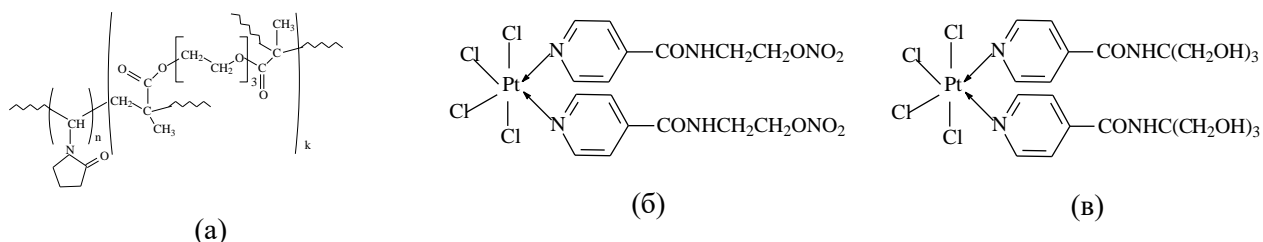


Рис. 1. Химическая структура разветвленного сополимера ВП-ДМТЭГ (а), PC1 (б) и PC2 (в).

В качестве носителей использовали амфифильные сополимеры ВП-ДМТЭГ различного мономерного состава и молекулярной массы, а также сополимер ВП-ДМТЭГ, содержащий звенья полиэтиленгликоль метилового эфира метакрилата (ПЭГМ). Сополимеры получены с помощью радикальной сополимеризации в толуоле соответственно из мономерной смеси мольного состава 100 : 5 (А, В) и 95 : 5 : 5, 98 : 2 : 5 (С, D) в отсутствие каких-либо ограничителей роста полимерных цепей. Сополимеры заметно отличались по мономерному составу, молекулярной массе и топологической структуре. В спиртах и воде амфифильные сополимеры ВП в зависимости от концентрации представлены в виде отдельных макромолекул мицеллярного типа и/или их агрегатов - мультимолекулярных мицелл с гидродинамическим радиусом около 4 и 30-90 нм соответственно. Сополимеры А, В являются термочувствительными, тогда как сополимеры С, D слабо реагируют на изменение температуры в результате включения в полимерные цепи звеньев ПЭГМ и смещения нижней критической температуры растворения в область более высоких значений.

Комплексы платины(IV) инкапсулировали в полимерные частицы - мономолекулярные полимерные мицеллы и/или их агрегаты по методике, используя растворы сополимеров в изопропаноле и раствор РС в ДМСО [9, 10]. Термодинамически плохой для Pt-комплексов изопропиловый спирт как, впрочем, и вода – стимулируют их включение в полимерные частицы и образование наноструктур, в которых “гостевые” молекулы образуют водородные связи с донорными группами сополимера. Согласно квантово-химическим расчетам, PC1 и PC2 связываются с участком сополимера ВП-ВП-ВП, в первую очередь, за счет атома водорода амидной группы (рис. 2). Однако в случае PC2 донором водородной связи может также выступать атом водорода ОН группы, что приводит к высокой устойчивости образующихся наноструктур.

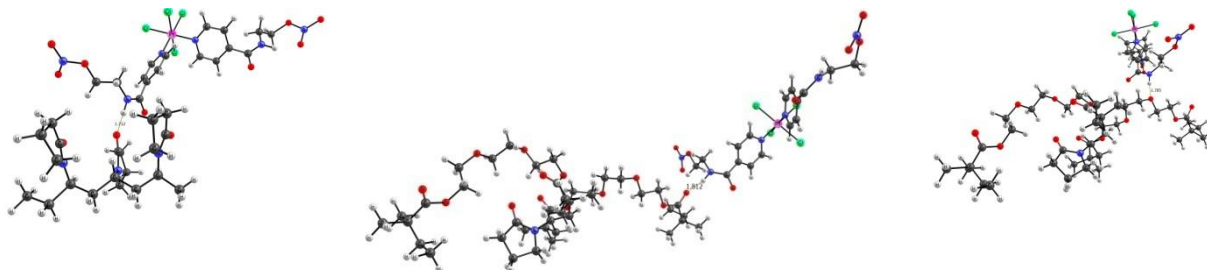


Рис. 2. Структуры Н-комплексов, образованных PC1 и участком сополимера, состоящим из трех звеньев ВП-ВП-ВП (рассчитаны в рамках теории функционала плотности с полной оптимизацией

геометрии исходных молекул и их комплексов в программе Gaussian 09; в качестве метода и базиса использовали гибридный функционал TPSSh и базисный набор 6-311++G**//6-31G*).

Содержание Pt в инкапсулированных комплексах определяли с помощью химического анализа по Преглю, а хлора – методом меркуриметрического титрования. По данным ПЭМ, структуры PC1-C представляют собой сферические частицы, в которых можно выделить образования малого размера ~5 нм, по-видимому, агрегаты платинового комплекса. Распределение интенсивности рассеяния света водными буферными нейтральными растворами PC1A-C по размерам частиц является полимодальным, однако с увеличением температуры распределение становится более узким, а для PC1-B – унимодальным. При этом значение R_h рассеивающих центров составляет ~50 нм в максимуме пика.

ИК-спектроскопический анализ порошка PC1-C показал, что характерное поглощение воды в области 3600–3000 см^{-1} , участвующей в образовании водородной связи с сополимером [11], существенно снижается по сравнению с исходным сополимером. При этом частота валентных колебаний C=O связи лактамного цикла сдвигается в область более высоких значений от 1655 до 1665 см^{-1} , по-видимому, в результате вытеснения молекул воды гостевыми молекулами - PC1 и образования водородной связи между группой C=O ВП-фрагмента сополимера и N-H группой лиганда PC1. Данные циклической вольтамперометрии (ЦВА), полученные на стеклоуглеродном электроде, также свидетельствуют о включении ПК в сополимер С. ЦВА-кривые полимерных частиц, нагруженных PC1, в водном фосфатном буфере и в ДМСО существенно отличаются. Так, в первом случае наблюдается лишь два перекрывающихся катодных пика, а другие пики отсутствуют вплоть до потенциалов $E \sim -1.6$ В. Однако ЦВА-кривые инкапсулированного комплекса Pt(IV) в ДМСО имеют сложный характер и содержат от 4 до 5 катодных пиков в интервале $E -(0.2-1.6)$ В, как и для свободного комплекса. Очевидно, структуры PC1-полимерная частица в этом растворе разлагаются, при этом выделяется свободный комплекс и необратимо восстанавливается.

Показано, что сополимеры A-D не оказывают существенного влияния на жизнеспособность опухолевых (HeLa, A-172) и нормальных (Vero) клеток в диапазоне концентраций от 7 до 700 мкг мл^{-1} . Зависимости МТТ-окрашивания от концентрации свободного и инкапсулированного PC1 в сополимеры A-C подтверждают их цитотоксичность в отношении клеток A-172. Величина дозы IC_{50} инкапсулированного PC1 (2 мас.%) через 48 ч инкубации составляет 106 мкм . Высокая цитотоксичность свободного PC1 ($IC_{50} = 90.6$ мкм) может быть связана с его большей липофильностью по сравнению с инкапсулированным, и как следствие, с более быстрым проникновением через внутриклеточную мембрану.

Для визуализации проникновения полимерных частиц в клетки были получены наноразмерные системы флуоресцентного гидрофобного красителя – тетрафенилпорфирина цинка (ZnTPP) на основе сополимера D (рис. 3). Слабое перекрывание окрашивания ядер (DAPI) и наночастиц свидетельствует об их локализации в цитоплазме клеток. Количество клеток Vero и HeLa с двойным окрашиванием составила 97.0 ± 2.5 и $99.4 \pm 0.7\%$, соответственно. Следовательно, полимерные частицы способны к эффективному накоплению в клетках и могут обеспечить внутриклеточную доставку биологически активного вещества.

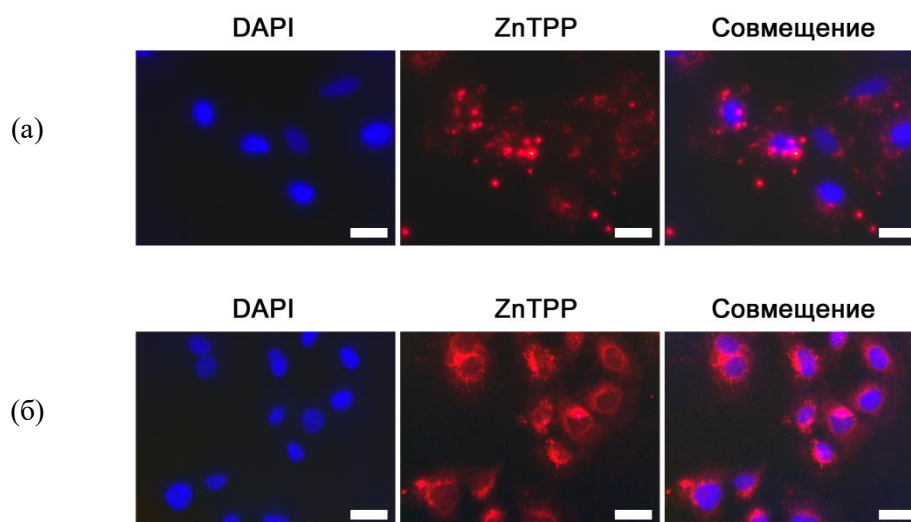


Рис. 3. Флуоресцентная микроскопия клеток Vero (а) и HeLa (б) после внесения полимерных наночастиц D, загруженных ZnTPP. Масштабный отрезок равен 20 мкм.

Таким образом, на основе амфифильных сополимеров *N*-винилпирролидона получены стабильные в водных буферных средах наноструктуры РС. Показано, что предложенные в качестве носителей и средств доставки сополимеры являются биосовместимыми и эффективно проникают в клетки. На линии опухолевых клеток A-172 установлено, что при равной концентрации инкапсулированный комплекс РС1 обладает меньшей цитотоксичностью, чем свободный комплекс. Предполагается, что инкапсулированный РС покажет снижение общей токсичности по сравнению со свободным при исследовании *in vivo*.

Работа выполнена по темам АААА-А19-119071890015-6, АААА-А19-119061890019-5.

Список литературы

1. N. J. Wheate, S. Walker, G. E. Craig, R. Oun, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 8113.
3. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб, С. М. Алдошин, З. Г. Алиев, Л. О. Атовмян, Н. П. Коновалова, Т. Е. Сашенкова, Т. А. Кондратьева, С. В. Блохина, *Химико-фармацевтический журнал*, **2009**, 43, 12.
3. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Г. И. Козуб, А. Н. Чехлов, Н. П. Коновалова, Т. Е. Сашенкова, Е. И. Берсенева, О. В. Доброхотова, Л. В. Татьянаенко, *Известия АН. Сер. Хим.*, **2011**, 6, 1155.
4. H. S. Oberoi, N. V. Nukolova, A. V. Kabanov, T. K. Bronic, *Adv. Drug Delivery Revs.*, **2013**, 65, 1667.
5. A. K. Mandal, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **2020**.1713780.
6. M. Kalomiraki, K. Thermos, N. A. Chaniotakis, *Int. J. Nanomed.*, **2016**, 11, 1.
7. R. M. Kannan, E. Nance, S. Kannan, D. A. Tomalia, *J. Intern. Med.*, **2014**, 276, 579.
8. A. Agrawal, S. Kulkarni, *Int. J. Res. Dev. Pharm. Life Sci.*, **2015**, 4, 1700.
9. С. В. Курмаз, В. Д. Сень, А. В. Куликов, Д. В. Конев, В. А. Курмаз, А. А. Балакина, А. А. Терентьев, *Известия АН. Сер. Хим.*, **2019**, 1769.
10. S. V. Kurmaz, N. V. Fadeeva, B. S. Fedorov, G. I. Kozub, N. S. Emel'yanova, V. A. Kurmaz, R. A. Manzhos, A. A. Balakina, A. A. Terentyev, *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30, 22.
11. S. V. Kurmaz, N. V. Fadeeva, V. M. Ignat'ev, V. A. Kurmaz, S. A. Kurochkin, N. S. Emel'yanova, *Molecules*, **2020**, 25, 6015.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ТРУДНОДОСТУПНЫХ НЕБЕЛКОВЫХ АЛЬФА-АМИНОКИСЛОТ

В.А. Ларионов, Н. В. Столетова, Т.Ф. Савельева, З. Т. Гугкаева, А. Ф. Смольяков, В. И. Малеев

Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН), г. Москва

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

*В данной работе представлены результаты по разработке новых оригинальных методов асимметрического синтеза труднодоступных небелковых α -аминокислот с использованием хирального дегидроаланинового никелевого комплекса Белокопя. Был получен ряд предшественников небелковых α -аминокислот путем присоединения нуклеофила или генерированного *insitu* радикала к двойной связи комплекса. Целевые α -аминокислоты были выделены после кислотного разложения комплексов никеля с энантиомерной чистотой более 99%.*

Ключевые слова: небелковые α -аминокислоты; асимметрический синтез; хиральный никелевый комплекс; радикальная химия.

Хиральные небелковые α -аминокислоты играют важную роль в биохимии, медицине и фармацевтике. Они вызывают большой интерес у ученых за счет их использования при модификации структуры белков и пептидов с целью улучшения их стабильности и биологических свойств. Неприродные α -аминокислоты все более востребованы при разработке новых видов антибиотиков, каталитических систем и искусственных металлоэнзимов. Однако с точки зрения синтетической химии разработка безопасных и простых методов синтеза труднодоступных небелковых аминокислот все еще является актуальной и не решенной задачей [1].

Для решения озвученной выше проблемы было предложено использовать хорошо известный и разработанный в нашей лаборатории металл-темплатный подход Ю. Н. Белокопя [2]. Так, ранее был получен хиральный дегидроаланиновый комплекс Ni(II) ((*S*)-**ВРВ**-Ni- Δ -Ala**1**), который выступал в качестве электрофильного субстрата [3]. При присоединении различных нуклеофилов к двойной связи данного комплекса был получен широкий ряд предшественников белковых и небелковых аминокислот.

На первом этапе нами был разработан первый асимметрический метод синтеза неприродных β -(1*H*-индол) аланинов **3** (Схема 1) [4]. В частности, фрагменты данных аминокислот входят в ингибиторы фосфодиэстеразы и клеток рака молочной железы MCF-7 и MDAMB-468 [5]. В стереоселективной реакции *aza*-Михаэлевского присоединения двойной связи комплекса Ni(II) **1** по *N*-атому индола был получен ряд диастереомерно чистых предшественников аминокислот (*S,S*)-**2с** выходами 55–82%. Целевые β -(1*H*-индол) аланины **3** были выделены путем кислотного разложения полученных комплексов (*S,S*)-**2с** высокой энантиоселективностью (>99%) (Схема 1) [4].

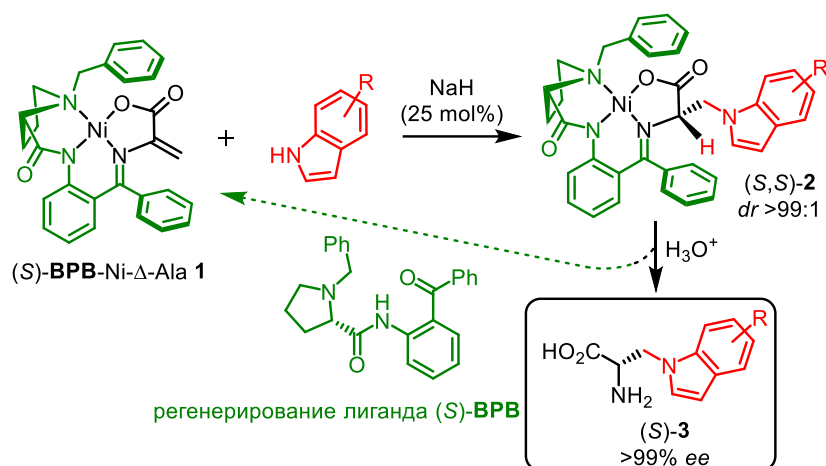


Схема 1. Асимметрический синтез неприродных β-(1*H*-индол) аланинов.

На следующем этапе был разработан асимметрический метод синтеза труднодоступных α-аминокислот с третичными и четвертичными γ-углеродными центрами (Схема 2)[6]. Для этой цели мы использовали радикальную химию, где реакции протекают по механизму одноэлектронного переноса (*SET* механизм). Кроме того, на сегодняшний день радикальная химия позволяет получать молекулы сложного строения в меньшее количество стадий и с хорошей толерантностью к функциональным группам[7]. Используя железо-катализируемую реакцию олефин-олефин присоединения, был получен широкий ряд функционализированных комплексов (*S,S*)-4 с выходами 42–93%. Ключевой стадией в данной реакции была генерация радикалов из дешевых коммерчески доступных алкенов путем восстановления фенилсиланом в присутствии ацетилацетоната железа (Схема 2). Разработанный метод позволил получить труднодоступные аналоги глутаминовой кислоты, лейцина и фосфинотрицина (гербицидного препарата) с высокой энантиомерной чистотой[6].

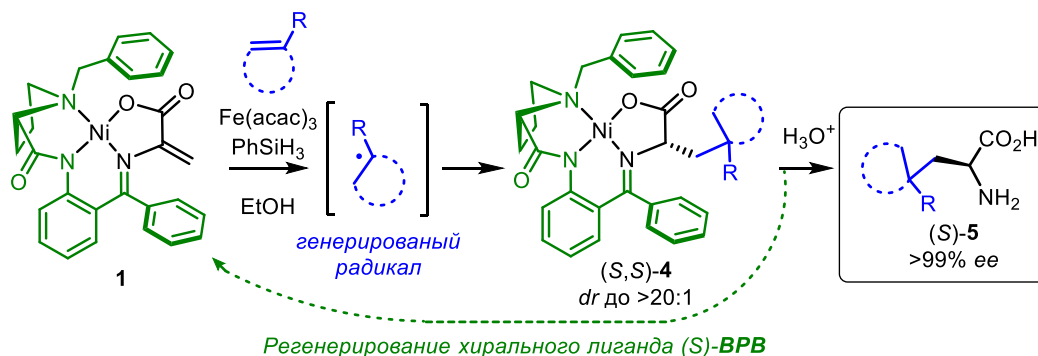


Схема 2. Асимметрический синтез α-аминокислот с γ-третичными и четвертичными углеродными центрами.

Помимо аминокислот, содержащих различные функциональные группы, на сегодняшний день высока потребность во фторалкилсодержащих аминокислотах. Для их получения была использована радикальная реакция присоединения перфторалкильного радикала к двойной связи дегидроаланинового комплекса Ni(II) **1**, в которой в качестве инициатора использовали 4-цианопиридинбороновый радикал (Схема 3) [8]. Этот радикал получается *in situ* из системы – 4-цианопиридин/бис(пинаколато)диборон. Ключевой стадией в этой реакции является генерация перфторалкил радикала, который вступает в реакцию с двойной связью хирального дегидроаланинового комплекса Ni(II) с образованием целевого

комплекса (*S,S*)-**6** с высокой диастереомерной чистотой. Был выделен ряд предшественников перфторалкил α -аминокислот с выходами 33–54% и *dr*до >20:1 (Схема 3)[8]. После разложения никелевого комплекса был получен практически важный (*S*)-гептафторлейцин**7**[8], схожий фрагмент которого содержится в лекарственном средстве от остеопороза (Оданакатиб).

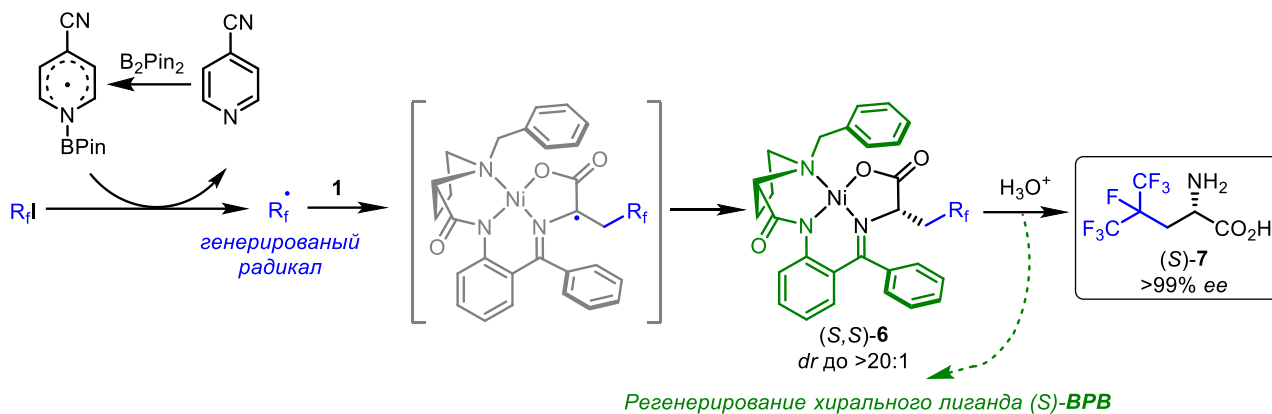


Схема 3. Асимметрический синтез перфторалкил α -аминокислот.

На следующем этапе нами был разработан общий метод асимметрического синтеза алкил и перфторалкил α -аминокислот, используя реакцию кросс-сочетания двух электрофилов, катализируемую системой Cu/Zn (Схема 4) [9]. Целевые диастереомерные комплексы Ni(II) были получены с выходами 24–95%. Несколько энантиомерно чистых α -алкиламино кислот были выделены после разложения полученных комплексов в кислой среде с выходами 61–85%[9].

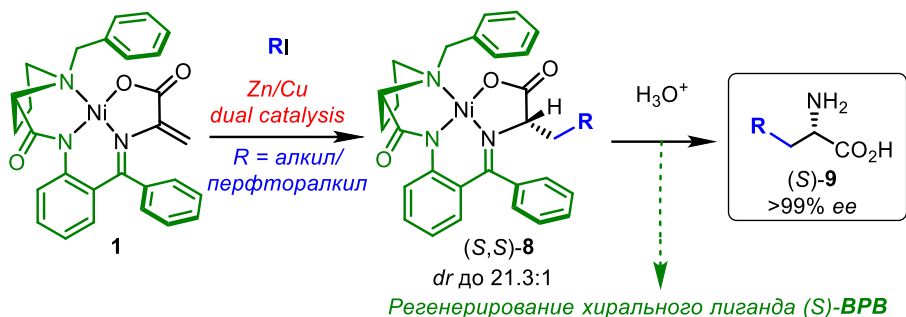


Схема 4. Асимметрический синтез алкил/перфторалкил α -аминокислот.

Таким образом, используя легкодоступный и дешевый дегидроаланиновый никелевый комплекс Белокопя, нам удалось разработать общие методы асимметрического синтеза труднодоступных белковых и небелковых α -аминокислот [4,6,8,9]. В частности, с помощью реакции аза-Михаэлевского присоединения были получены энантиомерно чистые неприродные β -(1*H*-индол) аланины, а с помощью реакций радикального присоединения был синтезирован ряд алкил и перфторалкил α -аминокислот.

Представленная работа была выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 18-33-20003, 20-03-00783, 20-53-05002) и гранта РНФ (№ 17-73-10016).

Список литературы

1. М. А. Blaskovich, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 1080.

2. Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchkov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsiryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4252.
3. Y. N. Belokon, A. S. Sagyan, S. M. Djamgaryan, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5507.
4. V. A. Larionov, T. F. Savel'yeva, M. G. Medvedev, N. V. Stoletova, A. F. Smol'yakov, Z. T. Gugkaeva, T. Cruchter, V. I. Maleev, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 3699.
5. Y. J. Kim, J. S. Pyo, Y.-S. Jung, J.-H. Kwak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 607.
6. V.A. Larionov, N.V. Stoletova, V.I. Kovalev, A.F. Smol'yakov, T.F. Savel'yeva, V.I. Maleev, *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, 1094.
7. V. A. Larionov, N. V. Stoletova, V. I. Maleev, *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 4325.
8. N. V. Stoletova, A. D. Moshchenkov, A. F. Smol'yakov, Z. T. Gugkaeva, V. I. Maleev, D. Katayev, V. A. Larionov, *Helv. Chim. Acta*, **2021**, *104*, e2000193.
9. Z. T. Gugkaeva, A. F. Smol'yakov, V. I. Maleev, V. A. Larionov, *Submitted for publication*.

Доказательством ступенчатого протекания реакции служит тот факт, что при взаимодействии реагентов в соотношении бромэфир (**1c**) : бис(азометин) (**3**) 1:1 были выделены 2-(4-(арилметиленамино)фенил)-3-арил-2-азаспиро[3.5]нонан-1-оны **11**[6].

Структура полученных соединений **18** и **19** по данным РСА приведена на рис. 1.

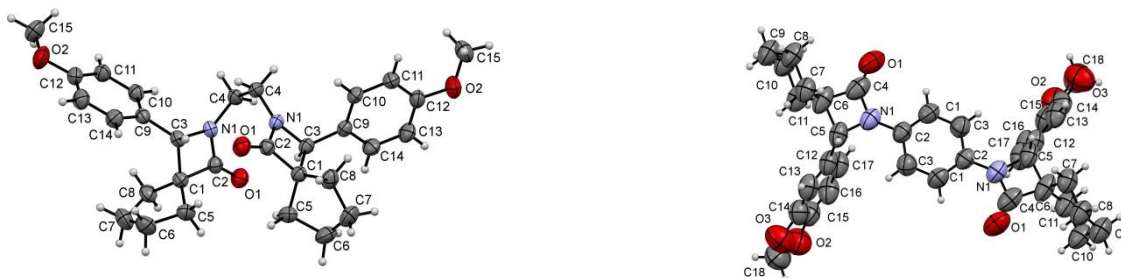


Рисунок 2. Общий вид молекул соединений **18** (Ar = 4-MeOC₆H₄, n = 1) (слева) и **19** (Ar = бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил, n = 2) (справа) по данным РСА

Известно, что алициклические реагенты Реформатского присоединяются по двойной углерод-углеродной связи пиран-2-онового фрагмента 3-ацил-2*H*-хромен-2-онов, эфиров и амидов 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, а полученные продукты обладают анальгетической активностью и являются малотоксичными [7–13].

Исследования показали, что при взаимодействии реагента Реформатского (**1b,c**), с арилметиленгидразидами 2-оксо- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот (**22, 23**) происходит взаимодействие с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла, и после разложения реакционной массы были выделены продукты присоединения (**26, 27**) (схема 3). Образование соединений (**26,27**) объясняется большей активностью двойной углерод-углеродной связи гетероциклического фрагмента, по сравнению с углерод-азотной связью.

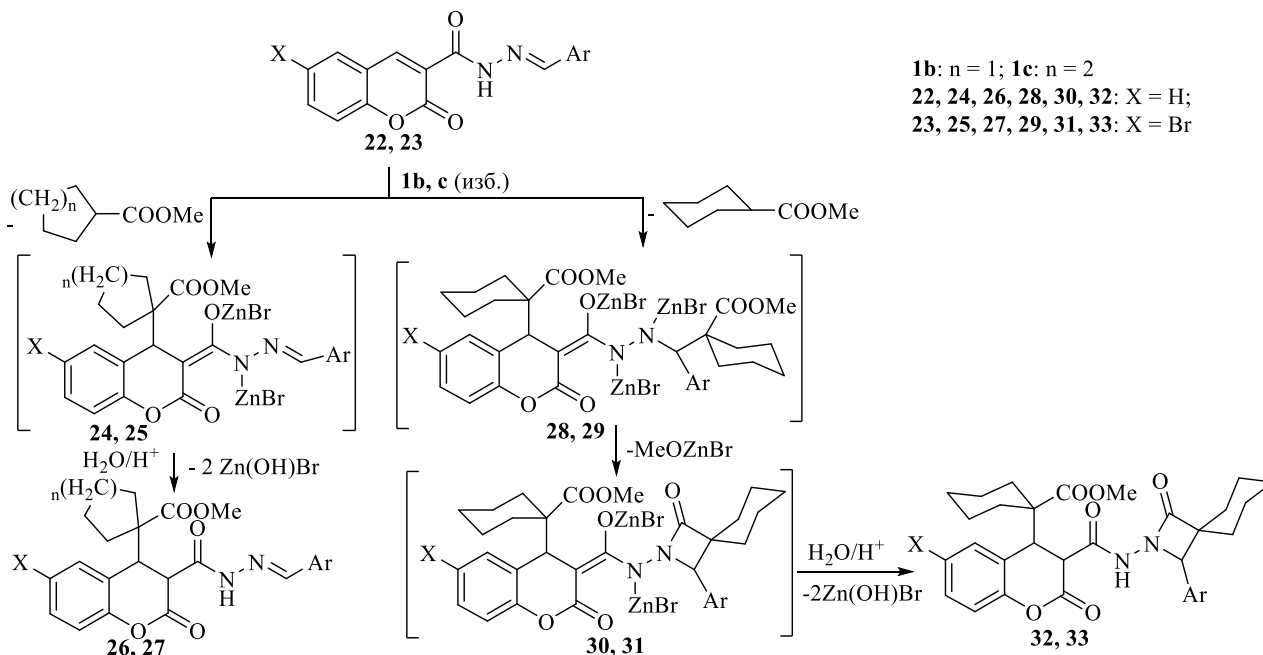


Схема 3. Взаимодействие алициклических реагентов Реформатского с арилметиленгидразидами 2-оксо- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот

С целью более точного установления структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ одного из полученных продуктов **26** (рис.2).

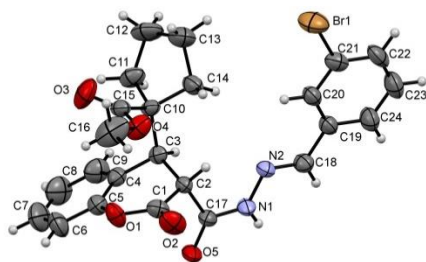


Рисунок 3. Общий вид молекулы соединения **26** ($\text{Ar} = 3\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n = 1$) по данным РСА

Однако для соединений, содержащих 4-хлор- или 2,4-дихлорфенильный заместители реакция с реактивом Реформатского **1** протекает иначе: происходит взаимодействие двух молекул реактива Реформатского с двойной углерод-углеродной связью гетероцикла и двойной углерод-азотной связью с образованием промежуточных продуктов (**28**, **29**), которые в условиях реакции подвергаются внутримолекулярной циклизации и после разложения реакционной массы образуют метил 1-{3-[(3-арил-1-оксо-(или 6-бром-2-оксо-)2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)карбамоил]-2-оксохроман-4-ил} циклогексан-1-карбоксилаты (**32**, **33**) [14].

Также нами было изучено взаимодействие реактивов Реформатского **1a-d**, с 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолином **34**, который можно рассматривать как циклический азометин [15]. Как показали наши исследования, реактивы Реформатского **1** присоединяются к связи $\text{C}=\text{N}$ соединения **34** с образованием промежуточных соединений **35a-d**. Интермедиаты **35b-d** ходе реакции вследствие атаки атомом азота углерода сложноэфирной группы циклизуются с выделением бромцинкаметилата, и в результате реакции выделены 7,8-диметокси-5,9b-дигидро-2*H*,4*H*-спиро[азето[2,1-*a*]изохинолин-1,1'-циклоалкан]-2-оны **36b-d** (схема 4) [16].

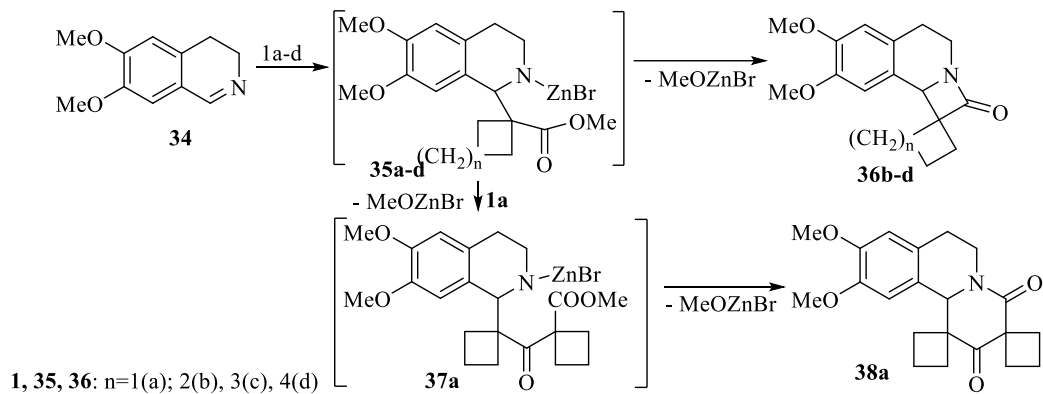


Схема 4. Взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолином **34**

Неожиданно при взаимодействии реактива Реформатского **1a** с соединением **34** вместо соединения ожидаемого спироазетоизохинолина с выходом 36% был выделен 9',10'-диметокси-7',11*b*'-дигидро-2*H*,4*H*,6'*H*'-диспиро[циклобутан-1,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3',1'-циклобутан]-2',4'-дион **38a**. Проведение реакции при соотношении метил 1-бромциклобутанкарбоксилат : соединение **34** 2,5:1 увеличил выход продукта **38a** до 68%. Это может объясняться тем, что образование спиро системы, состоящей из азетидинового и циклобутанового фрагментов, затруднено, вследствие большой напряженности этой системы. Образовавшийся интермедиат **35a** атакуется второй молекулой реактива Реформатского с образованием интермедиата **37a**. Возможность взаимодействия реактивов Реформатского со

сложными эфирами описана в литературе [17–19]. Интермедиат **37a** циклизуется с выделением второй молекулы бромцинкметилата, в результате чего образуется соединение **38a**.

Строение соединений **36c** и **38a** по данным РСА приведено на рис. 3.



Рисунок 4. Строение соединений **36c** (слева) и **38a** (справа) по данным РСА

Была исследована анальгетическая активность ряда синтезированных соединений и установлено, что они проявляют активность на уровне эталонного препарата метамизола натрия или превосходят его [5,14,16].

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые спирогетероциклические соединения, обладающие биологической активностью.

Список литературы

1. Н.Ф.Кириллов, В.В. Щепин, *ЖОХ*, **2005**, 75 (4), 629–631.
2. В.В.Щепин, В.С.Мелехин, Н.Ф. Кириллов, *ЖОрХ*, **2007**, 43 (11), 1637–1639.
3. A.Jarrahpour, E.Ebrahimi, *Molecules*, **2010**, 15 (1), 515–531.
4. Bari S.S., Bhalla A., Spirocyclic β -Lactams: Synthesis and Biological Evaluation of Novel Heterocycles, Ed. Banik B., in: *Heterocyclic Scaffolds I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Berlin, Heidelberg, Springer **2010**. 22, 49–99.
5. N. F. Kirillov, E. A. Nikiforova, D. V. Baibarodskikh, T. A. Zakharova, L. S. Govorushkin, *J. Chem.*, **2019**, Article ID 7496512.
6. Е.А. Никифорова, Д.В. Байбародских, Н.Ф. Кириллов, Л.А. Главатских, *ЖОрХ*, **2020**, 56 (6), 927.
7. В. В. Щепин, Н. Ф. Кириллов, М. И. Вахрин, О. Б. Баянова, С. Н. Шуров, П. С. Силайчев *ЖОХ*, **2006**, 76 (7), 1194.
8. В. В. Щепин, Н. Ф. Кириллов, М. И. Вахрин, О. Б. Баянова, С. Н. Шуров, *ЖОрХ*, **2007**, 43 (10), 1549.
9. Н.Ф. Кириллов, Р.Р. Махмудов, Е.А. Никифорова, Л.Г. Марданова, *ХФЖ*, **2015**, 49 (8), 13.
10. Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, Д.В. Байбародских, *ЖОрХ*, **2015**, 51(4), 535.
11. Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, М.В. Дмитриев, *ЖСХ*, **2015**, 56 (7), 1473.
12. Н.Ф. Кириллов, Е.А. Никифорова, М.В. Дмитриев, Д.В. Байбародских, *ЖСХ*, **2016**, 57(6), 1327.
13. Е.А. Никифорова, Н.Ф. Кириллов, Д.В. Байбародских, *ЖОрХ*, **2019**, 55(8), 1304.
14. Е. А. Никифорова, Р. Р. Махмудов, А. А. Рудин, М. В. Дмитриев, Д. В. Байбародских, Н. Ф. Кириллов, Д. П. Зверев, А. М. Романов, *ЖОХ*, **2021**, 91(1), 76.
15. N. Thasana, B. Bjerke-Kroll, S. Ruchirawat, *Synlett*, **2008**, 0505.
16. Е.А. Nikiforova, N.F. Kirillov, V. S. Melekhin, P.A. Slepukhin, *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 393.
17. A.S. Hussey, M.S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3024.
18. M. Mineno, Y. Sawai, K. Kanno, N. Sawada, H. Mizufune, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5843.
19. N.F. Kirillov, E.A. Nikiforova, A.N. Vasyanin, M.V. Dmitriev, *ЖОрХ*, **2015**, 51 (4), 530.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДАУНОРУБИЦИНА ИЗ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СОПОЛИМЕРА PLGA И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Никольская Е.Д.^{1,2}, Моллаева М.Р.^{1,2}, Фомичева М.В.^{1,2}, Сокол М.Б.^{1,2}, Яббаров Н.Г.^{1,2}

¹Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, Москва

²Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Россия, Москва

E-mail: elenanikolskaja@gmail.com

Аннотация. Был проведен подбор условий получения наночастиц PLGA, содержащие даунорубицин (ДНР), разработан и оптимизирован метод получения, позволяющий оптимизировать фармакокинетику препарата, обеспечить пролонгированное действие и повысить уровень накопления в опухолевой ткани. Определены основные параметры частиц, изучена кинетика высвобождения ДНР из частиц, проведены испытания *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: даунорубицин, PLGA, наночастицы, противоопухолевая активность, МЛУ.

Введение. Даунорубицин – противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда с цитостатическим действием. Применяется для лечения острого лимфобластного и нелимфобластного (миелобластного, монобластного, эритробластного) лейкоза, нейробластомы, неходжкинских лимфом, опухоли Юинга, опухоли Вильмса, хронического миелолейкоза и др. Механизм действия основан на интеркаляции антрациклина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует ее "разворачиванию" для последующей репликации. Для ДНР характерна высокая антимиотическая активность, но крайне низкая избирательность действия, поэтому он обладает такими выраженными побочными эффектами, как гематологическая токсичность, кардиотоксичность, нарушение функции печени и почек, флебиты, склерозирование вен после многократных внутривенных введений. Ещё одно серьезное препятствие при клиническом использовании ДНР – проблема множественной лекарственной устойчивости (МЛУ)[1-3].

В качестве одного из способов снижения общей токсичности, создания эффективных лекарственных препаратов в отношении резистентных опухолевых клеток, увеличения селективности действия, биодоступности и, как следствие, эффективности даунорубицина является создание полимерных частиц (ПЧ) из биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). Включение лекарственных веществ в полимерные частицы позволяет увеличить их эффективность, а также нивелировать побочное действие за счет снижения кратности приема, что обусловлено пролонгированным действием полимерных частиц.

Результаты и обсуждения. Для получения полимерных частиц, обладающих оптимальными свойствами, проводили подбор таких параметров процесса, как режим и время гомогенизации, тип гомогенизатора, соотношение органической фазы к водной, а также соотношение действующего вещества к полимерной матрице. Также изучали влияние различных стабилизаторов эмульсии — поливинилового спирта (ПВС) и человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) и их концентрации на формирование частиц и их размер. В качестве органической фазы использовали смесь растворителей хлороформ—ацетон (4:1). Из данных таблицы 1 можно проанализировать влияние каждого параметра на физико-химические характеристики полученных частиц.

Из полученных результатов, приведенных в таблице 1, можно сделать следующие выводы: при уменьшении концентрации стабилизатора эмульсии уменьшается размер получаемых ПЧ; увеличение соотношения В:О и ДНР:PLGA способствует формированию частиц меньшего диаметра; добавление полоксамера 188 и NaHCO_3 к ДНР способствует большей сорбции препарата в полимерную матрицу.

Таблица 1. Влияние параметров процесса и состава полимерных частиц на физико-химические параметры

Образец	В:О	ДНР/PLGA	Стабилизатор	Средний диаметр/нм	W ^b (%)	C _{общ} ^c (%)	Дзета-потенциал/мВ	ПДИ ^e
ДНР-1 ^d	1:2	1:10	1% ПВС	635±70	56.4	1.09	-17.6	0.294
ДНР-2 ^d	1:2	1:10	1% ЧСА	564±110	71.2	0.99	-14.4	0.248
ДНР-3 ^d	1:2.5	1:10	1% ЧСА	491±64	64.5	1.04	-18.7	0.185
ДНР-4	1:4	1:10	1% ПВС	306±69	4.2	1.26	-18.2	0.253
ДНР-5	1:4	1:2	1% ЧСА	1290±30	6.1	1.02	-7.8	0.321
ДНР-6 ^d	1:5	1:10	1% ЧСА	569±60	91.1	1.0	-16.3	0.213
ДНР-7	1:5	1:10	1% ЧСА	691±90	62.4	0.74	-10.6	0.227
ДНР-8	1:5	1:10	1% ПВС	276±72	27.0	1.10	-21.1	0.212
ДНР-9 ^d	1:5	1:10	1% ПВС	267±69	49.7	1.21	-19.8	0.193
ДНР-10 ^d	1:5	1:5	1% ЧСА	616±60	48.8	0.77	-13.5	0.185
ДНР-11	1:5	1:5	1% ЧСА	723±140	43.2	0.58	-1.7	0.234
ДНР-12 ^d	1:5	1:10	1% ПВС	138±36	73.1	2.98	-25.3	0.072

^aПервая эмульсия; ^bстепень сорбции ДНР в полимерных частицах; ^cконцентрация общего содержания ДНР в полимерных частицах; ^dдобавлено 2% NaHCO_3 ; ^eиндексполидисперстности.

В результате подбора оптимальных параметров была получена партия частиц ДНР-12, обладающих размером 138 ± 36 нм и дзета-потенциалом -25.3 мВ с ПДИ, равным 0.072, общим содержанием ДНР 2.98 мас.% и степенью включения 73.1%. Данную партию полимерных частиц использовали для проведения дальнейших экспериментов.

Для подтверждения сферической формы полимерных частиц с ДНР и исследования морфологии поверхности были получены микрофотографии образца ДНР-12 с использованием методов просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рис. 1, а—с) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (см. рис. 1, d—f).

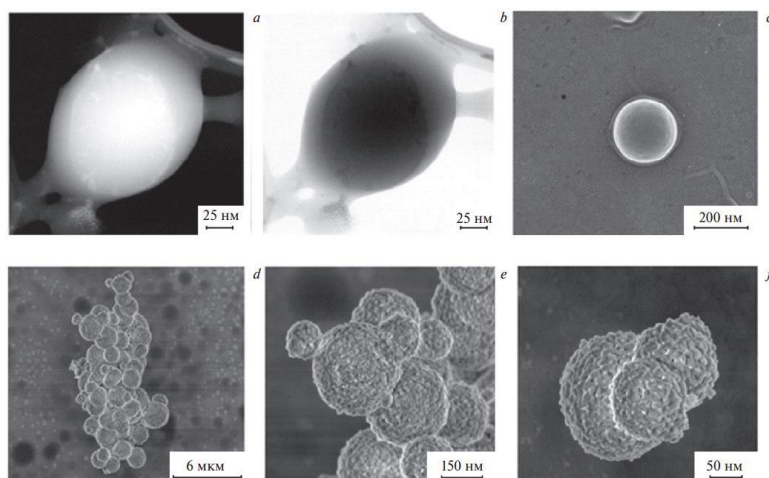


Рисунок 1. Микрофотографии полимерных частиц ДНР-12, полученные методом ПЭМ в режиме темного поля (а), в режиме светлого поля (b, c); методом СЭМ (d—f).

Для подтверждения цитотоксической активности полимерных частиц ДНР-12 были проведены эксперименты в отношении клеток эритробластного лейкоза человека линии K562 и аденокарциномы молочной железы человека линии MCF-7, а также в отношении линий, резистентных к действию антрациклиновых антибиотиков: MCF-7^{Adr} и K562^{Adr}. Было показано, что ДНР-PLGA в отношении чувствительных линий (MCF-7 и K562) проявляли активность на том же уровне, что и индивидуальный ДНР, но в отношении резистентных линий (MCF-7^{Adr} и K562^{Adr}) наблюдалось увеличение эффективности полимерных частиц: в 3.4 раза (MCF-7^{Adr}) и в 1.6 раза (K562^{Adr}), что может свидетельствовать о частичном преодолении МЛУ. Для сравнения уровней накопления препаратов в резистентных линиях опухолевых клеток MCF-7^{Adr} и K562^{Adr} проводили инкубацию препаратов в течение 20 ч в равных концентрациях, после чего проводили цитофлуориметрический анализ. Рост средней интенсивности флуоресценции свидетельствует об увеличении уровня накопления частиц с ДНР по сравнению с субстанцией до 36% для линии MCF-7^{Adr} и до 14% для K562^{Adr}.

Полученные результаты служили основанием для исследования противоопухолевой активности полимерных частиц *in vivo*. Была выбрана солидная модель лимфолейкоза мыши линии P388. Индивидуальный ДНР, ДНР-PLGA, и физиологический раствор вводили путем внутривенной инъекции в дозах 5.0 и 7.5 мг*кг⁻¹ в хвостовую латеральную вену на 1, 5 и 9 сутки после пассажа опухоли. При использовании ДНР в составе PLGA было отмечено снижение его неспецифического токсического действия в отношении подопытных мышей для всех доз. Наблюдалось уменьшение некротических проявлений в области введения препарата (хвостовая вена) и менее выраженная лейкопения (на 65%) по сравнению с группами животных, которым вводили индивидуальный ДНР, что является очень важным показателем, поскольку использование химиопрепаратов антрациклинового ряда ограничивается такими побочными эффектами и отсутствием возможности постановки капельницы несколько раз. Наилучшие показатели средней продолжительности жизни (СПЖ) и увеличения средней продолжительности жизни (УСПЖ) животных отмечены в группе с наибольшей дозой (7.5 мг*кг⁻¹) (см. табл. 2). Значение УСПЖ составляет 45%, что подтверждает противоопухолевую эффективность полученных полимерных частиц ДНР и их пролонгированный эффект.

Таблица 2. Значения СПЖ и УСПЖ животных с лейкозом P388 в солидной форме

Препарат	СПЖ / сутки	УСПЖ (%)
Контроль	9.3	0
ДНР (5.0 мг*кг ⁻¹)	11.4	22
ДНР-PLGA (5.0 мг*кг ⁻¹)	12.4	33
ДНР (7.5 мг*кг ⁻¹)	12.8	38
ДНР-PLGA (7.5 мг*кг ⁻¹)	13.5	45

Наряду с увеличением УСПЖ отмечается значительное торможение роста опухоли (ТРО) в группах животных, которым вводили ДНР-PLGA, особенно в группе с дозой 7.5 мг*кг⁻¹ (рис. 2). Применение полимерных частиц способствует значительному торможению развития опухоли. Так, значение среднего объема опухоли для группы с введенным ДНР-PLGA в дозе 7.5 мг*кг⁻¹ в 1.4 раза меньше по сравнению с группой, которой вводили индивидуальный ДНР в той же дозе. Следовательно, применение ДНР-PLGA позволяет

эффективно тормозить рост опухолей при одновременном снижении общей токсичности, т.е. подтверждается механизм пассивного транспорта препарата в составе полимерных частиц до очага поражения и клеток-мишеней.

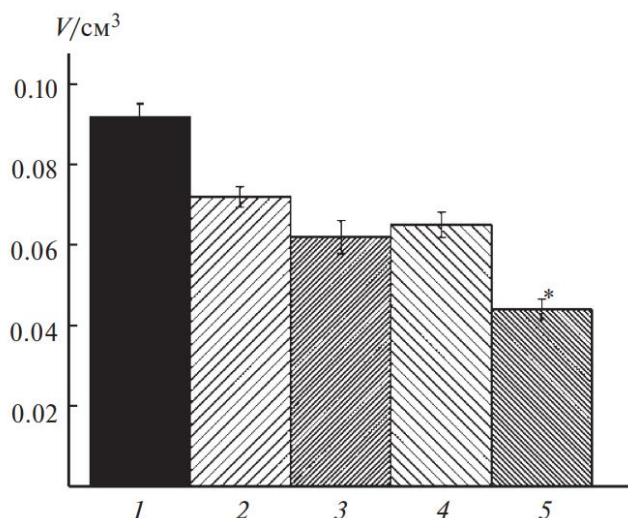


Рисунок 2. Зависимость размера (V , см^3) опухолей у животных от дозы (1 — $0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, контрольная группа; 2, 3 — $5.0 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$; 4, 5 — $7.5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) ДНР (2, 4) и ДНР-PLGA (3, 5) на 9-сутки после прививки лимфолейкоза мыши линии P388 (знаком «*» отмечено статистически достоверное различие по сравнению с контролем).

Выводы. Данные результаты свидетельствуют об эффективности использования разработанной PLGA-содержащей системы доставки ДНР для повышения его противоопухолевой активности, преодоления множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, а также снижения неспецифической токсичности препарата. Использование таких биodeградируемых полимеров в качестве матрицы позволяет получать новые лекарственные формы существующих препаратов или новых аналогов, позволяя увеличивать их биодоступность, контролируемое пролонгированное высвобождение вещества и осуществлять селективное накопление в клетках-мишенях.

Список литературы

1. М. Б. Бычков, Э. К. Возный, А. М. Гарин, В. А. Горбунова, Н. Ф. Орел, Н. И. Переводчикова, М. Н. Преображенская, М. Б. Стенина, С. А. Тюлядин, *РОИЦ им. Н. Н. Блохина*, Москва, **1998**, 128 с.
2. О. Ю. Баранова, М. А. Волкова, *Русс. мед. журн.*, **2001**, 22, 999.
3. А. В. Пивник, *Русс. мед. журн.*, **1999**, 10, 5.

ПОЛИМЕР С ВНУТРЕННЕЙ МИКРОПОРИСТОСТЬЮ ПИМ-1: СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА

И. И. Пономарев¹, А.Ю. Алентьев², К.А. Лысенко³, И.В. Благодатских¹, К.М. Скупов¹, Ю.А. Волкова¹, Д.Ю. Разорёнов¹, Ив.И. Пономарев¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

²Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

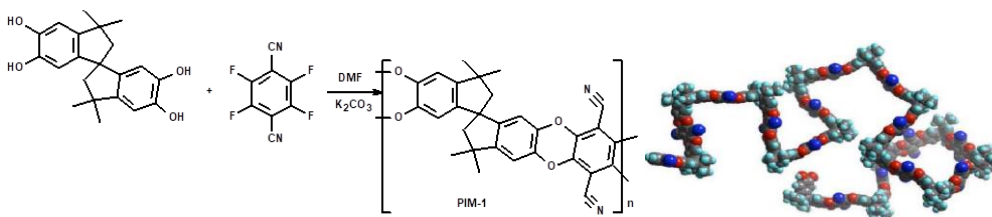
³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

E-mail: gagaron@ineos.ac.ru

Разработаны новые эффективные методы синтеза высокомолекулярного ПИМ-1 осадительной полигетероциклизацией в среде ДМСО. Синтезированы новые высокомолекулярные, плёнообразующие сополимеры ПИМ-1 с 9,10-диарилантраценовыми звеньями и боковыми хиназолиновыми заместителями. Изучены их газотранспортные свойства и пористость. Методом электроспиннинга получены микропористые нановолокнистые материалы, исследован их пиролиз при 900-1200 °С. Показана возможность использования платинированных углеродных нановолокнистых материалов в качестве газодиффузионных электродов в водородном топливном элементе.

Ключевые слова: ПИМ-1; синтез; газотранспортные свойства; газодиффузионные электроды; водородный топливный элемент

Полимер с внутренней микропористостью, широко известный под аббревиатурой «ПИМ-1» широко исследуется для получения мембранных материалов, которые обладают уникальным комплексом физико-химических свойств, а именно: высокой удельной поверхностью (до 860 см³/г), газопроницаемостью и селективностью при мембранном разделении газов. Так, например, коэффициент проницаемости кислорода $P_{(O_2)}$ мембран изменяется в зависимости от предистории их получения от 150 до 1600 Баррер при селективности разделения $\alpha(O_2/N_2) \sim 3.5$. ПИМ-1 синтезируется на основе промышленно доступных тетрафункциональных мономеров 5,5',6,6'-тетрагидрокси-3,3',3'-тетраметилспиро-бис-индана и 2,3,5,6,-тетрафтортерефталонитрила [1,2]:



До настоящей работы известные способы синтеза ПИМ-1 были весьма ограничены и явно требовали усовершенствования, особенно с точки зрения значительных потерь полимера (до 30 масс.%) при его фракционировании (отделении циклических олигомеров и/или гель-фракции), необходимым для получения качественных газоразделительных мембран. Уникальные свойства ПИМ-1 мембран объясняются специфической упаковкой полимерных цепей лестничного полимера и морфологией плёночных материалов на его основе. За счет заторможенности вращения вокруг спиро-группировки плотная упаковка макромолекул ПИМ-1 в стеклообразном состоянии не может быть реализована (плотность ПИМ-1 не превышает 1.09 г/см³), что способствует формированию микропористости, и является причиной его феноменальных газоразделительных свойств.

В то же время литературе отмечается нестабильность газоразделительных характеристик ПИМ-1, которая связывается с получением пленок из различных растворителей, наличием влаги, временем старения, и др. Это, естественно, ограничивает его практическое использование. По-видимому, даже в таком жесткоцепном лестничном полимере с температурой стеклования $>450^{\circ}\text{C}$, возможны конформационные перестройки наноструктуры мембраны, наблюдаемые даже при комнатной температуре, которые реализуются за счет вторичных переходов, связанных с возможностью небольших кооперативных колебательно-вращательных движений вокруг пространственно затрудненной спироиндановой группировки.

Весьма логично предположить, что модификация химического строения ПИМ-1, как за счет сополиконденсации с «жесткими» конденсированными сомономерами, так и за счет полимераналогичных превращений, может затормозить протекание релаксационных процессов, что должно изменить комплекс газоразделительных характеристик мембран. Перечисленным выше проблемам синтеза, модификации свойств и созданию новых материалов на основе ПИМ-1 посвящена данная работа.

Для синтеза ПИМ-1 впервые для реакции нуклеофильного ароматического замещения использована осадительная полигетероциклизация в среде ДМСО (отнесен к списку «зеленых» растворителей) активированная ультразвуком ИКА в режиме (1-10) 10^3 об/мин. Высокомолекулярный ПИМ-1 выпадает в среде ДМСО с выходом 93-99% в интервале температур $60-120^{\circ}\text{C}$ в течение 2-8 часов в виде мелкодисперсного порошка, который отделяется простым фильтрованием. Получены высокомолекулярные полимеры, не содержащие гель-фракции и циклических олигомеров. Получаемый ПИМ-1 не требует дополнительной очистки и может быть сразу переработан в пленки и мембраны из растворов в хлорированных растворителях [3]. Экспериментальные данные представлены в таблице 1. Дальнейшее усовершенствование метода осадительной полигетероциклизации для получения ПИМ-1 было связано с использованием ультразвуковой активации синтеза [4-6]. Простой и технологически эффективный процесс протекает при $60 - 80^{\circ}\text{C}$ в течение 2-5 ч и постоянном воздействии ультразвука (УЗ) частотой 37 кГц. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 1. Условия синтеза полимеров и их свойства.

№	Условия синтеза				Выход, %*	$\eta_{\text{прив.}}$, дл/г*	M_w , кДа	M_n , кДа	PDI
	Растворитель	T, $^{\circ}\text{C}$	C, масс.%	τ , ч					
1	ДМСО	60	14.1	8	95	0.46	52.1	36.4	2.4
2	ДМСО	100	15.6	4	93	0.42	37.2	31.1	2.2
3	ДМСО	120	14.1	2	99	1.04	115	87.2	2.9
4	ДМФА [1]	65	7.5	72	70**	0.54**	85.0	80.2	5.7

*0.5% раствор в симм-тетрахлорэтаноле при 25°C ; ** после 2-х переосаждений [1]

Таблица 2. Синтез ПИМ-1 в ДМСО в условиях активации ультразвуком [4-6].

№	Растворитель	T, $^{\circ}\text{C}$	C, масс.%	τ , ч	Выход, %	M_w , кДа	PDI
1	ДМСО	60	14.1	5	98	82.5	3.4
2	ДМСО	80	14.1	5	99	121	3.8

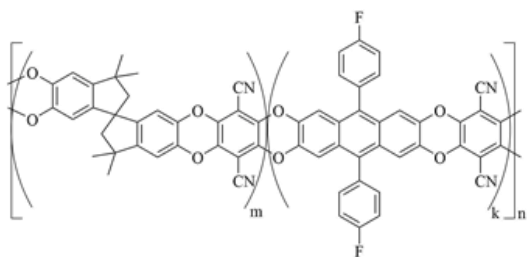
Из таблицы 2 видно, что УЗ активация более эффективна и менее энергоемка, чем высокоскоростная. Выходы полимера практически количественные и содержание низкомолекулярных фракций не превышает 2-3% (ГПХ). Сравнение газопроницаемости мембран, полученных из ПИМ-1 нового поколения, существенно превосходят по транспортным характеристикам классические, синтезированные в лабораториях первооткрывателей - Р.М.Будд, и N.В.МсКеown[1,2], мембраны по всем основным газам (таблица 3).

Таблица 3. Газопроницаемость мембран ПИМ-1, полученного в ДМФА [1,2] и ДМСО [6].

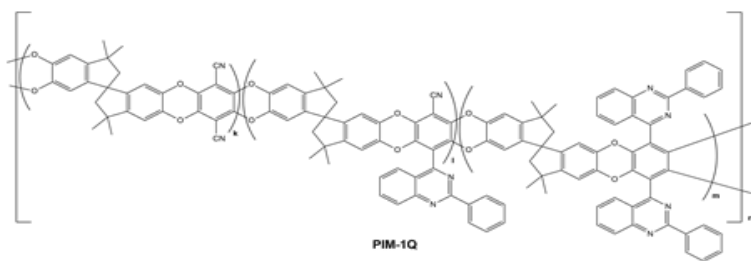
Полимер	P, Barrer					
	He	H ₂	O ₂	N ₂	CO ₂	CH ₄
ПИМ-1, исх. [1]	660	1300	370	92	2300	125
ПИМ-1 исх. [2]	760	1630	580	180	4390	310
ПИМ-1 исх.	1280	3280	1590	610	11540	1130
ПИМ-1 (EtOH)	1795	4720	2465	1040	17490	1890

На диаграммах Робсона [7], наблюдается благоприятное сочетание газопроницаемости и селективности мембран. Для пары O₂-N₂ все точки расположены в области верхней границы 1991 г. и даже выше неё. При анализе диаграммы пары CO₂-CH₄ все "облако" точек для синтезированных новым методом ПИМ-1 расположено в области верхней границы 2008 г. или заметно выше ее. В этом отношении новые полимеры со структурой ПИМ-1 не уступают более сложным химически модифицированным полимерам с внутренней микропористостью. Методом БЭТ подробно исследована пористость новых ПИМ-1 полимеров.

На следующем этапе работы в условиях осадительной полигетероциклизации в ДМСО синтезированы новые лестничные сополимеры ПИМ-1, содержащие звенья 2,3,6,7-тетрагидрокси-9,10-(*n*-фторфенил)антрацена (5-30 мол.%), подробно изучены их молекулярно-массовые, порометрические характеристики и газопроницаемость :



Для некоторых сополимеров получены значения проницаемости, превышающие мембраны ПИМ-1 [8]. Так, введение в сополимер 20% тетрагидроксиантрацена, выводит параметры мембран сополимера для пары CO₂-CH₄ за пределы верхних границ на диаграммах Робсона 2008 года. Для химической модификации ПИМ-1 впервые использована реакция хиназолинового синтеза по нитрильным группам полимера с использованием бензанилидов:



Методами ЯМР, ИК-Фурье спектроскопии и рентгеноструктурным исследованием моделей было показано, что полное замещение –CN-групп в полимере не достигается, скорее всего из-за имеющихся стерических препятствий и значительного объема 2,4-дифенилхиназолинового фрагмента. Введение в ПИМ-1 50% звеньев при использовании бензанилида, уверенно выводит параметры мембран сополимера для пары O_2-N_2 за пределы верхних границ на диаграммах Робсона 2008 года [9,10]. С целью поиска новых областей использования ПИМ-1 в настоящей работе впервые методом электроформования (электроспиннинга) со свободной поверхности (технология Nanospider®) получены нановолокнистые маты (войлоки) и исследованы их пиролиз в интервале температур 900-1200 °С и порометрические характеристики. Гибкие самонесущие углеродные ПИМ-1 материалы, подвергнутые платинированию успешно опробованы в качестве газодиффузионных электродов водородно-воздушного топливного элемента на полибензимидазольной мембране.

Таким образом, в настоящей работе разработан новый прогрессивный метод синтеза ПИМ-1. Показано, что газоразделительные мембраны на основе таких ПИМ-1 обладают рекордными проницаемостями и превосходят зарубежные аналоги. Впервые получены сополимеры ПИМ-1 с антраценовыми и хиназолиновыми фрагментами выводящие параметры мембран на их основе для пар O_2-N_2 и CO_2-CH_4 за пределы верхних границ на диаграммах Робсона 2008 года. Показана возможность использования пиролизованного нановолокнистого ПИМ-1 для электродов водородного топливного элемента [11].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №18-13-00421) и Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-08-00472А). Исследования ЯМР проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список литературы

1. P. M. Budd, D. S. Ghanem, S. Makhseed, N. B. McKeown, K. J. Msayib, C. E. Tattershall. *Chem. Commun.* **2004**, 230.
2. Y. Yampolskii, *Macromolecules*, **2012**, 45, 3298.
3. И.И. Пономарев, Ю.А. Волкова, Ив. И. Пономарев, Д.Ю. Разоренов, К.М. Скупов, И.В. Благодатских, патент #RU 2626235, 25.07.2017.
4. I. I. Ponomarev, I. V. Blagodatskikh, A. V. Muranov, Yu A. Volkova, D. Yu Razorenov, Iv I. Ponomarev, K. M. Skupov. *Polym. Sci., Ser. C*, **2020**, 62, 259.
5. I. I. Ponomarev, D. Yu Razorenov, I. V. Blagodatskikh, A. V. Muranov, L. E. Starannikova, A. Yu Alent'ev, R. Yu Nikiforov, Yu P. Yampol'skii, *Polym. Sci., Ser. B*, **2019**, 61, 605.
6. L. E. Starannikova, A. Yu. Alentiev, R. Yu. Nikiforov, I. I. Ponomarev, I. V. Blagodatskikh, A. Yu. Nikolaev, V. P. Shantarovich, Yu. P. Yampolskii, *Polymer*, **2021**, 212, 123271.
7. L. M. Robeson, *J. Membr. Sci.*, **2008**, 320, 390.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОТВЕРЖДЕНИЯ И СВОЙСТВА КРЕПЯЩИХ СОСТАВОВ НА ОСНОВЕ ОЛИГОДИЕНУРЕТАНЭПОКСИДНОГО КАУЧУКА И РАЗЛИЧНЫХ ДИНИТРИЛОКСИДОВ

О.И. Сидоров¹, Н.Е. Евсеев¹, Д.А. Беляков¹, О.С. Фурсова¹

¹ФГУП «ФЦДТ «Союз»

e-mail: soyz@fcdt.ru

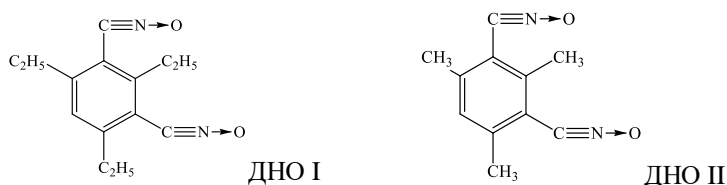
Исследовано влияние химического строения динитрилоксидов на закономерности отверждения крепящих составов, их механические характеристики, температуру стеклования и набухание в пластификаторе. Установлено, что крепящие составы, отверждаемые динитрилоксидами с различным химическим строением, обеспечивают надёжное скрепление высоконаполненных полимерных композиций с резинотканевой подложкой в широком температурном диапазоне.

Ключевые слова: динитрилоксиды; крепящие составы; отверждение; свойства.

Скрепление высоконаполненных полимерных композиций (ВПК) с резинотканевой подложкой является одной из сложных проблем в технической химии. Для этого используются крепящие составы (КС) на основе различных каучуков, в том числе уретансодержащих. ВПК представляет собой отверждённое связующее на основе пластифицированного каучука, содержащее различные дисперсные наполнители и функциональные добавки. Химическое строение уретансодержащих каучуков определяется типом полимерной основы ВПК, требованиями к прочности скрепления и другими специальными условиями [1]. В качестве отверждающей системы для уретансодержащих каучуков, как правило, применяют отвердитель, используемый для ВПК. Технологические параметры применения и полимеризации крепящих составов зависят от реокинетики их отверждения. Для отверждения ВПК на основе полиэфируретанового связующего, пластифицированного полярным азотсодержащим пластификатором, используют динитрилоксид (ДНО).

Целью исследований было изучение влияния химического строения динитрилоксидов на закономерности отверждения и свойства КС на основе олигодиеуретанэпоксидного каучука для обеспечения надёжного скрепления ВПК с резинотканевой подложкой.

В качестве компонентов крепящего состава использовался олигодиеуретанэпоксидный каучук, дифенилолпропанформальдегидный олигомер, этилацетат и динитрилоксиды различного химического строения:



Отверждение непредельных каучуков динитрилоксидом протекает по механизму 1,3-дициклоприсоединения. Отверждение олигодиеуретанэпоксидного каучука дифенилолпропанформальдегидным олигомером осуществляется при взаимодействии его гидроксильных групп с эпоксидными группами каучука.

КС представляли собой 45%-ные растворы компонентов в этилацетате, при этом постоянной величиной было соотношение содержания каучука к содержанию олигомера, равное 13:1. В крепящем составе КС-I соотношение каучука к ДНО-1 было равно 8,2:1. В

крепящем составе КС-II количество молей ДНО-2 было то же, что и ДНО-1 в КС-I, но соотношение содержания каучука к ДНО-2 составляло 9,8:1. В крепящем составе КС-III количество молей ДНО-2 было в 2 раза меньше, чем ДНО-1 в КС-I, а соотношение содержания каучука и ДНО-2 равнялось 19,8:1.

Изучена кинетика изменения вязкости крепящих составов от времени при различных температурах, которая показала, что КС-II имеет меньшую жизнеспособность, чем КС-I и КС-III, что исключает возможность его практического применения. Для описания изменения вязкости крепящих составов во времени при различных температурах использовали следующие выражения[2]:

$$\eta = \eta_0 \cdot \exp(k \cdot \tau), \quad (1)$$

$$\eta = \eta_\infty \cdot \exp(E_\eta / RT) \cdot \exp[k_\infty \cdot \exp(-E_k / RT) \cdot \tau], \quad (2)$$

где η – вязкость, η_∞ , k_∞ – константы; E_η , E_k – эффективные энергии активации процессов вязкого течения и отверждения связующих соответственно; R – универсальная газовая постоянная, T – температура, τ – время, η_0 – константа, начальное значение вязкости крепящего состава при температуре T ; k – реокинетическая константа.

Известно [1, 3], что при отверждении реакционноспособных олигомерных и олигомерно-каучуковых композиций зависимость вязкости (η) от времени (τ) в координатах $\ln \eta - \tau$ может быть разбита на три последовательных участка, каждый из которых аппроксимируется линейной зависимостью. Такой характер изменения вязкости является следствием особенностей процесса формирования пространственно-сшитого полимера: формирование преимущественно линейного полимера – первый участок; стадия образования трехмерных агрегатов (стадия микрогеля) – второй участок; стадия формирования сплошной трехмерной структуры – третий участок.

Рассчитанные на основе экспериментальных данных и уравнений (1, 2) константы процессов вязкого течения и отверждения крепящих составов приведены в таблице 1.

Таблица 1 Константы процессов вязкого течения и отверждения крепящих составов

Участок	k , мин ⁻¹ , при 30°C	η_∞ , Па·с	E_η , кДж/моль	k_∞ , мин ⁻¹	E_k , кДж/моль
<i>Крепящий состав КС-I</i>					
Первый участок	0,005	$1,66 \cdot 10^{-4}$	13,0	$1,68 \cdot 10^7$	55,4
Второй участок	0,007	-	-	$1,64 \cdot 10^5$	42,8
<i>Крепящий состав КС-II</i>					
Первый участок	0,011	$1,67 \cdot 10^{-4}$	12,9	$1,76 \cdot 10^{10}$	70,8
Второй участок	0,024	-	-	$9,92 \cdot 10^{14}$	96,4
Третий участок	0,057	-	-	$6,77 \cdot 10^{22}$	139,7
<i>Крепящий состав КС-III</i>					
Первый участок	0,006	$5,29 \cdot 10^{-3}$	4,3	$3,07 \cdot 10^9$	68,1
Второй участок	0,007	-	-	$7,04 \cdot 10^7$	57,8

Из данных, приведённых в таблице 1 следует, что замена ДНО-1 в крепящем составе КС-I на ДНО-2 приводит к ускорению процесса отверждения (крепящий состав КС-II), которое выражается в увеличении реокинетической константы при 30 °C на первом и втором участках. Это свидетельствует о том, что замена заместителя C_2H_5 в бензольном кольце на заместитель CH_3 в химической структуре ДНО приводит к увеличению реакционной способности отвердителя – ДНО-2. При уменьшении содержания ДНО-2 в КС-III закономерности отверждения и

жизнеспособность этого крепящего состава становятся близкими к этим показателям для КС-I. С использованием уравнения (2) и констант процессов вязкого течения и отверждения крепящих составов КС-I и КС-III построены диаграммы “вязкость–температура–время”, которые показывают, что КС-I и КС-III, могут перерабатываться при температуре 25-35°C в течение 1,5÷2,0 часов, что позволяет их использовать в технологическом процессе скрепления ВПК с резиноканевой подложкой.

Механические характеристики плёнок крепящих составов, отверждённых при 40 °С, приведены в таблице 2.

Таблица 2 Механические характеристики крепящих составов

Крепящий состав	Температура испытаний, °С	Прочность при разрыве, МПа	Деформация при разрыве, %	Модуль упругости $E_{10\%}$, МПа
КС-I	-50	15,9	78,6	69,6
	+20	1,9	40,9	6,6
	+60	0,63	16,8	4,2
КС-II	-50	6,9	22,1	46,3
	+20	1,37	31,2	6,4
	+60	0,5	17,8	3,5
КС-III	-50	7,8	102,2	14,2
	+20	1,2	84,5	2,4
	+60	0,4	31,1	1,4

Из представленных в табл. 4 данных следует, что значения механических характеристик КС-I с отвердителем ДНО-1 при - 50 °С выше соответствующих значений для КС-II с отвердителем ДНО-2, а при + 20 и + 60 °С механические характеристики составов КС-I и КС-II практически одинаковы. Сравнение механических характеристик КС-I и КС-III показывает, что при -50, +20 и +60 °С прочность при разрыве и модуль упругости КС-I превышают эти же показатели для КС-III, но деформация при разрыве КС-III в данном температурном интервале превышает деформацию при разрыве КС-I.

С использованием программы «Каскад» [4] рассчитаны параметры растворимости каучука КС и пластификатора ВПК, которые имеют значения 15,4 и 23,9 (Дж/см³)^{0.5} соответственно. Поскольку параметры растворимости для каучука и пластификатора ВПК существенно различаются, это даёт основание полагать, что КС будет ограничено набухать в пластификаторе ВПК. Экспериментальные данные показали, что набухание крепящих составов в пластификаторе ВПК при +20 °С за 13 суток составляет для КС-I, КС-II и КС-III – 9,5, 11,2 и 11,3 % соответственно. Это свидетельствует о том, что КС-I, КС-II и КС-III ограничено набухают в пластификаторе ВПК, что подтверждается результатами расчётов по программе «Каскад».

Температура стеклования КС должна быть не выше нижнего температурного диапазона применения ВПК. Температура стеклования КС будет зависеть от температуры стеклования каучука– основного компонента КС. С помощью программы «Каскад» рассчитана температура стеклования каучука, которая составила -101 °С. Температура стеклования КС-I составляет - 65 °С. Методом ДСК определены температуры стеклования КС-II и КС-III, которые составляют - 71 °С и -72 °С соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что химическое строение ДНО не оказало значительного влияния на температуру стеклования КС. Кроме того, температура стеклования крепящих составов превышает температуру стеклования каучука, что можно объяснить отверждением каучука по двойным связям и концевым группам. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования крепящих составов в области

отрицательных температур.

Определена прочность скрепления ВПК на основе полиэфируретанового связующего, отверждаемого ДНО-1 и ДНО-2, с резиноканевой подложкой ($\sigma_{отр}$) при использовании крепящих составов КС-I и КС-III в сравнении с прочностью ВПК (σ_p) таблица 3. Для увеличения прочности скрепления ВПК с резиноканевой подложкой на поверхность крепящего состава дополнительно наносили вулканизирующую добавку (ВД), представляющую собой 20%-ную суспензию ДНО-1 или ДНО-2 в этилацетате.

Таблица 3 Прочность скрепления ВПК с резиноканевой подложкой при температурах $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ при использовании различных крепящих составов

Крепящий состав	Температура испытания, $^{\circ}\text{C}$	Отвердитель ВПК	Количество ВД по сухому остатку, $\text{г}/\text{м}^2$	Характеротрыва	$\sigma_{отр}/\sigma_p$
КС-I	+ 60	ДНО-1	0	Липкость на границе КС-ВПК	—
			45	По ВПК	0,85
КС-III	+60	ДНО-2	0	По ВПК	0,69
	+60	ДНО-2	37	По ВПК	1,09
	+20				1,00
	-50				1,49

Из представленных в таблице 3 следует, что нанесение ВД на поверхность КС повышает прочность скрепления ВПК с резиноканевой подложкой во всём температурном диапазоне. Поскольку расход ВД был одинаковым в мольном количестве для ДНО-1 и ДНО-2, то ВД на основе ДНО-2 обеспечивает большую прочность скрепления ВПК с резиноканевой подложкой при температуре $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Определены оптимальные технологические параметры применения КС-III.

Выводы

Установлено, что динитрилоксид, содержащий в химической структуре в качестве заместителя в бензольном кольце метильную группу, обладает большей реакционной способностью, чем динитрилоксид, содержащий этильную группу. Результаты проведённых исследований показывают, что химическое строение динитрилоксида влияет на закономерности отверждения и механические характеристики крепящего состава при различных температурах. Крепящие составы ограниченно набухают в полярном пластификаторе высоконаполненной полимерной композиции $\sim 9 - 11\%$. Температура стеклования крепящих составов находится в интервале температур от $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Крепящие составы, содержащие динитрилоксид с различным химическим строением, в сочетании с вулканизирующей добавкой обеспечивают надёжное скрепление ВПК с резиноканевой подложкой в диапазоне температур от $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Список литературы

1. O. I. Sidorov, N. E. Evseev, L. A. Davydova, K. A. Pchelintsev, and I. A. Sitov, The Influence of the Chemical Structure of Dinitrile Oxides on Regularities of Curing and Characteristics of Adhesive Compositions Based on Oligodiurethane – Epoxy Rubber, Polymer Science, Series D, 2020, Vol. 13, No. 4, pp. 381–386.
2. Кербер М.Л., Буканов А.М., Вольфсон С.И., Горбунова И.Ю., Кандырин Л.Б., Сирота А.Г., Шерышев М.А. Физические и химические процессы при переработке полимеров, СПб, 2013, 314 с.
3. Загордонский В.П., Складнюк Р.В. Высокомолекулярные соединения, 2001, Серия А, Т. 43, №1, с. 1173 – 1181.
4. Аскадский А.А. Обзорный журнал по химии, 2015, том 5, №2, с. 101-164.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИФТОРКАРБЕНА С РАЗОБЩЕННЫМИ ЛЬЮИСОВЫМИ ПАРАМИ

В.О.Смирнов¹, Е. А. Ильин^{1,2}, А. Д. Володин³, А. А. Корлюков³, А. Д. Дильман¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

²Московский государственный университет им. Ломоносова, Химический факультет

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

E-mail: olgerdovich@ioc.ac.ru

Исследовано взаимодействие дифторкарбена CF_2 с рядом систем, содержащих соединенные орто-фениленовым звеном кислотные и основные (по Льюису) центры. В случае орто-борированных арилфосфинов получена подробная картина взаимодействия дифторкарбена с фосфинами. Кроме того, получены и охарактеризованы два новых λ^5 -фосфорана с пятью углеродными заместителями, а также предложена система для детектирования дифторкарбена.

Ключевые слова: дифторкарбен; разобщенные Льюисовы пары; λ^5 -фосфоран; изучение интермедиатов реакций.

Разобщенными Льюисовыми парами называют комбинацию кислоты и основания Льюиса, которые не образуют ковалентного аддукта и сосуществуют в смеси, например, R^tBu_3 и $B(C_6F_5)_3$. Такой эффект достигается за счет создания стерических препятствий для соединения кислоты и основания в ковалентный аддукт. Формулирование концепции разобщенных Льюисовых пар (Frustrated Lewis pair, FLP)³ и её воплощение как в межмолекулярном, так и внутримолекулярном вариантах, существенно обогатило арсенал инструментов современной препаративной химии (и в первую очередь, пожалуй, поражает воображение гетеролитическое расщепление молекулярного водорода). [1-2]

Помимо использования в разобщенных Льюисовых парах крайне сильных кислот Льюиса (например, перфторарилборанов как кислотной компоненты), интерес представляет привлечение и менее агрессивных кислотных центров, например, использование арилборанов и эфиров бороновых кислот. [3-5]

Наш интерес привлекла реакция дифторкарбена CF_2 и системы фосфин/эфир бороновой кислоты. Взаимодействие дифторкарбена CF_2 (генерируемого, например, из бромдифторацетата $BrCF_2CO_2K$ в результате декарбоксилирования) с трифенилфосфином Ph_3P обнаруживается косвенными методами, в первую очередь, выделением продуктов реакции нестабильного дифторметилтрифенилфосфорана $Ph_3P=CF_2$ с такими электрофилами, как альдегиды или углекислый газ. Однако ни детектировать интермедиат $Ph_3P=CF_2$ напрямую, ни обнаружить его в реакции с эфиром фенилбороновой кислоты или с триметилборатом как электрофильным реагентом не удается. (Схема 1, верхняя часть) [6]

Переход к внутримолекулярной системе фосфин/эфир бороновой кислоты кардинально меняет наблюдаемый результат: включение электрофильного боронатного фрагмента в орто-положение нуклеофильного трифенилфосфина позволяет перехватить дифторкарбен в виде его аддукта с борированным фосфином. Электрофильный борный центр может быть представлен как эфирами арилбороновой кислоты с диолами (**1a-c**), так и боратным

³ Нам не удалось обнаружить однозначно устоявшийся вариант перевода на русский язык, и мы воспользовались одним из найденных, наиболее удачным на наш взгляд.

фрагментом с тремя кислородными заместителями (**5**). (Схема 1) Аддукты **3a** и **6**, помимо стандартных спектроскопических методов, охарактеризованы рентгеноструктурным анализом. [6]

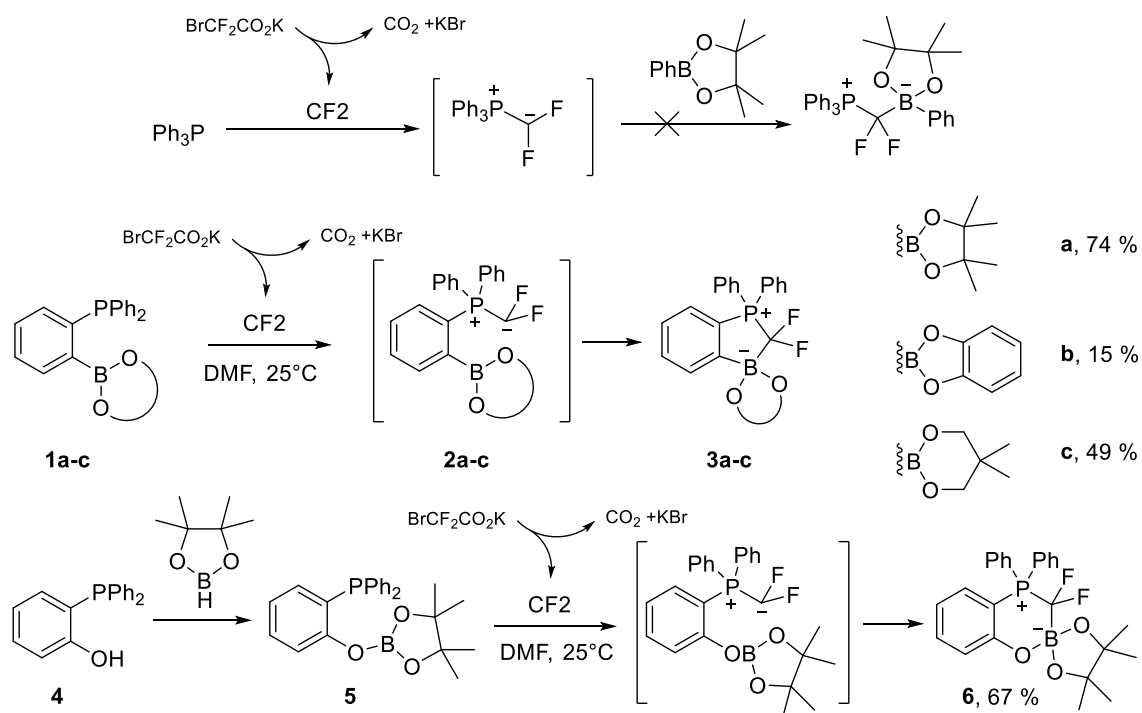


Схема 1. Взаимодействие дифторкарбена с фосфином и бороновыми и борным эфирами

Механизм реакции дифторкарбена с борированными фосфинами состоит, как и указано на схеме, в его первоначальном взаимодействии с неподеленной парой фосфина с образованием дифторметилефосфорана **2c** последующим замыканием гетероцикла. Это следует из изученных реакций аддуктов и соображений принципа микроскопической обратимости. При нагревании ($80\text{--}100^\circ\text{C}$) аддукт **3a** отщепляет дифторкарбен, (перехвачен на дифенилэтилен $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$ в реакции дифторциклопропанирования). Нагревание аддукта **3a** в присутствии и дифенилэтилена $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$, и бенальдегида (как перехватчика дифторметиленида **2**) показывает, что образование дифторметиленида **2a** из аддукта **3a** предшествует образованию свободного дифторкарбена CF_2 . Эта модель согласуется с квантовохимическим анализом, который, кроме того, показывает ключевую роль энтропийного фактора в стабильности аддуктов триарилфосфина, эфира арилбороновой кислоты и дифторкарбена. [6]

Характерно, что дифторкарбен при комнатной температуре реагирует с фосфин-бороновым эфиром более чем на два порядка быстрее, чем с дифенилэтиленом $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$, который является стандартным реагентом для улавливания дифторкарбена. Также интересно, что **1a** реагирует с дифторкарбеном так же быстро, как и незамещенный трифенилфосфин Ph_3P , что неожиданно для присутствия довольно объемистого заместителя Bri в орто-положении к реакционному центру. [6]

Атом фосфора в *o*-гидроксилированном трифенилфосфине **4** может реагировать с дифторкарбеном не только в качестве основного центра внутримолекулярной разобщенной Льюисовой пары, но и в противоположной роли электрофильного центра. Дифторметилирование **4** по атому фосфора и депротонирование фенольного остатка дает бетаин **7**, в котором роль связанных *o*-фениленовым звеном гетероатомных фрагментов

инвертирована по сравнению с **1**. Взаимодействие этого бетаина **7** с дифторкарбеном CF_2 в тех же условиях, что описаны выше, приводит к образованию λ^5 -фосфорана **8**. Предполагаемый механизм состоит в присоединении дифторкарбена CF_2 к нуклеофильному фенолятному остатку с образованием дифтороксикарбаниона, а последующая атака по фосфониевому центру с замыканием гетероцикла завершает реакцию. (Схема 2) [7]

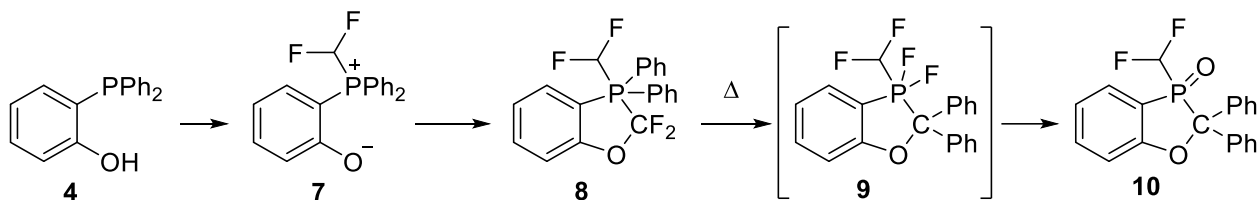


Схема 2. Образование λ^5 -фосфорана с участием дифторкарбена и его термолиз.

Аналогично можно получить λ^5 -фосфоран **8с** атомом серы вместо кислорода. В то же время аналоги бетаина **7** с диметиламинным NMe_2 или дифенилфосфиновым PPh_2 остатками вместо отрицательно заряженного атома кислорода λ^5 -фосфораны не образуют, вероятно из-за пониженной основности аминного и фосфинового центров, соответственно. Дифторметильная группа на фосфониевом центре также является ключевым фрагментом для образования λ^5 -фосфорана: при ее замене на фенильный остаток промежуточный дифтороксикарбанион ArOCF_2^- вместо реакции по положительно заряженному атому фосфора и замыкания пятичленного цикла реагирует с CO_2 (попутно выделяющимся при генерации CF_2) с образованием линейного бетаина $o\text{-Ph}_3\text{P}^+\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_2\text{CO}_2^-$. [7]

Хотя λ^5 -фосфораны (соединения с пятикоординированным атомом фосфора) достаточно хорошо известны, в большинстве случаев среди заместителей при фосфоре есть меньшей мере один гетероатом; фосфораны с исключительно углеродными заместителями при атоме фосфора довольно редки и еще реже надежно охарактеризованы структурно. Данные РСА по соединению **8** и его серному аналогу в существенной степени заполняют эту лакуну. [7]

При нагревании ($130\text{ }^\circ\text{C}$) λ^5 -фосфоран **8** претерпевает обмен атомов фтора в дифторметиленовом звене на фенильные радикалы при атоме фосфора. (Схема 2) Конечным выделенным и охарактеризованным методом РСА продуктом этой перегруппировки является фосфиноксид **10**, результат оксодефторирования **9** на стекле химической посуды. [7]

Кроме инвертирования ролей реакционных центров, тема взаимодействия дифторкарбена и внутримолекулярных разобщенных Льюисовых пар типа *o*-замещенных арилфосфинов имеет естественное развитие в виде замены фосфорного центра на азотный. Такая вариация позволяет сделать доступнее соответствующие исходные амбифильные соединения: в отличие от арилфосфинов, третичные анилины легко *орто*-литерируются, что существенно облегчает выход на *орто*-борилированные производные. Также и третичные *o*-гидроксиариламины доступнее своих фосфорных аналогов.

Замена дифенилфосфинового Ph_2P радикала на диметиламинный Me_2N или пирролидиновый $(\text{CH}_2)_4\text{N}$ не меняет сколь-нибудь существенно реакционной способности соответствующих амбифильных реагентов по отношению к дифторкарбену. Даже скорости реакции с дифторкарбеном близки: с дифторкарбеном **11a** реагирует также многократно (более чем на два порядка) быстрее, чем дифенилэтилен $\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$, и лишь вдвое уступает по скорости своему дифенилфосфин-замещенному аналогу **1a**. При нагревании до 100

°Саддукт**11**атакже начинает высвобождатьдифторкарбен, но он несколько стабильнее своего фосфорного аналога: та же степень разложения достигается при температуре примерно на 20 °С выше.[8]

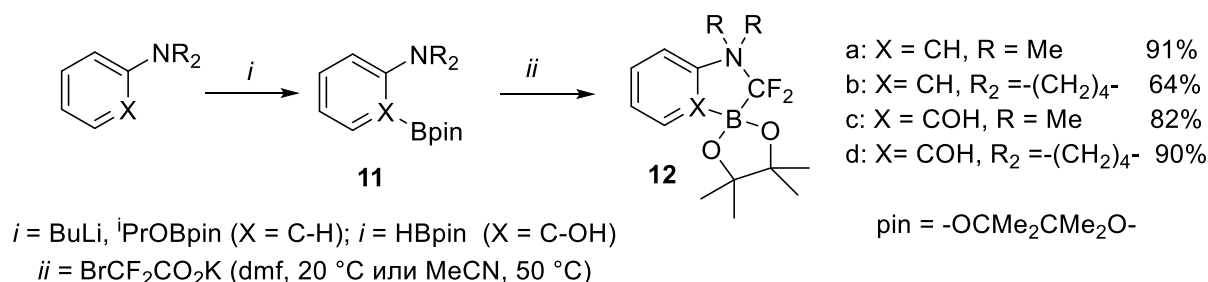


Схема 3. Реакция дифторкарбена с *o*-борированными анилинами

Благодаря бОльшей доступности (без затруднений можно получить в количестве нескольких граммов), быстрому взаимодействию с дифторкарбеном и стабильности образующегося аддукта**11a** хорошо подходит в качестве тестового соединения для изучения реакций, в которых предполагается образование дифторкарбена как интермедиата. В частности, нам удалось с помощью **11a** доказать участие дифторкарбена в реакции дифторметилирования тиолов,[8] хотя в оригинальной работе [9] его участие предполагалось, но было отвергнуто из-за отрицательного результата его перехвата на дифенилэтилен Ph₂C=CH₂.

В ходе работы, результаты которой опубликованы в трех статьях,[6-8] было изучено взаимодействие дифторкарбена CF₂ с тремя типами внутримолекулярных разобщенных Льюисовых пар. Изучение реакции с *орто*-борированными арилдифенилфосфинами дало подробное описание взаимодействия дифторкарбена CF₂ с фосфинами.[6] Дальнейшее развитие этой темы открыло новый способ получения малоизученных λ⁵-фосфоранов,[7] а также позволило предложить эффективный перехватчик дифторкарбена CF₂ для механических исследований.[8]

Список литературы:

1. D. W. Stephan, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 306–316.
2. D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400–6441; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6498–6541.
3. S. Porcel, G. Bouhadir, N. Saffon, L. Maron, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6186–6189; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6322–6325.
4. M.-A. Courtemanche, M.-A. Legare, L. Maron, F.-G. Fontaine, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9326–9329.
5. O. Basle, S. Porcel, S. Ladeira, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4495–4497.
6. V. O. Smirnov, A. D. Volodin, A. A. Korlyukov, A. D. Dilman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12428–12431; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 12528–12531.
7. V. O. Smirnov, A. D. Volodin, A. A. Korlyukov, A. D. Dilman, *Chem. Commun.* DOI: 10.1039/d1cc01075a
8. E. A. Ilin, V. O. Smirnov, A. D. Volodin, A. A. Korlyukov, A. D. Dilman, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 7140–7142.
9. G. K. S. Prakash, S. Krishnamoorthy, S. Kar and G. A. Olah, *J. Fluorine Chem.*, **2015**, *180*, 186–191.

ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫЕ ФЕРРОЦЕНЫ. СИНТЕЗ, РАЗДЕЛЕНИЕ НА ЭНАНТИОМЕРЫ И DFT РАСЧЕТЫ

Л.В. Снегур¹, Ю.А. Борисов¹, С.С. Киселев¹, Ю.В. Ермоленко², А.А. Сименел¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

e-mail: snegur@ineos.ac.ru

Аннотация. Ряд биологически активных ферроцен-модифицированных *N*-гетероциклов получен с высокими выходами из синтетически доступных ферроценовых спиртов и азотсодержащих гетероциклов в кислых или нейтральных условиях (для имидазола и его производных) в виде рацематов. Для оптимального разделения рацемических смесей на энантиомеры проведены квантовохимические расчеты, на основе которых выбраны условия разделения. Аналитическое разделение ферроценильных соединений впервые успешно осуществлено методом капиллярного электрофореза с использованием в качестве хирального селектора модифицированного β -циклодекстрина (дисульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (captisol (SBE- β -CD))). Получена отличная корреляция экспериментальных электрофоретических результатов с данными DFT расчетов.

Разделение рацемических смесей на индивидуальные энантиомеры важно для характеристики и исследования потенциальных кандидатов в лекарственные соединения в энантиоочищенных формах, а также для развития клинических исследований.

Ключевые слова: ферроцен; синтез; энантиомеры; электрофорез; DFT расчеты.

Большинство биологически активных молекул построено с участием асимметрического атома углерода, определяющего оптическую активность и стереоспецифичность этих соединений: репликацию нуклеиновых кислот, ферментативную активность белков, специфичность клеточных рецепторов.

Эффект действия лекарственных веществ принципиальным образом связан с их хиральной чистотой. Как правило, лекарства имеют положительный эффект в «левой» форме, что связано с эволюционной стереоспецифической организацией клеточных рецепторов, транспортных систем, комплементарностью взаимодействия белков и нуклеиновых кислот с лигандами. Вместе с тем, и *L*-изомеры могут вызывать нежелательные эффекты. Более того, так называемая «талидомидовая трагедия» заставила мировое сообщество сделать соответствующие приложения к Государственным Фармакопеям, пересмотрев отношение к энантиомерной чистоте лекарственных форм. Поэтому необходимость исследований биологических эффектов отдельных стереоизомеров обусловлена требованиями Фармакопей многих стран, включая Российскую Федерацию [1].

Область наших научных интересов в значительной степени связана с изучением биологически активных ферроценсодержащих соединений, обычно содержащих хиральный атом углерода в альфа-положении к циклопентаденильному кольцу (Схема 1) [2-4]. Несмотря на то, что современная химия ферроцена весьма активно развивается, особенно в области медицины, биологические исследования индивидуальных стереоизомеров на основе хирального ферроцена в настоящее время ограничены. Имеются отдельные сведения лишь для планарно хиральных ферроценовых энантиомеров [5-7]. Причина этого – недостаточно развитые подходы к анализу и синтезу энантиобогащенных ферроценов.

Одним из наиболее доступных методов разделения сложных смесей веществ, широко применяемым в аналитической химии, является электрофорез. Преимущества данного метода – это, в первую очередь, сравнительно низкая стоимость оборудования и расходных материалов, а также высокая эффективность разделения, скорость, незначительный расход исследуемых образцов. Суть его – пространственное разделение молекул, имеющих разный заряд и/или размеры, при помещении их в электрическое поле.

Идентификация и/или разделение нейтральных производных ферроцена методом электрофореза ранее практически не были реализованы. Мы подошли к решению этой проблемы, имея значительный опыт по разделению ферроценовых энантиомеров методом ВЭЖХ [8-10].

Цель настоящего исследования – разработка методов разделения рацемических смесей ферроценосодержащих соединений. Подбор систем для разделения энантиомеров электрофоретическим методом на основе DFT-расчетов и аналитическое разделение синтезированных соединений методом капиллярного электрофореза.

Химия металлоценов интенсивно развивается в течение почти семи десятилетий со времени открытия ферроцена в 1951 году. Если в XX веке достигнут значительный прогресс в синтетической металлоорганической химии [11], то в первые двадцать лет XXI века особенно внимание уделяется биологическим исследованиям [12]. Сочетание металлоорганического ферроценильного фрагмента с биологически активными молекулами привело к широкому кругу физиологически активных веществ, отличающихся низкой токсичностью [3,10]. Возможность создания на их основе лекарственных препаратов с антианемическими, туберкулостатическими, антималярийными или противоопухолевыми свойствами вызывает пристальный интерес химиков, биохимиков и биологов.

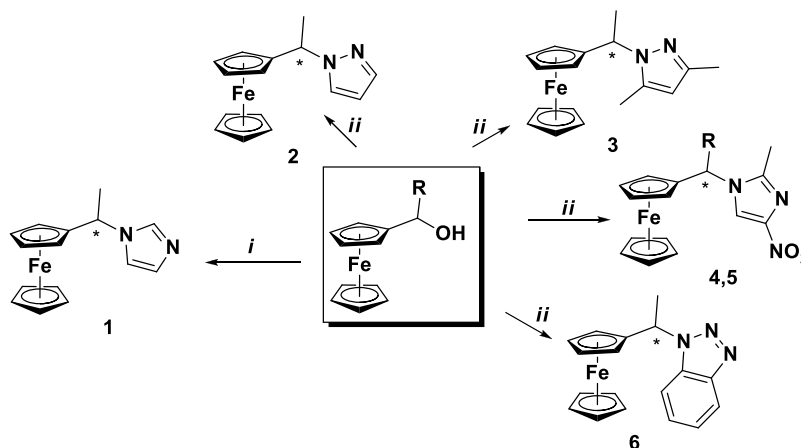


Схема 1. Синтез ферроцен-модифицированных *N*-гетероциклов, где гетероциклы: имидазол (1), пиразол (2), 3,5-диметилпиразол (3), 2-метил-4-нитроимидазол, R=Me (4), R=Ph (5); бензотриазол (6); условия: *i.* CDI, CH₂Cl₂, Δ, 1 час; *ii.* HBF₄/H₂O-CH₂Cl₂, rt, 5 мин. Стереогенные углеродные атомы отмечены звездочкой.

Аналитические подходы к разделению рацемических смесей и оценке энантиомерного избытка производных ферроцена основаны на образовании ими комплексов включения с

хиральными селекторами. В качестве хиральных селекторов в капиллярном электрофорезе широко используются α -, β -, γ -циклодекстрины и их производные, включая анионные и катионные типы. Удобным хиральным селектором является натриевая соль дисульфобутилового эфира β -циклодекстрина (каптизол) (**7**) (Рис. 1), который образует с молекулами отрицательно заряженные комплексы включения, существенно влияя на их электрофоретическую подвижность. При этом необходимо учитывать участие в комплексообразовании ионных и водородных связей.

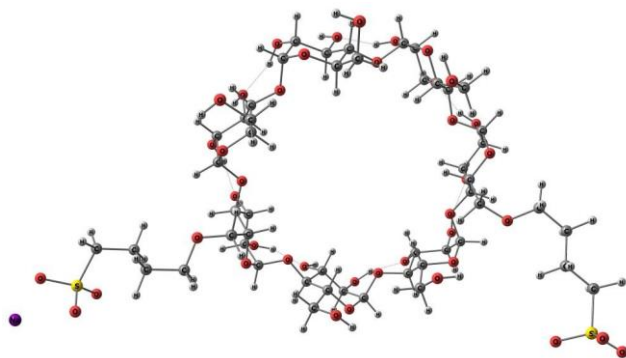


Рис. 1. Натриевая соль дисульфобутилового эфира β -циклодекстрина (каптизол) (наши расчетные данные DFT B3LYP/6-31G*).

Первым этапом нашей работы было проведение DFT расчетов с тем, чтобы выяснить возможность разделения ферроценсодержащих энантиомеров методом капиллярного электрофореза с применением каптизола в качестве хирального селектора. Расчеты выполнены с помощью модификации Беке-Ли-Юнга-Парра (B3LYP/6-31G*) теории функционала плотности (DFT) с полной оптимизацией геометрии молекул; расчет частот нормальных режимов производился с помощью программы GAUSSIAN-09 (версия E.01) в операционной системе LINUX.

Таблица 1. Расчетные ΔE энергии, ΔH энтальпии и ΔG свободные энергии Гиббса для комплексов *R*- и *S*-энантиомеров **1, 2, 6** каптизол-дианионом при нормальных условиях.

Комплекс	$\Delta E(R-S)$, ккал/М	$\Delta H(R-S)$, ккал/М	$\Delta G(R-S)$, ккал/М
каптизол-дианион/ 1	-8.66	-7.03	-6.02
каптизол-дианион/ 2	2.22	0.60	2.25
каптизол-дианион/ 6	5.89	5.65	3.05

На примере комплексов **1, 2** и **6** проанализируем результаты расчетов относительной стабильности Fc-азольных комплексов *R*- и *S*-энантиомеров. Согласно расчетам (Таблица 1), комплексы *S*-энантиомеров **2** и **6** менее стабильны, чем соответствующие *R*-энантиомерные комплексы (положительные разницы полных энергий, энтальпий). Это можно объяснить разницей в силе слабых водородных связей C-H_{captilol}...N-гетероцикл в *R*- и *S*-комплексах. Следует отметить, что ни одна гидроксильная группа каптизола пространственно не близка к атомам азота ферроценсодержащего гетероцикла, мы говорим только о взаимодействиях N...H-C.

Далее в серии экспериментов были оптимизированы условия разделения для соединения **6**, которые позволили проанализировать все ферроцены **1-6** (данные приведены в работе [13]). Определены времена миграции для энантиомеров, значения эффективности (теоретическое число тарелок, *N*), значения селективности (коэффициент разделения, *R_S*).

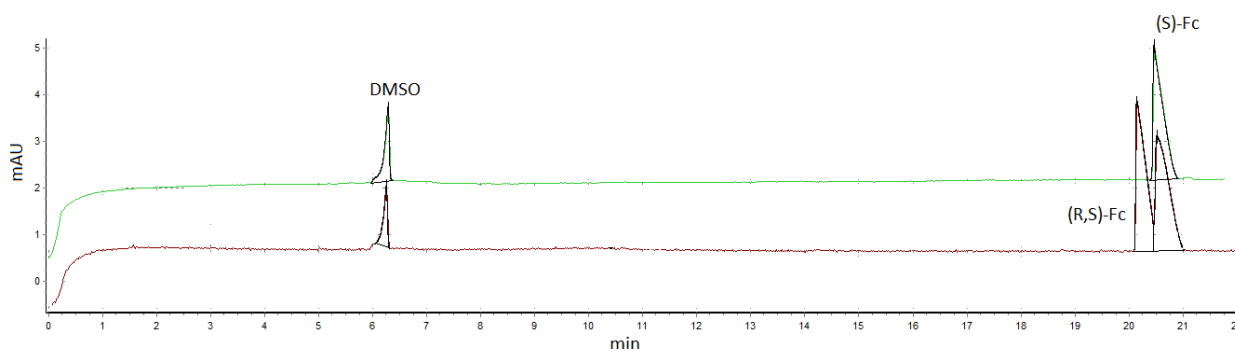


Рис. 2. Электрофореграмма комплекса (R,S) -2 и его энантиомера (S) -2.

Метод капиллярного электрофореза в совокупности с теоретическими DFT расчетами был впервые успешно применен для энантиоразделения ферроценов на S - и R -энантиомеры. Более того, теоретические расчеты показали, что наилучшего разделения следует ожидать для имидазолсодержащего рацемического комплекса (R,S) -каптизол-дианион **1**, что фактически наблюдалось экспериментально. Мы полагаем, что оба подхода, теоретический и экспериментальный, могут быть эффективно использованы химиками-экспериментаторами при анализе превращений рацемических металлоорганических соединений.

Список литературы

1. Российская Государственная Фармакопея (XIII издание), Москва. 2016.
2. L.V. Snegur, Y.A. Borisov, Y.V. Kuzmenko, V.A. Davankov, M.M. Ilyin, M.M. Ilyin Jr., D.E. Arhipov, A.A. Korlyukov, S.S. Kiselev, A.A. Simenel, *Molecules* **2017**, *22*, 1410.
3. L.V. Snegur, M.V. Lyapunova, D.D. Verina, V.V. Kachala, A.A. Korlyukov, M.M. Ilyin Jr., V.A. Davankov, L.A. Ostrovskaya, N.V. Bluchterova, M.M. Fomina, V.S. Malkov, K.V. Nevskaya, A.G. Pershina, A.A. Simenel, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *871*, 10.
4. Л.В. Снегур, А.А. Сименел, А.Н. Родионов, В.И. Боев, *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 26-36.
5. L. Delhaes, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L.A. Maciejewski, D. Camus, J.S. Brocard, D. Dive, *ChemBioChem.* **2002**, *3*, 418–423.
6. B. Ferber, S. Top, A. Vessières, R. Welter, G. Jaouen, *Organometallics* **2006**, *25*, 5730–5739.
7. J.L. Kedge, H.V. Nguyen, Z. Khan, L. Male, M.K. Ismaile, H.V. Roberts, N.J. Hodges, S.L. Horswell, Y. Mehellou, J.H.R. Tucker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2*, 466–476.
8. L.V. Snegur, V.I. Boev, Y.S. Nekrasov, M.M. Ilyin, V.A. Davankov, Z.A. Starikova, A.I. Yanovsky, A.F. Kolomiets, V.N. Babin, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 26–35.
9. A.A. Simenel, Y.V. Kuzmenko, E.A. Morozova, M.M. Ilyin, I.F. Gunko, L.V. Snegur, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *688*, 138-143.
10. В.Н. Бабин, Ю.А. Белоусов, В.И. Борисов, В.В. Гуменюк, Ю.С. Некрасов, Л.А. Островская, И.К. Свиридова, Н.С. Сергеева, А.А. Сименел, Л.В. Снегур, *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 2405-2422.
11. Э.Г. Перевалова, М.Д. Решетова, К.И. Грандберг, *Методы элементоорганической химии. Ферроцен*, Наука, Москва, **1983**, 544 с.
12. *Биометаллоорганическая химия*, ред. Ж. Жауэн, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, **2010**, 494 с.
13. L.V. Snegur, Y.A. Borisov, Y.V. Ermolenko, V.N. Safronova, S.S. Kiselev, K.A. Kochetkov, A.A. Simenel, Application of capillary electrophoresis technique for the enantioseparation of bioactive ferrocene-based compounds versus DFT calculated data. *Electrophoresis* **2020**, *41*(23), 1969-1979. <https://doi.org/10.1002/elps.202000154>.

САМОСБОРКА КИСЛОТ ВИДА XOON ($\text{X} = \text{P}, \text{As}$) В РАСТВОРЕ: ТРИМЕРЫ, ТЕТРАМЕРЫ, КЛЕТКИ

П.М. Толстой¹, В. В. Муллоярова¹, И.С. Гиба²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии

²Санкт-Петербургский государственный университет, физический факультет

E-mail: peter.tolstoy@spbu.ru

Мы доказали, что основной формой существования многих кислот вида R_2XOON ($\text{X} = \text{P}, \text{As}$) в апротонном растворе являются водородносвязанные кольцевые тримеры, а фосфиновые кислоты $\text{RPO}(\text{OH})_2$ образуют объемные тетраэдрические тетрамерные клетки. В смешанных комплексах двух разных ROON -кислот обнаружены также циклические тетрамеры.

Ключевые слова: межмолекулярные взаимодействия; водородная связь; кооперативность; фосфиновые и фосфиновые кислоты; арсиновые кислоты.

Введение

Общеизвестно, что карбоновые кислоты образуют в апротонных растворах циклические димеры, но про агрегацию таких элементоорганических кислот как фосфиновые или арсиновые известно существенно меньше. Есть ряд теоретических исследований [1], есть работы по экспериментальному определению энергии комплексообразования [2], но нет прямых экспериментальных доказательств стехиометрии комплексов. В цикле работ [3-6] мы разработали метод прямого подсчета числа водородных связей в самоассоциатах фосфиновых, фосфорных и арсиновых кислот (Рис. 1).

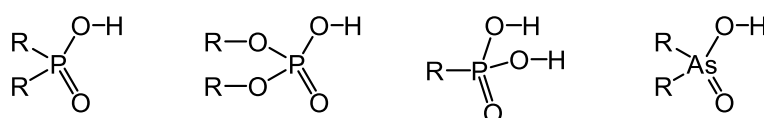


Рис. 1. Фосфиновые, фосфорные, фосфиновые и арсиновые кислоты – объекты исследования.

Суть метода состоит в том, что за счет электронного сопряжения в группе XOON ($\text{X} = \text{P}, \text{As}$) образуемые молекулой кислоты водородные связи взаимодействуют друг с другом и слабое возмущение одной из них вызывает отклик соседних. В нашем случае слабым возмущением служило H/D замещение мостиковой частицы, а откликом – изменение химических сдвигов ^1H ЯМР соседних водородных связей. По числу откликов нам удалось подсчитать число мест дейтерирования, т.е. число водородных связей в самоассоциатах.

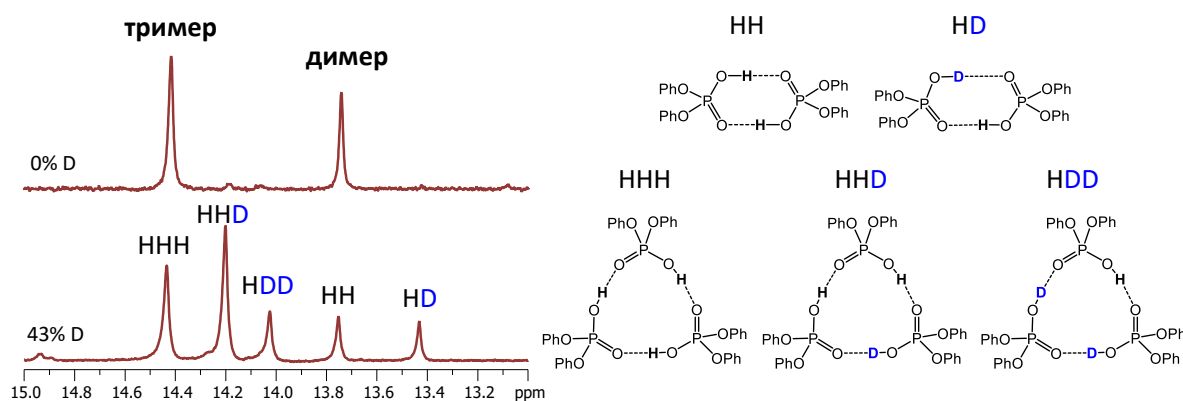


Рис. 2. Низкотемпературный (100 К; $\text{CDF}_3/\text{CDF}_2\text{Cl}$) спектр ^1H ЯМР раствора дифенилфосфорной кислоты. Сверху: без дейтерирования; снизу: после частичного дейтерирования.

Результаты и обсуждение

Пример спектра ^1H ЯМР раствора дифенилфосфорной кислоты показан на Рис. 2 (температура 100 К; растворитель – смесь сжиженных газов $\text{CDF}_3/\text{CDF}_2\text{Cl}$). Кислота образует в растворе два типа комплексов, которые ведут себя по-разному при частичном дейтерировании. Один комплекс дает сигналы от двух изотопологов – HNH и ND – это циклический димер. Второй комплекс дает три протон-содержащих изотополога: HNN , HND и HDD , т.е. представляет собой достаточно редкий тип самоассоциата – циклический тример. Во всех случаях ослабление одной связи при дейтерировании ослабляет соседние – химический сдвиг ^1H ЯМР уменьшается, что доказывает кооперативность водородных связей в комплексе.

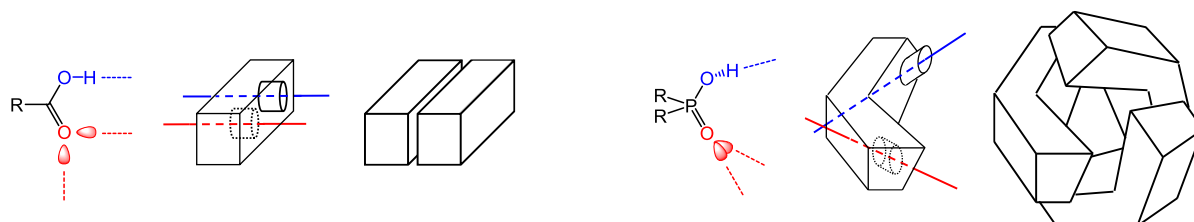


Рис. 3. Димеризация COOH кислот и тримеризация POOH кислот.

С помощью квантово-химического сравнения строения электронных оболочек мы связали разницу между COOH и POOH кислотами с разницей в направлениях протондонорной и протонакцепторной способностей, схематически показанную на Рис. 3. Кислоты с группой POOH (AsOOH) оказались «деталью конструктора» изогнутой и закрученной формы, которые естественным образом проще собираются в тримеры, чем в димеры.

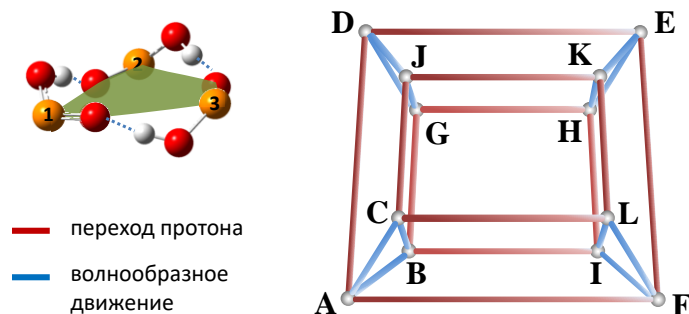


Рис. 4. Множество вырожденных по энергии конформеров в тримерах POOH кислот. Неплоское строение кольца водородных связей показано схематически (заместители не показаны)

Энтропийная невыгодность тримеризации компенсируется гибкостью комплекса. На Рис. 4 схематически показаны возможные переходы между 12-ю вырожденными по энергии конформерами тримера (A–L; для примера показана структура только одного конформера). Переходы через невысокие барьеры (менее 5 ккал/моль) вызываются тройными переходами протонов и волнообразными движениями в неплоском кольце водородных связей.

В смешанных комплексах, образованных молекулами фосфиновой и фосфорной кислот, удалось обнаружить еще более редкий тип ассоциации – циклические тетрамеры. Например, на Рис. 5 показан случай раствора смеси дифенилфосфорной и диметилфосфиновой кислот. По числу сигналов мостиковых протонов (1) и по числу H/D изотопных эффектов на химическом сдвиге (6) можно однозначно утверждать о формировании тетрамера типа ABAB (для других комбинаций кислот обнаружены также тетрамеры типа AABB).

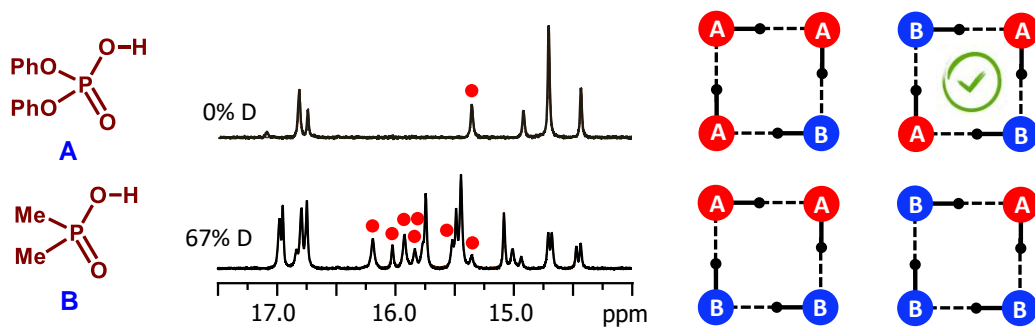


Рис. 5. Смешанный тетрамер дифенилфосфорной и диметилфосфиновой кислот.

Наконец, в работе [7] мы исследовали самоассоциацию фосфоновой кислоты $t\text{BuPO}(\text{OH})_2$, которая за счет двух групп OH имеет существенно больше вариантов самоассоциации. Ранее, в кристаллах фосфоновых кислот обнаружены три мотива комплексообразования, показанные на Рис. 6: цепи с «двойными» (а) или «тройными» (б) водородными связями, а также двумерные водородносвязанные сетки (в) [8,9,10].

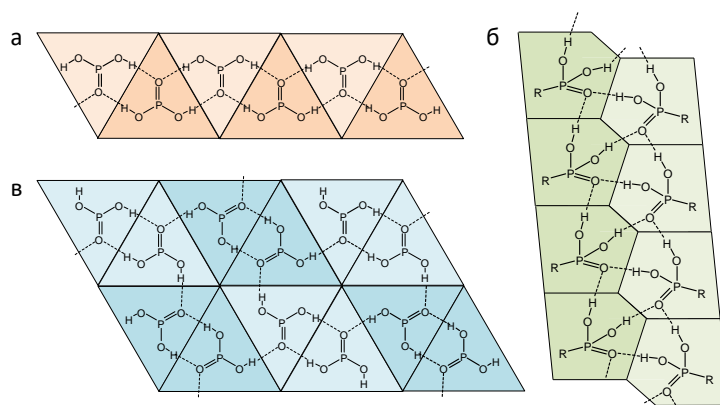


Рис. 6. Три мотива водородного связывания между молекулами фосфоновых кислот.

Для примера рассмотрим кислоту $t\text{BuPO}(\text{OH})_2$, которая в растворе образует только один комплекс. На основании спектров ЯМР (Рис. 7) видно, что в нем все OH протоны образуют водородные связи, причем двух типов (по равному числу протонов в каждом), все атомы ^{31}P эквивалентны и каждый из них взаимодействует с одним OH протоном каждого типа.

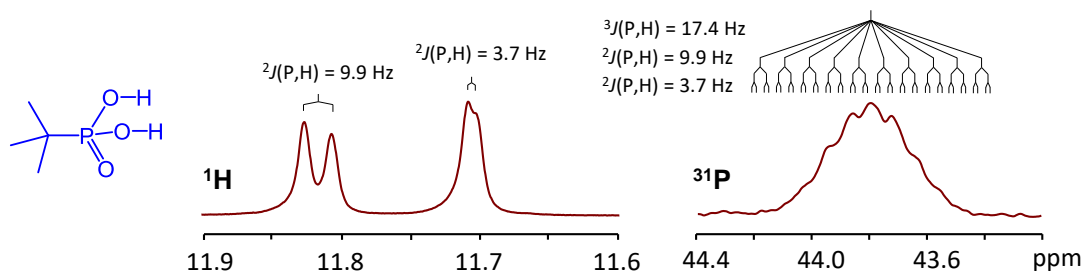


Рис. 7. Спектры ^1H и ^{31}P ЯМР самоассоциатов кислоты $t\text{BuPO}(\text{OH})_2$ ($\text{CDF}_3/\text{CDF}_2\text{Cl}$, 100 К).

Единственная структура, которая удовлетворяет одновременно всем этим условиям – это трехмерный тетрамер, образующийся как результат сближения двух димеров, в которых «свободные» OH протоны образуют водородные связи с «незанятыми» неподеленными парами групп $\text{P}=\text{O}$ соседнего димера (Рис. 8а). В результате образуется структура из четырех эквивалентных молекул, атомы фосфора которых находятся в вершинах тетраэдра (Рис. 8б,в), что хорошо воспроизводится кв.-хим. расчетами (Рис. 8г).

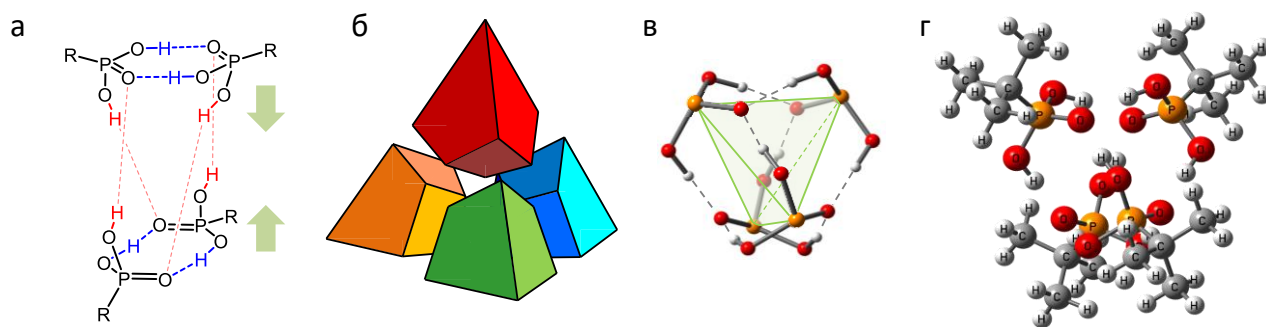


Рис. 8. Образование тетраэдрического (клеткоподобного) тетрамера кислоты $t\text{BuPO}(\text{OH})_2$.

Схему взаимного расположения водородных связей в тетрамере можно нарисовать на плоскости по аналогии с Рис. 6. Фрагмент такого представления показан на Рис. 9а. Вместо того, чтобы продолжать последовательность в бесконечность, можно вырезать этот фрагмент и свернуть его в тетраэдр, Рис. 9б. Интересно, что мотив водородных связей, изображенный на Рис. 9а ранее в кристаллических структурах фосфоновых кислот не встречался.

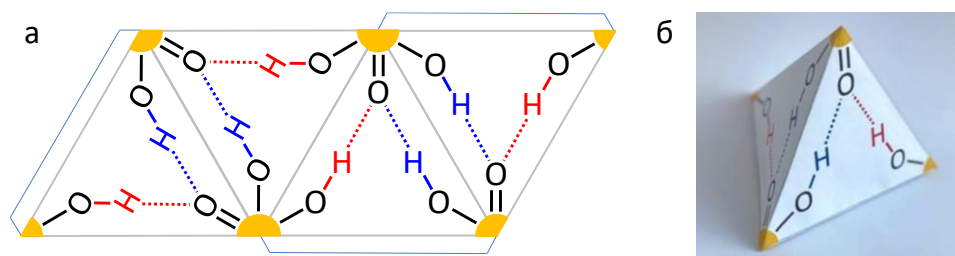


Рис. 9. Развертка схемы расположения водородных связей в тетрамере $t\text{BuPO}(\text{OH})_2$.

Выводы

Мы доказали, что вопреки «химической интуиции», в апротонном растворе фосфиновые и фосфорные кислоты образуют преимущественно не димеры, а циклические неплоские тримеры, а в смешанных комплексах есть даже тетрамеры, что связано с особенностями электронного строения группы XOOH ($\text{X} = \text{P}, \text{As}$). В свою очередь, фосфоновые кислоты образуют клеткоподобные тетраэдрические тетрамеры, стремясь вовлечь в водородные связи как можно больше протонодонорных и протоноакцепторных позиций в молекуле.

Список литературы

1. L.Gonzalez, O. Mo, M. Janez, J. Elguero, *J. Chem. Phys.*, **1998**, 109, 2685.
2. R. E. Asfin, G. S. Denisov, K. G. Tokhadze, *J. Mol. Struct.*, **2002**, 608, 161.
3. V. V. Mulloyarova, I. S. Giba, M. A. Kostin, G. S. Denisov, I. G. Shenderovich, P. M. Tolstoy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2018**, 20, 4901.
4. V.V. Mulloyarova, I.S. Giba, G.S. Denisov, P.M. Tolstoy, *J. Phys. Chem A*, **2019**, 123, 6761.
5. V.V. Mulloyarova, D.O. Ustimchuk, A. Filarowski, P.M. Tolstoy, *Molecules*, **2020**, 25, 1907.
6. V.V. Mulloyarova, A.M. Puzyk, A.A. Efimova, A.S. Antonov, R.A. Evarestov, I.S. Aliyarova, R.E. Asfin, P.M. Tolstoy, *J. Mol. Struct.*, **2021**, 1234, 130176.
7. I.S. Giba, P.M. Tolstoy, *Symmetry*, **2021**, 13, 258 (обложка).
8. K. Merz, A. Knüfer, *Acta Cryst.*, **2002**, C58, o187.
9. M. C. Aragoni, M. Arca, A. J. Blake, V. Lippolis, M. Schroder, C. Wilson, *Acta Cryst.*, **2002**, C58, o260.
10. A. H. Mahmoudkhania, V. Langer, *J. Mol. Struct.*, **2002**, 609, 97.

КАТИОН КОНТРОЛИРУЕМОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ФОТОХРОМНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 8-АЗОЛИЛ ЗАМЕЩЕННЫХ СПИРОБЕНЗОПИРАНОВ

А. В. Чернышев¹, А. В. Метелица¹, Н. А. Волошин¹, А. А. Гуда², Е. В. Соловьева¹, Е. Б. Гаева¹, И. А. Ростовцева¹

¹ НИИ физической и органической химии, Южный федеральный университет

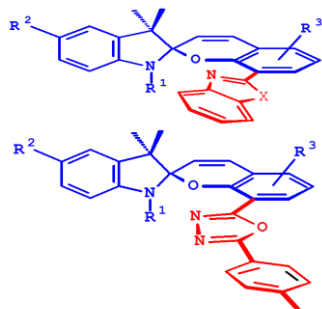
² Институт интеллектуальных материалов, Южный федеральный университет

E-mail: avchernyshev@sfnu.ru

Полихромогенные свойства новых 8-азолил замещенных спиробензопиранов, включающие положительный фотохромизм P- и T-типа, а также ионохромизм P-типа, позволяют реализовать катион управляемое переключение направления фотохромных превращений. Положительный фотохромизм исходных спиropиранов демонстрирует высокий уровень конверсии в фотоиндуцированную форму, достигающий 44%. Отрицательный фотохромизм комплексов металлов Zn, Co, Ni, Cu, Cd, Mn на их основе характеризуется эффективностью до 47%. Методом XANES спектроскопии в operando-режиме установлено, что фотохромная реакция комплексов сопровождается высвобождением иона металла из комплекса.

Ключевые слова: фотохромизм; ионохромизм; термохромизм; спиropираны; комплексные соединения.

Введение. Благодаря широкому разнообразию внешних стимулов, инициирующих реакцию изомеризации спиropиран-индолинов, этот класс бистабильных органических соединений является предметом непрерывных исследований более 60 лет [1]. Под влиянием температуры или УФ-облучения бесцветная спиropициклическая форма спиropиранов способна изомеризоваться в окрашенную мероцианиновую форму, обуславливая термохромные и фотохромные свойства. Впоследствии к числу внешних стимулов добавлялись изменения окислительно-восстановительного потенциала, а также механическое напряжение. Отдельно можно выделить ионохромизм спиropиранов, связанный со стабилизацией окрашенной мероцианиновой формы при взаимодействии с катионами. Простой пример ионохромизма – ацидохромизм – протонирование мероцианиновой формы спиropирана по фенолятному атому кислорода с образованием окрашенной стироловой соли. Однако взаимодействие спиropиранов с ионами металлов представляется более интересным [2], поскольку образующиеся металлокомплексы мероцианиновой формы более разнообразны по своим фотофизическим и фотохимическим свойствам, чем протонированные мероцианины. Их свойства зависят не только от структуры спиropирана, но и от природы иона металла. Кроме того, можно управлять комплексообразованием с



R¹ = CH₃, CH₂Ph
R² = H, Cl, Br, CF₃, NO₂
R³ = H, Cl, CHO
X = O, S

помощью светового облучения. Это явление находит применение в таких областях, как фотостимулированные сенсоры ионов металлов [3], визуализация мобильных форм ионов металлов в биологических объектах [4], фотопереключаемые магнетики [5] и адсорбенты [6]. Для эффективного ионохромного превращения спиropиранов необходимо наличие в его структуре дополнительной лигандной группы, которая вместе с фенолятным атомом кислорода мероцианина будет участвовать в связывании иона металла. Такая модификация структуры может также существенно влиять на фотохромные характеристики спиropирана. Азольные заместители – одни из наиболее эффективных в

координировании ионов переходных металлов. Поэтому целью настоящей работы было исследование фото- и ионхромных свойств широкого круга новых производных спиропирана, содержащих азольный заместитель в *орто*-положении к пирановому атому кислорода.

Результаты и их обсуждение.

Спектральные свойства и фотохромизм. Циклические формы исследуемых соединений характеризуются длинноволновым поглощением в виде полосы с двумя слабозапрещенными максимумами при 330-340 и 350-370 нм. Природа азольного заместителя в положении 8 бензопиранового фрагмента молекулы существенно не влияет на спектральные свойства спироформы. Заметное влияние оказывает только введение нитрогруппы в индолиновый фрагмент, приводя к появлению дополнительной полосы переноса заряда в области 400 нм.

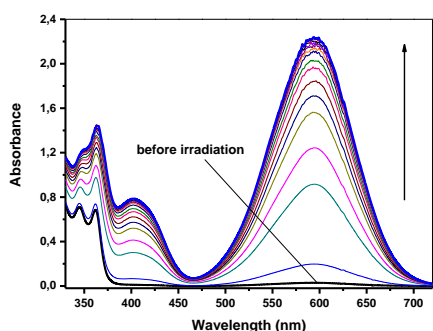


Рис.1 Спектры поглощения раствора спиропирана ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{CHO}$, $X = \text{S}$) в ацетоне при облучении УФ-светом.

Все полученные соединения демонстрируют положительный фотохромизм Р- и Т-типа. Облучение растворов спиропиранов УФ-светом ($\lambda = 365$ нм) вызывает их окрашивание, связанное с протеканием фотохимической реакции раскрытия цикла и образования мероцианиновых форм (рис.1). Процесс фотоиндуцированного окрашивания является термически обратимым: после прекращения облучения происходит обесцвечивание растворов вследствие протекания темновой реакции рециклизации, приводящей к исходной спироциклической форме. Усиление электроакцепторных свойств заместителя

в положении 6 бензопиранового фрагмента приводит к увеличению времени жизни окрашенной формы. Обратная тенденция наблюдается для заместителей в индолиновой части молекулы. Время жизни мероцианиновой формы возрастает при введении азольного заместителя, особенно бензотиазола. Облучение предварительно окрашенных растворов светом видимого диапазона вызывает ускорение реакции обесцвечивания, что свидетельствует о наличии наряду с термической также и фотоиндуцированной реакции рециклизации мероцианиновой формы в спироциклическую. Для количественной оценки эффективности протекания прямой и обратной фотохромных реакций использовали фотокинетический метод [7]. Квантовые выходы прямой фотореакции, как правило, выше квантовых выходов обратной фотореакции и эта разница усиливается при введении нитрогруппы в индолиновый фрагмент. Эффективность фотоокрашивания растет с усилением электроакцепторных свойств заместителей как в пирановой, так и индолиновой частях молекулы и достигает 44%, в то время как для фотореакции циклизации электроакцепторные заместители резко снижают эффективность. Таким образом, модификация молекулы спиропирана азольными группами улучшает их фотохромные характеристики.

Ионхромизм. При добавлении к бесцветным (или малоокрашенным) растворам спиропиранов в ацетоне солей *d*-металлов Mn, Zn, Ni, Cu, Co, Cd при полном отсутствии освещения происходит образование интенсивно окрашенных продуктов, отличающихся положением максимумов полос поглощения в длинноволновой области в зависимости от

иона металла (рис. 2). Такой ионохромный эффект обусловлен образованием комплексов мероцианиновой формы, что подтверждено ^1H ЯМР спектроскопией и РСА (рис.3).

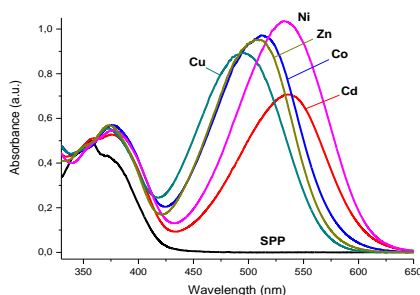


Рис.2 Спектры поглощения спиропирана ($\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{NO}_2$, $\text{R}^3=\text{CHO}$, $\text{X}=\text{S}$) в ацетоне в присутствии перхлоратов металлов, $C_{\text{SP}}=3 \cdot 10^{-5}$ М, $C_{\text{M}}=1 \cdot 10^{-4}$ М.

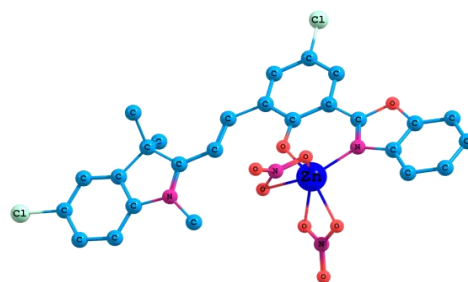


Рис.3 Молекулярная структура комплекса спиропирана ($\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{R}^3=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{O}$) с $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$.

Состав и устойчивость комплексов в растворе ацетона были изучены спектрофотометрическим методом. Ионы Mn, Cd и Zn образуют комплексы состава 1:1 (метал:мероцианин), в то время как Co, Ni, Cu могут связывать в комплекс два мероцианиновых лиганда. Образование комплексов 1:1 сопровождается сильным гипсохромным сдвигом полосы поглощения относительно соответствующего мероцианина на 50 – 133 нм. Длинноволновая полоса поглощения комплексов 1:2 сдвинута батохромно на 12-40 нм относительно полосы комплекса 1:1, а ее интенсивность в 1.5-2.5 раза выше. Устойчивость комплексов возрастает в ряду $\text{Cd} < \text{Mn} < \text{Zn} < \text{Co} < \text{Ni} < \text{Cu}$, что характерно для лигандов с N,O-хелатной группой. Заместители в индолиновом и пирановом фрагментах молекулы существенно влияют на устойчивость комплексов. Введение электроакцепторных групп в пирановую часть молекулы приводит к увеличению констант комплексообразования за счет повышения относительной стабильности мероцианина. Напротив, введение электроакцепторного заместителя в индолиновый фрагмент снижает устойчивость комплексов. В то же время это приводит к увеличению разницы в стабильности комплексов различных ионов металлов и, как следствие, к повышению селективности комплексообразования. Устойчивость комплексов возрастает в ряду бензотиазол-оксадиазол-бензоксазол, что, по-видимому, связано с ростом основности донорного атома азота в этих гетероциклах.

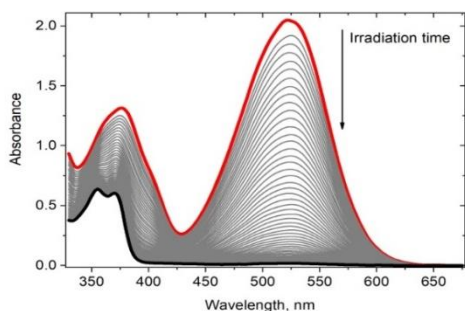


Рис. 4. Изменения спектра поглощения комплекса Zn со спиропираном ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$, $\text{X} = \text{S}$) при облучении светом с $\lambda = 546$ нм.

Фотохромизм комплексов. Растворы комплексов спиропиранов обладают свойством отрицательного фотохромизма Т-типа. Облучение светом видимого диапазона вызывает их обесцвечивание, при этом окраска в отсутствие облучения восстанавливается до начального уровня. Квантовый выход фотореакции, определенный методом фотокинетического анализа [7], резко возрастает в ряду парамагнитных ионов Co, Ni, Mn и достигает 47% в случае диамагнитных ионов Zn. Введение электроакцепторных заместителей в индолиновый фрагмент заметно снижает квантовые выходы фотореакции, а в ряду азольных заместителей, бензотиазол замещенные спиропираны имеют наибольшие значения.

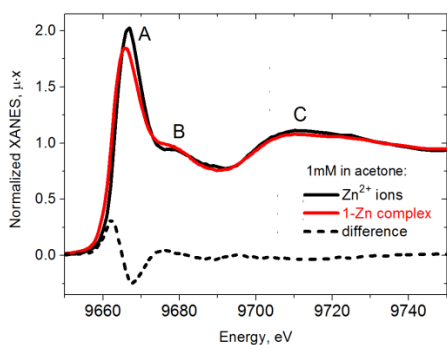


Рис.5. XANES спектр 1 mM раствора $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ в ацетоне до и после реакции со спиропираном ($R^1 = CH_3$, $R^2 = R^3 = Cl$, $X = S$). Пунктиром показан разностный сигнал.

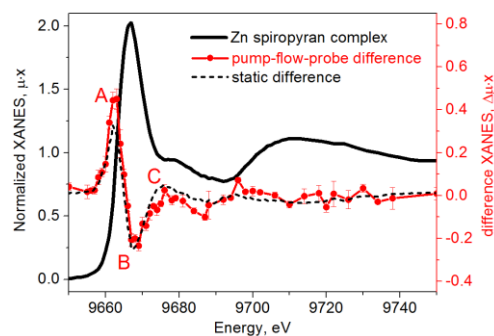


Рис.6. Разностный XANES спектр (красный) полученный при *pump-flow-probe* эксперименте. Разностный спектр сопоставлен со статическим разностным спектром, приведенным на рис.5.

С целью углубленного понимания фотохромного процесса в комплексах впервые исследованы реакции образования и фотодиссоциации комплексов мероцианиновой формы бензол замещенных спиропиранов с цинком методами рентгеновской спектроскопии в *operando*-режиме на рабочей станции Super-XAS beamline синхротронного источника Swiss Light Source (Институт Пауля Шеррера, Швейцария). Установлено, что взаимодействие ионов Zn с мероцианином в ацетоне вызывает изменения спектра XANES за Zn K-краем, которые проявляются сдвигом края поглощения и снижением интенсивности пиков A и C (рис.5). Первый факт объясняется меньшим зарядом на ионе Zn из-за замещения молекул растворителя мероцианином, а второй связан с уменьшением координационного числа и повышением беспорядка в первой координационной оболочке. Впервые установлено, что облучение комплекса Zn-мероцианин индуцирует изменения в локальной атомной структуре цинка, а не только изомеризацию лиганда. На рис.6 показано сравнение разностного сигнала для *pump-flow-probe* эксперимента со статической разницей. Обе разностные кривые соотносятся в позициях энергии пиков A, B, C и их относительных интенсивностях. В схеме *pump-flow-probe* было достигнуто разрешение 20 μs и показано, что после этого времени ионы Zn^{2+} высвобождаются из комплекса с мероцианином и присутствуют в виде комплексов $[Zn(C_3H_6O)_x(H_2O)_{6-x}]^{2+}$. Таким образом, можно заключить, что 8-азолил замещенные спиробензопираны обладают ионохромными свойствами P-типа.

Выводы. Новые 8-азолил замещенные спиропираны представляют собой полихромогенную молекулярную систему с катион зависимыми фотохромными свойствами, проявляющимися как положительный фотохромизм в случае свободных молекул и отрицательный фотохромизм комплексов мероцианиновых изомеров с ионами металлов.

Список литературы

1. L. Kortekaas, W. R. Browne, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 3406.
2. S.V. Paramonov, V. Lokshin, O.A. Fedorova, *J. Photochem. Photobiol. C.*, **2011**, 12, 209.
3. R. Byrne, C. Ventura, F.B. Lopez, A. Walther, A. Heise, D. Diamond, *Biosensors and Bioelectronics.*, **2010**, 26, 1392.
4. P. Rivera-Fuentes, S.J. Lippard, *Chem.Med.Chem.*, **2014**, 9, 1238.
5. V.I. Minkin, A.G.Starikov, A.A. Starikova, *Pure Appl. Chem.*, **2017**, 89, 985.
6. X. Guan, S. Yan, J. Chang, G. Yanga, H. Fan, *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 12770.
7. M.H. Deniel, D. Lavabre, J. C. Micheau. In: Crano JC, Guglielmetti RJ, editors. Organic photochromic and thermochromic compounds. Vol 2. New York: Kluwer Academic Publishers; **2002**, p. 167.

НАПРАВЛЕННЫЕ МАГНИТНО-КОНТРАСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИДОАМИНОВЫХ ДЕНДРИМЕРОВ

Яббаров Н.Г.^{1,2}, Моллаева М.Р.^{1,2}, Фомичева М.В.^{1,2}, Сокол М.Б.^{1,2}, Никольская Е.Д.^{1,2}

¹Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, Москва

²Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Россия, Москва

E-mail: marvint@inbox.ru

Аннотация. Были получены высокомолекулярные комплексные конъюгаты на основе полиамидоаминовых дендримеров содержащих на поверхности Gd в хелатированной форме, а также опухолеспецифические векторные молекулы – рекомбинантный эпидермальный фактор роста или рецептор-связывающий фрагмент альфа-фетопротейна. Полученные конъюгаты проявили специфическое накопление в опухолевых клетках, а также низкий уровень неспецифической токсичности.

Ключевые слова: дендритные полимеры, гадолиний, противоопухолевый, магнитно-контрастный.

Введение. Современные магнитно-контрастные препараты применяемые в клинической практике препараты обладают таким недостатком как быстрая элиминация из кровеносного русла. Для решения данной проблемы использовались высокомолекулярные носители на основе полиамидоаминовых (РАМАМ) дендримеров, часть терминальных групп которых была конъюгирована с хелатором несущим Gd(III). Для повышения селективности накопления в опухолевых клетках были использованы векторные молекулы взаимодействующие с такими онкомаркерами как рецептор эпидермального фактора роста (REGF) и рецептор альфа-фетопротейна (RECAF). В качестве моделей были использованы линии клеток, характеризующиеся гиперэкспрессией REGF (Erb1) и RECAF. Для повышения селективности накопления в опухолевых клетках в состав дендримеров G2 и G3 были введены 2 рекомбинантных белка, способных взаимодействовать с REGF и RECAF – рекомбинантный эпидермальный фактор роста человека (rEGF), и рекомбинантный 3-ий домен альфа-фетопротейна человека (3dAFPpG) соответственно.

Результаты и обсуждения. Для получения конъюгатов DOTA с дендримерами использовали стандартный метод конденсации активированных эфиров карбоксильных групп с аминогруппами. Для определения фактического количества DOTA-фрагментов, конъюгированных дендримерами G2 и G3, использовали 1H ЯМР спектроскопию. После интеграции пиков, определялось значение интенсивности сигналов протонов, соответствующих протонам -CH₂-CH₂- групп DOTA (для G3 в области 3.250-3.482 ppm, для G2 в области 2.47-2.88 ppm) по отношению к общему количеству протонов в одной молекуле. Результаты показали, что в составе конъюгата G2-DOTA находилось 4 молекулы хелатора, а в составе G3-DOTA 9 молекул хелатора.

Размеры G2, G3, G2-DOTA и G3-DOTA определялись методом ДРС. Средний гидродинамический диаметр составил 2.56 нм для G2-DOTA и 3.03 нм для G3-DOTA. Заряд дендримеров (ξ -потенциал) определялся методом электрофоретической подвижности. Для дендримеров G2-DOTA ξ -потенциал составил -10.5 ± 2.8 (ξ -потенциал немодифицированных G2 составил $+9.8 \pm 2.5$ мВ). Для дендримеров G3-DOTA ξ -потенциал составил -19.6 ± 5.4 мВ (ξ -потенциал немодифицированных G3 составил $+14.4 \pm 3.6$ мВ). Вероятно, значительная разница в зарядах является следствием наличия на поверхности хелатора DOTA. Количество

хелатированного Gd(III), определенное с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии (5.6% (мас.%) для G2-DOTA(Gd) и 9.2% (мас.%) G3-DOTA(Gd)), коррелировало с теоретическим количеством гадолиния способным связаться с конъюгатами G2-DOTA и G3-DOTA.

Полученные производные дендримеров затем были конъюгированы с третьим доменом альфа-фетопротейна (r3dAFPpG) и рекомбинантным эпидермальным фактором роста человека (rEGF), рецепторы которых экспрессируют множество линий опухолевых клеток. Конъюгаты rEGF-G2-DOTA(Gd), rEGF-G3-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd) и 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd) получали с использованием «клик-реагентов» - модифицированные азидными линкерами дендримеры G2 и G3 конъюгировали с алкин-содержащими производными векторных молекул в присутствии ионов Cu^{1+} . Молярное соотношение дендримера к векторной молекуле в полученных конъюгатах исследовали в модельном эксперименте с помощью измерения соотношению пиков поглощения FITC (в составе FITC-меченных rEGF или 3dAFPpG) и TRITC (в составе TRITC-меченных G2-DOTA или G3-DOTA). В результате проведенного эксперимента было показано, что молярное соотношение дендримеров к вектору в конъюгатах rEGF-G2-DOTA и rEGF-G3-DOTA составило 1:1, а в конъюгатах 3dAFPpG-G2-DOTA и 3dAFPpG-G3-DOTA – 1:1.2 (рис. 1 а).

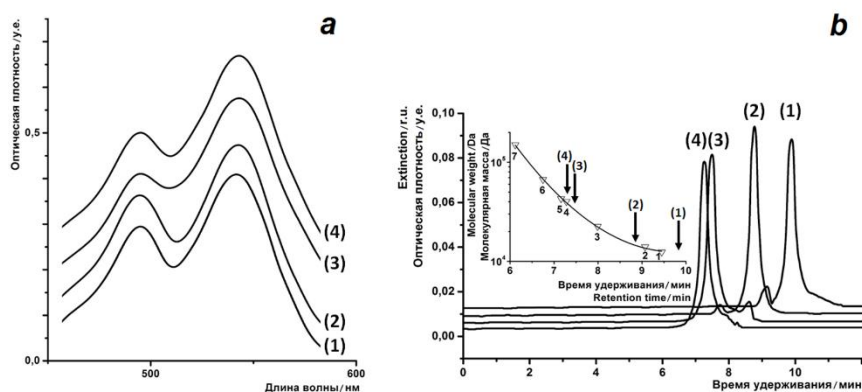


Рисунок 1. UV/Vis спектры поглощения очищенных FITC (rEGF или 3dAFPpG)/TRITC (G2-DOTA или G3-DOTA)-меченных конъюгатов (rEGF-G2-DOTA (1), rEGF-G3-DOTA (2), 3dAFPpG-G2-DOTA (3) и 3dAFPpG-G3-DOTA (4)) (а). Данные аналитической гель-эксклюзионной хроматографии. Пик, сходящий на 9.92 минуте (1) соответствует конъюгату rEGF-G2-DOTA, на 8.81 минуте (2) соответствует конъюгату rEGF-G3-DOTA, на 7.44 минуте (3) соответствует конъюгату 3dAFPpG-G2-DOTA, на 7.28 минуте (4) соответствует конъюгату 3dAFPpG-G3-DOTA. Калибровочные растворы: цитохром С (12.4 кДа), лизоцим (14 кДа), 3-ий домен АФП с His-tag (22.5 кДа), пероксидаза (40.2 кДа), овальбумин (40.3 кДа), бычий сывороточный альбумин (67 кДа), иммуноглобулин G (150 кДа) (b).

Результаты аналитической гель-фильтрации приведены на рисунке 1 b – рассчитанная молекулярная масса rEGF-G2-DOTA, rEGF-G3-DOTA, 3dAFPpG-G2-DOTA и 3dAFPpG-G3-DOTA свидетельствовала о соотношении дендримеров к векторным молекулам во всех конъюгатах близком 1:1.

Для исследования возможности использования конъюгатов rEGF-G2-DOTA, rEGF-G3-DOTA, 3dAFPpG-G2-DOTA и 3dAFPpG-G3-DOTA в качестве систем направленного транспорта контрастного агента был отобран ряд линий опухолевых клеток, характеризующихся экспрессией REGF и RECAF (A549, MCF7, SKOV3). В качестве контрольной линии была использована линия клеток K562, с низким уровнем экспрессии

EGFR (Erb1), а также популяция нестимулированных мононуклеарных лейкоцитов (за исключением популяции моноцитов и макрофагов с высоким уровнем экспрессии CD14 и способных поглощать АФП или его фрагменты), отличающихся низким уровнем связывания и интернализации АФП. После 1 ч инкубации клеток линий A549, при 37 °С уровень накопления клетками rEGF, 3dAFPpG, rEGF-G2-DOTA, rEGF-G3-DOTA, 3dAFPpG-G2-DOTA, 3dAFPpG-G3-DOTA, оцениваемый по флуоресценции FITC, значительно превышал накопление свободных G2-DOTA и G3-DOTA (рис. 2 а). Накопление конъюгатов rEGF, rEGF-G2-DOTA, rEGF-G3-DOTA в клетках линии K562 было минимальным. То же самое было справедливо в отношении накопления 3dAFPpG, 3dAFPpG-G2-DOTA, 3dAFPpG-G3-DOTA в лимфоцитах. При этом уровень накопления G2-DOTA и G3-DOTA в контрольных клетках достоверно превышал уровни накопления для конъюгатов, содержащих в составе rEGF и 3dAFPpG.

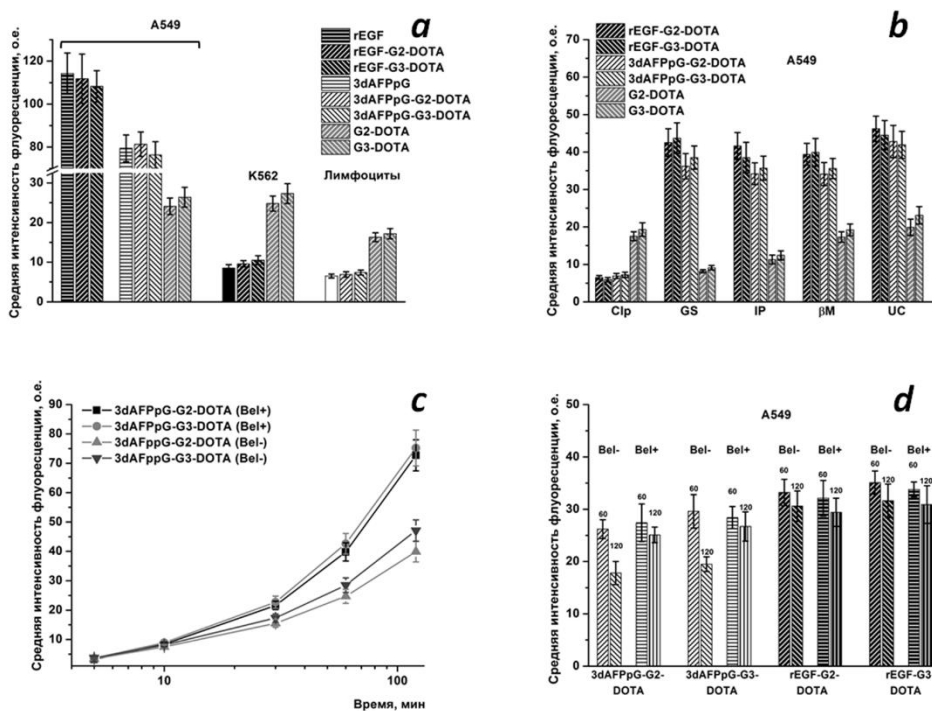


Рисунок 2. Накопление конъюгатов и дендримеров в клетках линий A549, K652 и лимфоцитах периферической крови человека (а). Исследование влияния ингибиторов эндоцитоза (хлорпромазин (Clp) (2 ч преинкубация, 10 мкг•мл⁻¹), генистеин (GS) (2 ч преинкубация, 0.4 ммоль•л⁻¹), имипрамин (IP) (1 ч преинкубация, 5 мкмоль•л⁻¹) и β-метилциклодекстрин (βM) (1 ч преинкубация, 10 ммоль•л⁻¹)) на интернализацию конъюгатов и дендримеров в клетки линий A549 (b). UC – необработанный контроль. Влияние бромэнол лактона (Bel) (10 мин преинкубация, 10 мкмоль•л⁻¹, инкубация в течение анализа в присутствии 2 мкмоль•л⁻¹) на эндоцитоз 3dAFPpG-G2 (c). Исследование удержания в клетках линии A549 меченных конъюгатов 3dAFPpG-G2-DOTA, 3dAFPpG-G3-DOTA, rEGF-G2-DOTA и rEGF-G3-DOTA в течение 60 мин в присутствии (Bel+) и отсутствии (Bel-) 4 мкмоль•л⁻¹ бромэнол лактона после предварительной 60 мин инкубации (d).

Поглощение конъюгатов, содержащих в составе rEGF и 3dAFPpG, происходило в большей степени за счет клатрин-зависимого эндоцитоза и снижалось в присутствии его ингибитора – хлорпромазина. В то же самое время, интернализация G2-DOTA и G3-DOTA в большей степени осуществлялась с помощью caveolin-зависимого эндоцитоза и макропиноцитоза (рис. 2 b). Только конъюгаты, содержащие 3dAFPpG, подвергались рециклированию, а в присутствии ингибитора рециклирования эндосом (BEL), их

накопление в клетках линии A549 увеличивалось (рис. 2 с). Цитотоксическая активность всех исследованных конъюгатов находилась при этом на достаточно низком уровне (рис. 2 d).

Исследование индукции апоптоза и некроза с помощью окрашивания клеток линии A549 выявило, что rEGF-G2-DOTA(Gd), rEGF-G3-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd), G2-DOTA(Gd) и G3-DOTA(Gd) после 48 ч инкубации в концентрации 100 мкмоль•л⁻¹ не вызывали значительных изменений. В то же самое время, немодифицированные положительно заряженные G2 и G3 в аналогичных концентрациях уже после 4 ч вызывали формирование апоптотических и некротических популяций клеток (рис. 3 а).

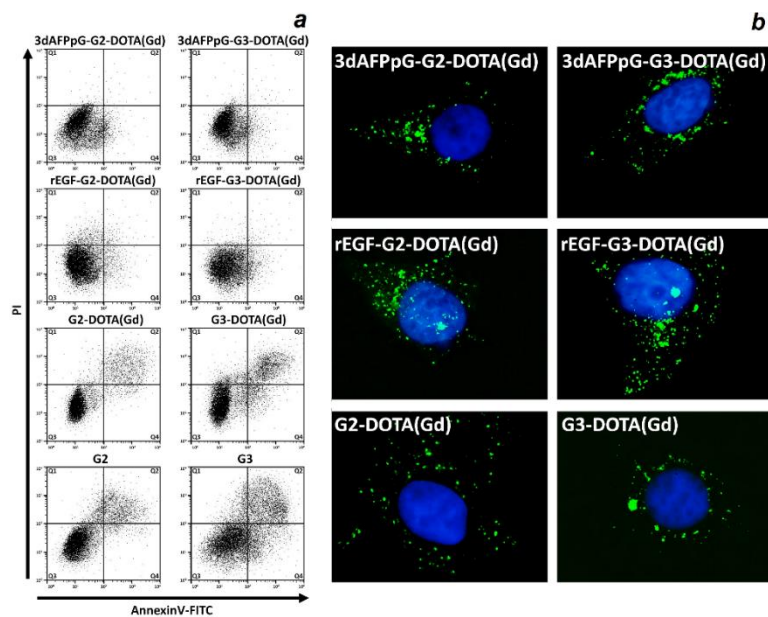


Рисунок 3. Формирование апоптотических и некротических популяций клеток линии A549 после инкубации с 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd), rEGF-G2-DOTA(Gd), rEGF-G3-DOTA(Gd), G2-DOTA(Gd), G3-DOTA(Gd) в течение 48 ч и немодифицированными дендримерами G2 и G3 в течение 4 ч (а). Внутриклеточная локализация FITC-меченных 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd), rEGF-G2-DOTA(Gd), rEGF-G3-DOTA(Gd), G2-DOTA(Gd), G3-DOTA(Gd) в клетках линии A549 после 2 ч инкубации (б).

Исследование поглощения клетками линии A549, флуоресцентно-меченных производных rEGF-G2-DOTA(Gd), rEGF-G3-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd) и 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd) с помощью конфокальной микроскопии подтвердило более высокий уровень эндоцитоза в сравнении с G2-DOTA(Gd), G3-DOTA(Gd).

Выводы. На основании полученных данных можно сделать вывод, что синтезированные конъюгаты: 3dAFPpG-G2-DOTA(Gd), 3dAFPpG-G3-DOTA(Gd), rEGF-G2-DOTA(Gd) и rEGF-G3-DOTA(Gd) эффективно интернализируются опухолевыми клетками *in vitro*. Все полученные соединения обладали достаточно низкой цитотоксической активностью, что делает их потенциально безопасными в отношении нецелевых клеток, тканей и органов, что, однако, требует дальнейших *in vivo* исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-09022\20).



ЕЖЕГОДНЫЙ КОНКУРС-КОНФЕРЕНЦИЯ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ

Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретические и физико-химические методы исследования строения вещества

Организационный комитет

Со-председатель конкурса академик РАН Музафарова А. М. (ИНЭОС РАН)
Со-председатель конкурса чл.-корр. РАН Трифонов А. А. (ИНЭОС РАН)
Зам. председателя конкурса Федорова О. А., д.х.н., профессор (ИНЭОС РАН)
Секретарь конкурса Токарев С.Д., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Павлов А. А., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Павлова М. А., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Алиев Т. М., к.х.н. (ИНЭОС РАН)
Устимова М. А. (ИНЭОС РАН)
Сайфутярова А. Э. (ИНЭОС РАН)
Полякова А. С. (ИНЭОС РАН)
Ботезату А. (ИНЭОС РАН)

Программный комитет

Председатель жюри Кукушкин Вадим Юрьевич, академик РАН (СПбГУ, Санкт-Петербург)
Брылев Константин Александрович, д.х.н. (ИНХ СО РАН, Новосибирск)
Винник Денис Александрович, проф., д.х.н. (ЮУрГУ, Челябинск)
Пискунов Александр Владимирович, проф. РАН, д.х.н. (ИМХ РАН, Нижний Новгород)
Мартынов Александр Германович, д.х.н. (ИФХЭ РАН, Москва)
Балова Ирина Анатольевна, проф., д.х.н. (СПбГУ, Санкт-Петербург)
Павлов Александр Александрович, к.х.н. (ИНЭОС РАН, Москва)
Панченко Павел Александрович, к.х.н. (ИНЭОС РАН, Москва)
Сапожников Дмитрий Александрович, к.х.н. (ИНЭОС РАН, Москва)



КОНКУРСНЫЕ РАБОТЫ
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

СЕМИЧЛЕННЫЕ ЦИРКОНАЦИКЛОКУМУЛЕНА. ПРОТОЛИЗ И РЕАКЦИИ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

М. В. Андреев

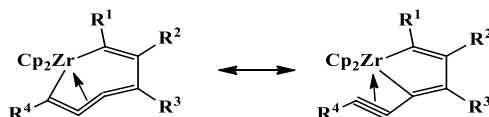
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

E-mail: hcc.andreev@gmail.com

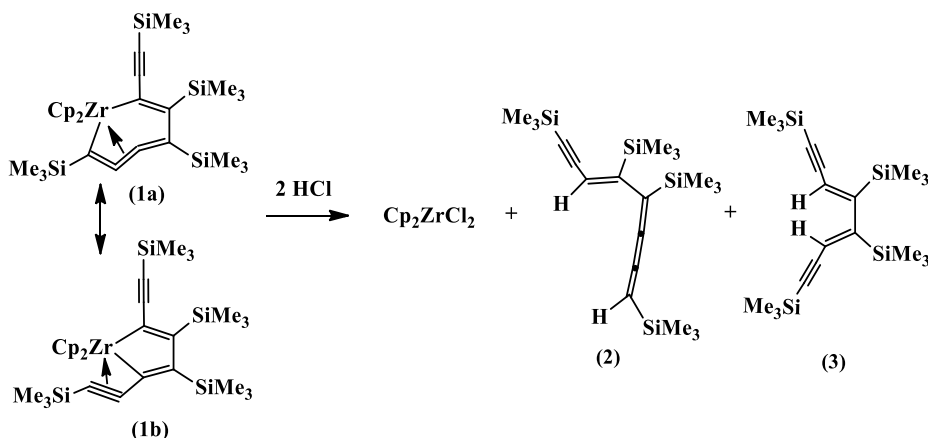
Аннотация работы: Подробно исследована реакционная способность семичленных цирконациклокумуленовых комплексов цирконоцена в реакциях с HCl, карбонильными соединениями, нитрилами и др. Изучена возможность их применения в качестве катализаторов образования тетразамещенного пиримидина и полимеризации ϵ -капролактона с раскрытием цикла.

Ключевые слова: цирконоцен, цирконациклокумуленовые комплексы, карбонильные соединения, нитрилы, катализ

Семичленные цирконацикло[3]кумуленовые комплексы цирконоцена представляют собой новый класс соединений, перспективный для использования в органическом и металлоорганическом синтезе и катализе. Особенностью этих соединений является наличие напряженного кумуленового фрагмента в металацикле. Несмотря на сильное отклонение кумуленовой группировки в цикле от линейности, эти необычные соединения исключительно стабильны при комнатной температуре даже на воздухе. В соответствии с данными РСА [3]кумуленовый фрагмент в этих металациклах находится в *транс*-конформации, центральная C=C-связь этого фрагмента координирована с цирконием, а концевая C=C-связь является промежуточной между двойной и тройной. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что в электронное строение семичленных цирконациклокумуленовых комплексов значительный вклад вносит цирконациклопентадиеновая резонансная форма с координированной ацетиленовой группой, что в свою очередь предполагает возможную двойственную реакционную способность подобных цирконациклов.

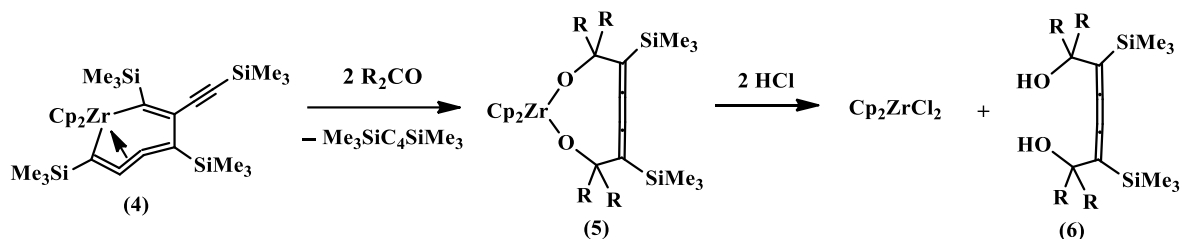


В соответствии с такой особенностью электронного строения протолиз семичленного цирконациклокумулена **1** раствором HCl в диоксане приводит к образованию Cp_2ZrCl_2 и двух непредельных органических соединений (**2**) и (**3**) в соотношении $\sim 1:3$ [1].

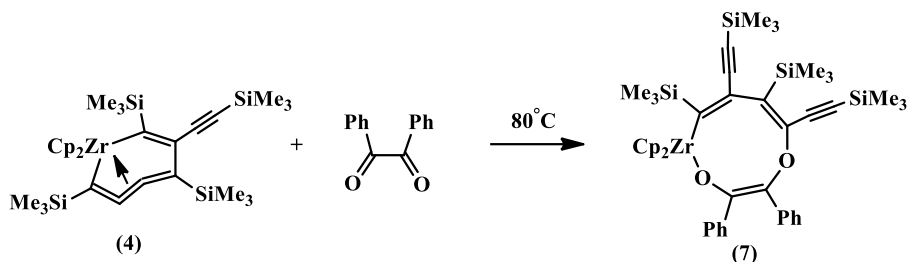


Реакции протолиза других семичленных цирконациклокумуленовых комплексов также будут представлены в докладе.

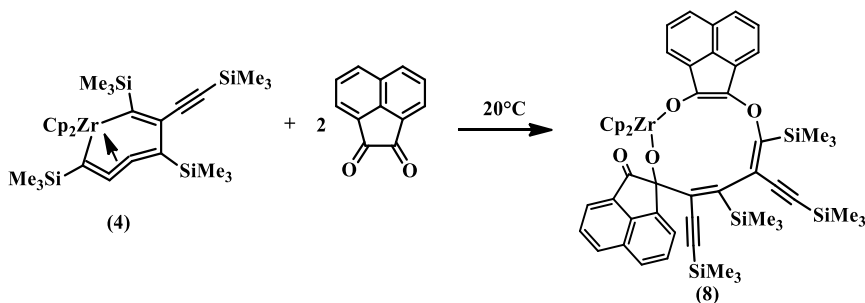
Изучение реакций семичленных цирконациклокумуленов с различными моно- и дикарбонильными соединениями показало, что результат их взаимодействия сильно зависит как от природы карбонильного соединения, так и от условий реакций. Так, оказалось, что при взаимодействии цирконациклокумулена (**4**) с бензофеноном или 9-флуореноном при 100°C образуются девятичленные цирконациклокумулены (**5**), протолиз которых дает соответствующие [3]кумуленовые диолы (**6**) [2].



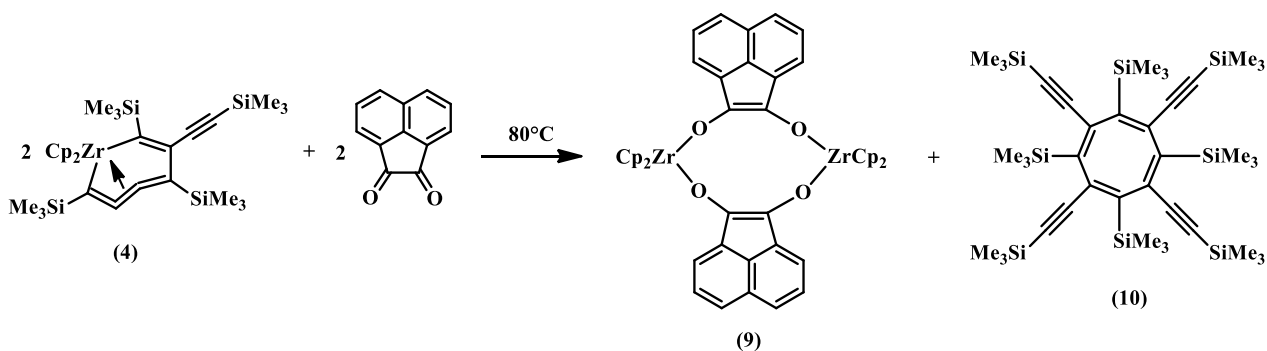
Иная картина наблюдалась в реакции **4** с бензилом при 80°C. В этом случае происходило образование девятичленного металацикла (**7**) [2].



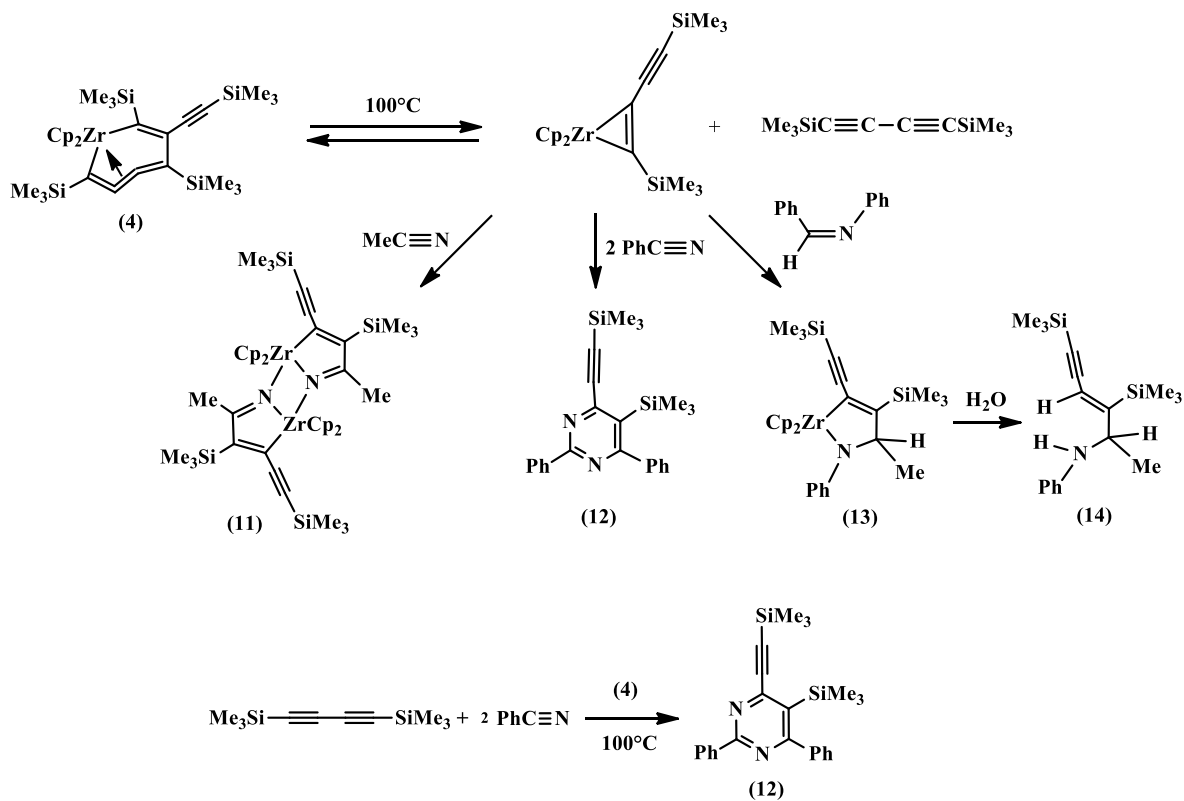
Результат реакции циклокумулена **4** с аценафтенхиноном зависит от температуры. Так, мы нашли, что при проведении этой реакции при комнатной температуре две молекулы дикарбонильного соединения внедряются по Zr–C-связям цирконацикла. Интересно, что в то время как одна молекула аценафтенхинона внедряется обеими своими карбонильными группами, другая молекула хинона внедряется только одной СО-группой, при этом получается одиннадцатичленный триоксацирконацикл (**8**) [2].



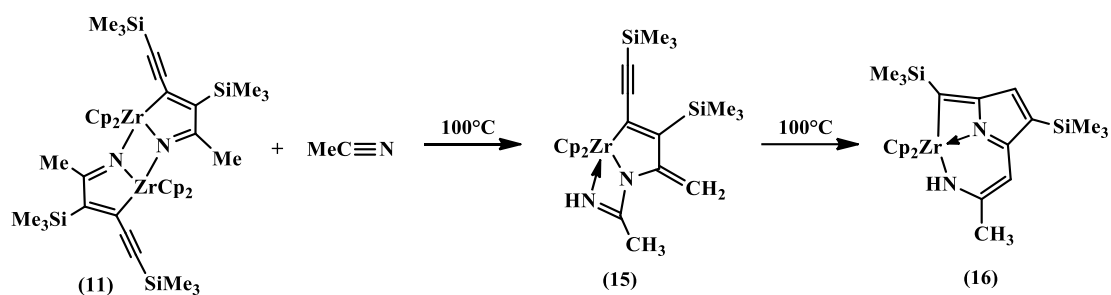
Неожиданные результаты были нами получены при проведении реакции комплекса **4** с аценафтенхиноном в толуоле при 80°C. Оказалось, что в этих условиях происходит образование двух новых продуктов, а именно, десятичленного тетраоксицирконацикла (**9**) и октазамещенного циклооктатетраена $[(\text{Me}_3\text{Si})\text{C}=\text{C}(\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3)]_4$ (**10**), которые были выделены из реакционной смеси с выходами 42 и 30% соответственно [2]. Механизм образования продуктов этой реакции будет представлен в докладе.



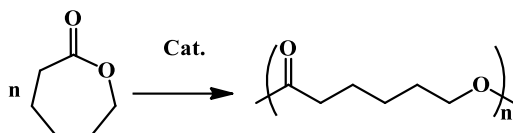
При взаимодействии семичленного цирконациклокумуленового комплекса **4** с эквимольным количеством ацетонитрила при 100°C получается димерный цирконаазациклопентадиеновый комплекс (**11**). В отличие от ацетонитрила, взаимодействие бензонитрила с **4** приводит к образованию тетразамещенного пиридина (**12**), причем в присутствии избытка $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$ и нитрила эта реакция становится каталитической. В реакции **4** с *N*-бензилиденанилином образуется цирконаазациклопентадиеновый металлацикл (**13**), при гидролизе которого получается *N*-1-фенил-2,5-бис(триметилсилил)пент-2-ен-4-инанилин (**14**) [3].



Впоследствии выяснилось, что если к комплексу **11** в толуоле добавить дополнительное количество ацетонитрила и получившуюся смесь нагревать при 100°C еще три дня, то происходит образование бициклического комплекса (**15**). Аналогичный результат получается, если толуольный раствор комплекса **4** нагревать при 100°C с двумя эквивалентами ацетонитрила в течение четырех дней. При более длительном нагревании в толуоле при 100°C образовавшийся **15** постепенно изомеризуется в трициклический комплекс (**16**). Через 4 мес. процесс изомеризации завершается и **15** практически полностью переходит в комплекс **16**.



Цирконачиклокумуленовые комплексы оказались также способными катализировать полимеризацию ϵ -капролактона с раскрытием цикла.



В качестве объектов исследования были выбраны семичленные цирконачиклокумуленовые комплексы **1** и **4**. Опыты по полимеризации проводили в массе при 20, 80 и 100°C, мольное соотношение ϵ -КЛ : катализатор составляло 500 : 1 и 1000 : 1. Наибольшую активность проявляет комплекс **4**, при использовании которого и мольном соотношении ϵ -КЛ : **4** = 500 : 1 процесс полимеризации ϵ -КЛ при 80°C уже через 2 часа приводит к образованию полимера с молекулярной массой 138000, хотя и с низким выходом (14%). А если температуру повысить до 100°C, то выход поли- ϵ -КЛ за такое же время при соотношении ϵ -КЛ : **4** = 500 : 1 возрастает до 80%; при этом молекулярная масса полимера также существенно увеличивается (до 171000). Наконец, если процесс проводить при 100°C и соотношении ϵ -КЛ : **4** = 1000 : 1, то выход полимера через 2 часа становится уже близким к количественному.

Таким образом, в результате проведенной работы были изучены химические свойства семичленных цирконачиклокумуленовых комплексов цирконоцена на примере реакций с карбонильными соединениями и нитрилами, а также реакций протолиза. Полученные результаты хорошо согласуются с описанием электронного строения таких комплексов как резонансного гибрида цирконачиклокумуленовой и цирконачиклопентадиеновой граничных структур. Показано, что семичленные цирконачиклокумуленовые комплексы катализируют реакции образования пиримидина и полимеризацию ϵ -капролактона с раскрытием цикла.

Список литературы

1. V.V. Burlakov, M.V. Andreev V.S. Bogdanov, P Arndt, W. Baumann, A. Spannenberg, U. Rosenthal, V.B. Shur. *Organometallics*, **2020**, 39, 13, 2365.
2. V.V. Burlakov, M.V. Andreev V.S. Bogdanov, A.F. Smol'yakov, M.Kh. Minacheva, V.B. Shur, *Organometallics*, **2019**, 38, 13, 2636.
3. Г.А. Абакумов, А.В. Пискунов, В.К. Черкасов, И.Л. Федюшкин, В.П. Анаников, Д.Б. Ерёмин, Е.Г. Гордеев, И.П. Белецкая, А.Д. Аверин, М.Н. Бочкарёв, А.А. Трифонов, У.М. Джемилев, В.А. Дьяконов, М.П. Егоров, А.Н. Верещагин, М.А. Сыроешкин, В.В. Жуйков, А.М. Музафаров, А.А. Анисимов, А.В. Арзуманян, Ю.Н. Кононевич, М.Н. Темников, О.Г. Синяшин, Ю.Г. Будникова, А.Р. Бурилов, А.А. Карасик, В.Ф. Миронов, П.А. Стороженко, Г.И. Щербакова, Б.А. Трофимов, С.В. Амосова, Н.К. Гусарова, В.А. Потапов, В.Б. Шур, В.В. Бурлаков, В.С. Богданов, М.В. Андреев. *Успехи химии*, **2018**, 87 (5) 393. [*Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87, 393]

ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ХОЛЕСТЕРИЧЕСКИЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ЭЛАСТОМЕРОВ: МЕХАНОИНДУЦИРОВАННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Н. В. Баленко, В. П. Шибяев, А. Ю. Бобровский
МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет
E-mail: balenko.nik.msu@gmail.ru

Получены и исследованы пленки полимер-диспергированных холестерических жидких кристаллов на основе полиуретанового эластомера. Продемонстрирован значительный механооптический отклик композитов при растяжении и изучено изменение положения полосы селективного отражения света в процессе деформации. Обнаружено смещение пика селективного отражения света порядка 100 нм, которое выражается в цветовых трансформациях ярко окрашенных пленок.

Ключевые слова: эластомер; холестерические жидкие кристаллы; PDLC; селективное отражение света; механочувствительность.

Введение

Создание стимулчувствительных, а в частности, механочувствительных систем является одной из актуальных задач современной науки. Такие материалы интересны тем, что способны под действием механической силы изменять свои физические свойства. Одним из самых активно разрабатываемых типов механочувствительных материалов являются полимеры и полимерные композиционные материалы, в которых под действием механической деформации изменяются оптические характеристики (поглощение и отражение света, люминесцентные свойства и др.) [1].

Ярким примером стимул-чувствительных систем являются жидкие кристаллы (ЖК), составляющие основу современных жидкокристаллических информационных гаджетов и устройств. ЖК получили широкое распространение в современной технике благодаря своим уникальным свойствам, а в частности способности обратимо реагировать на внешние стимулы, такие как электрическое поле, свет, изменение температуры, а также механическое воздействие [2]. Основной структурной особенностью жидких кристаллов является анизотропная форма их молекул определяющая возможности самоорганизации этих соединений в сложные упорядоченные структуры. Одна из наиболее интересных жидкокристаллических фаз – холестерическая, характеризующаяся спиральной закруткой молекул, определяемую наличием хиральных фрагментов в составе молекул или за счет введения хиральных допантов в состав нематических ЖК. В результате формируется супрамолекулярная спиральная структура (см. Рис. 3б) определяющая уникальные оптические свойства холестериков – наличие полосы селективного отражения света (SRB). Длина волны максимума селективного отражения света холестерических ЖК λ_{\max} связана с шагом спирали P следующим соотношением:

$$\lambda_{\max} = \bar{n} \times P \times \cos \theta \quad (1)$$

где \bar{n} – средний показатель преломления, θ – угол между направлением падения света и осью спирали холестерика.

В силу своего агрегатного состояния применение ЖК возможно либо благодаря введения их в так называемые электрооптические ячейки (дисплейные технологии) или создание композиционных материалов на основе полимерных матриц. Полимер диспергированные

жидкие кристаллы (PDLC) – это композиционные материалы на основе прозрачной полимерной матрицы, с диспергированными в ней каплями микронного размера низкомолекулярных ЖК. На основе таких систем были получены «умные» окна, способные изменять светопропускание под действием электрического поля. Использование эластичной полимерной матрицы позволяет изменять оптические свойства холестерических ЖК диспергированных в нём под действием механического воздействия (например, сжатия или растяжения). Механочувствительные холестерики были получены ранее [3-5] на основе холестерических эластомеров, в которых мезогенные группы ковалентно связаны с основной полимерной цепью, однако метод их синтеза довольно сложен. Кроме того, в таких системах невозможно реализовать плавную раскрутку спирали холестерика, как, например, в несшитых или низкомолекулярных ЖК.

В данной работе, мы представляем простой и эффективный способ изготовления эластичных PDLC, селективно отражающих свет в видимой области спектра, которые в процессе растяжения значительно изменяют свои оптические свойства (положение SRB и цвет селективного отражения). Сдвиг SRB полученных высокоэластичных пленок композитов был изучен с помощью спектроскопии на отражение в процессе растяжения образцов.

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим условия получения PDLC композитов, состоящих из полимерной матрицы и холестерического жидкого кристалла. Холестерические ЖК получали путем смешения производных холестерина – пеларгоната, валериата, хлорида и стеарата, в соотношениях, позволяющих получить жидкокристаллическую фазу при комнатной температуре. В работе был получен ряд смесей, среди которых оптимальными характеристиками обладает смесь состоящая из 48% пеларгоната, по 25% валериата и хлорида, 2% стеарата холестерина; она имеет пик селективного отражения света в видимой области (608 нм) и температуру просветления 79.2°C.

Синтез полиуретановых эластомеров проводили путём смешения прекурсоров полиуретана, которые, реагируя между собой, образуют сшитый эластомер [6]. Для получения PDLC композита, холестерическую смесь растворяли в компоненте А (диизоцианаты) прекурсоров полиуретана, после чего смешивали его с компонентом Б (полиолы и сшивающие агенты) и выливали на тефлоновую подложку. С ростом молекулярной массы полимера растворимость ЖК в нем уменьшалась и происходило фазовое разделение с образованием ЖК капель. Полученная пленка PDLC содержала 10 вес.% LC смеси.

Для изучения оптических свойств PDLC пленок при их деформации, измеряли отражение света с помощью спектрометра (рис. 1а) через равные промежутки времени в процессе растяжения образца.

Образец растягивали на 150% со скоростью 700 мм/мин на универсальной испытательной машине и фиксировали в таком положении (рис. 1б). При этом происходило изменение цвета пленок. На полученных спектрах отражения обнаружено значительное смещение пика SRB в коротковолновую область, происходящее до момента растяжения ~100% (рис. 2а).

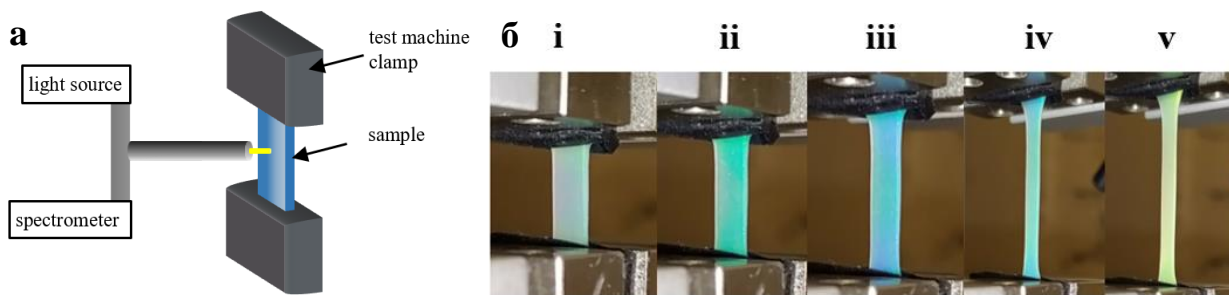


Рисунок 1. (а) Схема установки для измерения отражения света в процессе деформации образца; (б) Изменение цвета в процессе растяжения до 150% (i-iv) плёнки композита, а также после 3 с релаксации шага спирали холестерика в растянутом состоянии (v).

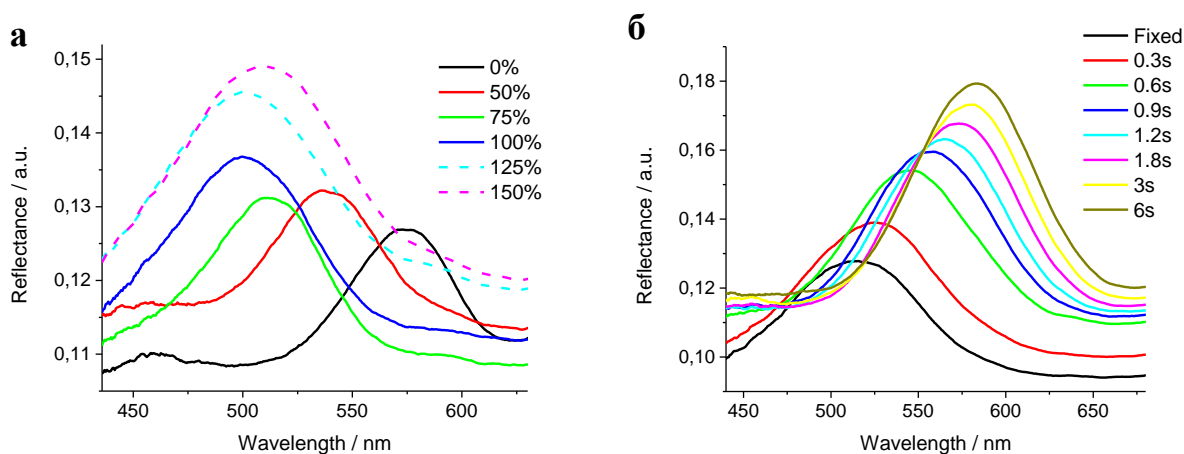


Рисунок 2. (а) Спектры отражения образца PDLC, снятые в процессе растяжения, (б) и после фиксации деформации в 150%.

Рассмотрим возможный механизм сдвига SRB. При растяжении плёнки композита сферические ЖК капли удлиняются вдоль направления вытяжки, что приводит к сжатию каплей в перпендикулярном направлении. При этом происходит механически индуцированное сжатие холестерической структуры вдоль оси спирали, приводящее к уменьшению её шага (рис. 3а). Подобный эффект был описан в работе [7] для деформируемого слоя вязкого холестерика, а также в нашей предыдущей работе с PDLC на основе полисилоксановой матрицы [8].

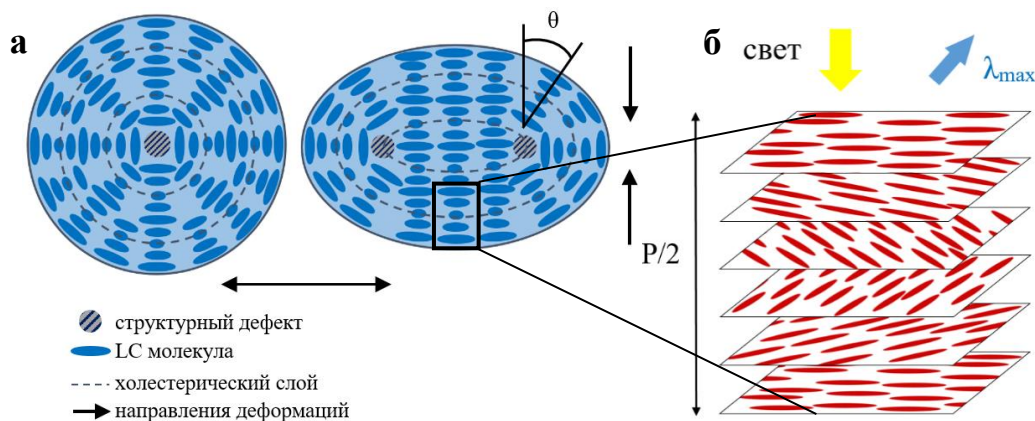


Рисунок 3. (а) схематическое изображение деформации холестерической LC капли в PDLC, и спиральной холестерической структуры (б).

Смещение SRB в коротковолновую область останавливается в районе 100% удлинения и сменяется процессом релаксации – смещением пика селективного отражения света в сторону исходных длин волн (рис. 2а прерывистые линии спектров), хотя процесс деформации образца продолжается.

Такой сдвиг SRB в длинноволновый спектральный диапазон при высоких степенях растяжения пленок можно объяснить конкуренцией между процессом уменьшения толщины капли и релаксацией спиральной структуры. Объем ЖКкапли не изменяется при растяжении и равен $V = \frac{4}{3}\pi r^2 l$, где r - радиус эллипсоида вращения, а l - его большая полуось. Следовательно, степень уменьшения толщины капли r_0/r_1 связана со степенью деформации l_1/l_0 соотношением: $\frac{r_0}{r_1} = \sqrt{\frac{l_1}{l_0}}$ (2), где r_0/l_0 и r_1/l_1 начальное и конечное значения полуосей эллипсоида соответственно. Из уравнения (2) следует, что на начальных этапах удлинения достигается значительное сжатие LC-капли, тогда как при дальнейшей деформации уменьшение толщины капли замедляется. Следовательно, при определенном значении деформации скорость уменьшения толщины капли станет меньше скорости релаксации холестерических спиралей. В наших образцах при деформации более 100% полоса SRB перестает смещаться в коротковолновую область и начинает возвращаться к равновесным значениям шага холестерической спирали.

Выводы

В работе были получены и исследованы новые композиционные материалы на основе эластичной полиуретановой матрицы и диспергированных в ней сферических капель холестерических жидких кристаллов. Обнаружено значительное обратимое смещение пика селективного отражения света в коротковолновую область при одноосном растяжении плёнок композитов (~100нм).

Предложен механизм сдвига SRB при деформации, основанный на механоиндуцированном сжатии холестерической спирали перпендикулярно направлению удлинения. Композиционные холестерические PDLC материалы, изменяющие свой цвет при деформации, могут служить в качестве датчиков деформации с обратимым изменением цвета, а также как фотонные материалы с регулируемым положением запрещенной зоны.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (19-03-00337) и Российского научного фонда (19-13-00029).

Список литературы

1. Y. Chen, M. Sommer, C. Weder, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, 42, 2000685.
2. D. Andrienko, *J. Mol. Liq.* **2018**, 267, 520.
3. H. Finkelmann, S. T. Kim, A. Munoz, P. Palffy-Muhoray, B. Taheri, *Adv. Mater.* **2001**, 13, 1069.
4. P. Cicuta, A. R. Tajbakhsh, E. M. Terentjev, *Phys. Rev. E* **2002**, 65, 051704.
5. P. Zhang, X. Shi, A. P. H. J. Schenning, G. Zhou, L. T. de Haan, *Adv. Mater. Interfaces* **2019**, 1901878.
6. C. Hepburn, *Polyurethane Elastomers*, Elsevier Science Publishers Ltd, Springer Netherlands, **1992**.
7. P. V. Shibaev, R. Uhrlass, S. Woodward, C. Schlesier, M. R. Ali, E. Hanelt, *Liq. Cryst.* **2010**, 37(5), 587.
8. A. Yu. Bobrovsky, N. V. Balenko, V. P. Shibaev, *Liq. Cryst. Their Appl.* **2020**, 20(1), 56.

МЕДИАТОРНЫЙ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ДИСУЛЬФИДОВ С УЧАСТИЕМ ЗАМЕЩЕННЫХ *o*-АМИНОФЕНОЛОВ

Д. А. Бурмистрова, И. В. Смолянинов, Н. Т. Берберова

Астраханский государственный технический университет

E-mail: burmistrova.da@gmail.com

Исследован ряд замещенных *o*-аминофенолов в качестве редокс-медиаторов окисления тиолов до дисульфидов. Выбран оптимальный медиатор, 4,6-ди-*трет*-бутил-2-(*трет*-бутиламино)фенол, с участием которого проведен электросинтез несимметричных дисульфидов с алкильными, арильными и гетарильными заместителями (15-84%).

Ключевые слова: дисульфиды; тиолы; *o*-аминофенолы; электросинтез

Совершенствование известных методик электросинтеза дисульфидов (RSSR) является актуальным направлением органической химии. Синтез несимметричных дисульфидов (R^1SSR^2), основанный на окислительном сочетании тиолов (RSH), представляет особый интерес [1,2]. Данный метод позволяет конструировать гибридные молекулы, имеющие различные функциональные группы и дисульфидный линкер [3]. В условиях непрямого электросинтеза эффективное окисление тиолов может протекать в электрохимической ячейке при генерировании *in situ* активной формы медиатора [4,5]. Это способствует снижению анодного потенциала и требует значительно меньших энергозатрат, чем в случае прямой активации тиола [6,7].

Данное исследование посвящено синтезу несимметричных дисульфидов в реакции окислительного сочетания тиолов в условиях медиаторного электросинтеза при использовании замещенных *o*-аминофенолов¹ (АРН 1-8) в качестве редокс-медиаторов (Рисунок 1). Целью работы было определение оптимального для поставленной задачи медиатора, обладающего низким значением анодного потенциала АРНс ($E_{па}$), не имеющего склонности к участию в побочных превращениях (*S*-функционализации, межмолекулярной циклизации) и обеспечивающего высокую селективность по несимметричным дисульфидам.

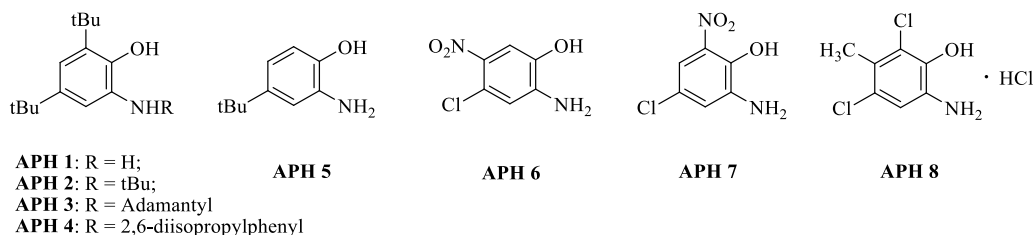


Рисунок 1. Замещенные *o*-аминофенолы, исследуемые в работе.

Для понимания механизма действия АРНс и поиска наиболее эффективного медиатора для окисления тиолов методом циклической вольтамперометрии были исследованы электрохимические свойства АРН 1-8 и их электрогенерированных окисленных форм – *o*-иминобензохинонов (ИМҚ 1-8) на Pt-аноде в MeCN (Таблица 1). Преимуществом АРН 1-5, 8 является низкие значения потенциала окисления (0.56-0.66 В) по сравнению с известными медиаторами: ароматическими аминами (1.0 В), Вг⁻/Вг[•] (0.8 В), 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином или 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехином (1.2 В) [8-11]. Присутствие

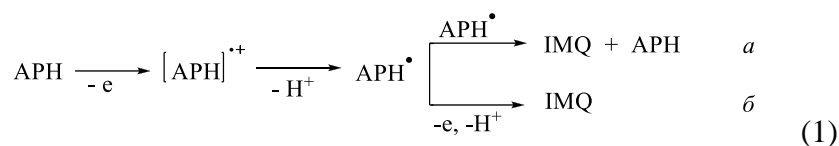
¹ АРН 2-4 предоставлены лабораторией комплексов металлов с редокс-активными лигандами Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (г. Нижний Новгород).

электроноакцепторных заместителей приводит к анодному сдвигу значений $E_{па}$ для соединений **АРН 6-7**.

Таблица 1 – Редокс-потенциалы **АРН 1-8** и электрогенерированных *o*-иминобензохинонов* (MeCN, $\nu = 0.2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, Ag/AgCl/KCl (нас.), $C = 5 \cdot 10^{-3} \text{ М}$, Pt-электрод, 0.15 М NaClO₄)

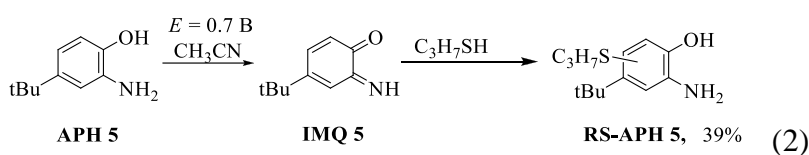
АРН	АРН 1	АРН 2	АРН 3	АРН 4	АРН 5	АРН 6	АРН 7	АРН 8
$E_{па}, \text{В}$	0.56	0.56	0.56	0.66	0.60	1.14	1.14	0.64
$E_{пк}^*, \text{В}$	-0.74	-0.85	-1.01	-0.76	-0.85	-0.45	-0.45	-

В электрохимических условиях при окислении *o*-аминофенола генерируется его активная форма – *o*-иминобензохинон. Процесс превращения **АРН** в **ИМ** суммарно является двухэлектронным и включает в себя промежуточную стадию образования катион-радикала $\text{АРН}^{+\bullet}$ и радикала АРН^\bullet , который может диспропорционировать до исходного **АРН** и соответствующего **ИМ** или окисляться на аноде до **ИМ** (Схема 1).



В результате электролиза **АРН 1-8** в потенциостатическом режиме были генерированы **ИМ 1-8**, потенциалы восстановления ($E_{пк}$) которых наблюдаются в диапазоне от -1.01 до -0.45 В (Таблица 1). Величины $E_{пк}$ сопоставимы с потенциалами восстановления *o*-бензохинонов [12,13], что позволяет рассматривать редокс-пары **АРН/ИМ** для непрямого окисления тиолов до дисульфидов.

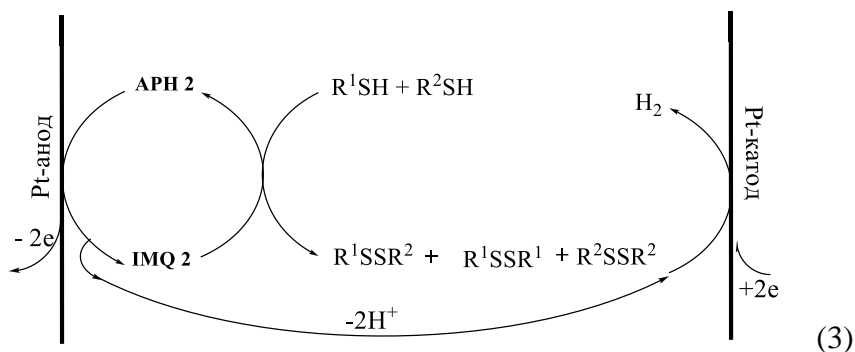
В присутствии *n*-C₃H₇SH проведен электролиз **АРН 1-8** в потенциостатических условиях и оценена конверсия редокс-медиатора, выход (*n*-C₃H₇S)₂ и величина снижения анодного перенапряжения реакции окисления тиола. В ходе электролиза концентрация **АРН 3, 5-8** снижается на 33-93%, что свидетельствует о протекании побочных процессов. На примере взаимодействия **АРН 5** и *n*-C₃H₇SH было зафиксировано образование продукта *S*-функционализации электрогенерированного *o*-иминобензохинона – **RS-АРН 5** (39%) (Схема 2).



Наиболее стабильными медиаторами оказались **АРН 2** и **АРН 4**, концентрация которых в ходе реакции практически не изменялась. Указанные соединения обеспечили образование целевого (*n*-C₃H₇S)₂ с выходом 72% и 36% соответственно. На основании экспериментальных данных был подобран оптимальный редокс-медиатор **АРН 2**, снижающий перенапряжение реакции окисления *n*-C₃H₇SH на 1.2 В и обеспечивающий эффективное превращение тиола в дисульфид, избегая побочных превращений.

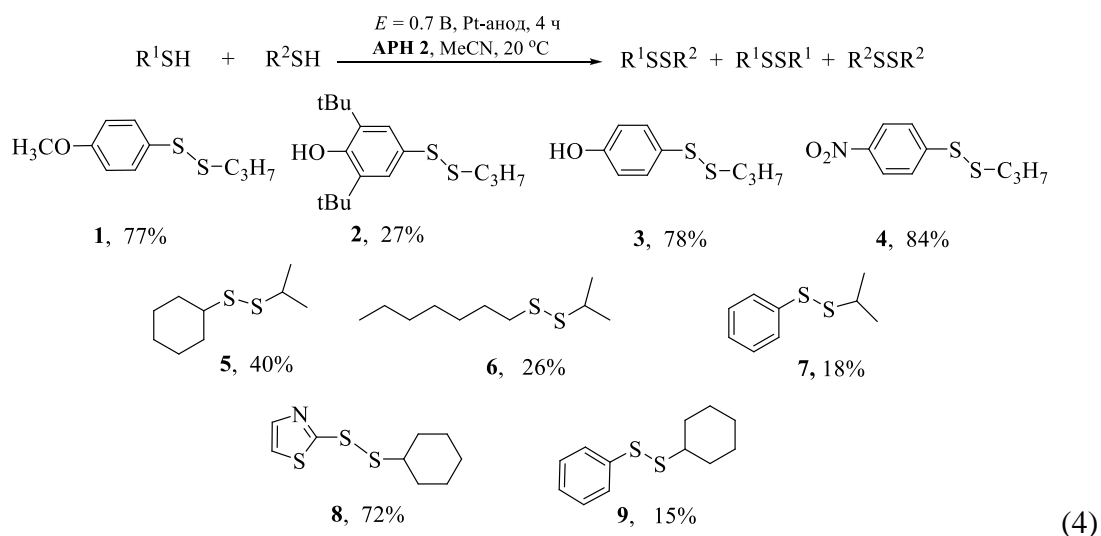
Преимуществом проведения непрямого окисления тиолов до R¹SSR² с использованием **АРН 2** является способность данного медиатора к активации обеих молекул RSH при $E_{эл} = 0.7 \text{ В}$. В противоположность этому, при прямом электроокислении тиолов требуется поддержание потенциала окисления наиболее трудно окисляемого субстрата. К недостаткам прямого окисления RSH относят высокую адсорбцию тиолов и продуктов реакции на поверхности электрода, что затрудняет проведение электросинтеза. В свою очередь, при

медиаторном синтезе дисульфидов активация молекул RSH электрогенерированным **IMQ 2** протекает в растворе, а не на поверхности электрода. Постоянная регенерация окисленной формы медиатора в присутствии тиола позволяет использовать его многократно (Схема 3).



Образование целевых несимметричных продуктов осложняется протеканием процесса гомосочетания сероцентрированных радикалов и формированием симметричных дисульфидов. Для повышения селективности образования R^1SSR^2 при сочетании ароматических и алифатических тиолов менее ценный низкомолекулярный (цикло-) алкантиол использовали в двухкратном избытке.

Электросинтез несимметричных дисульфидов **1-9** проводили при взаимодействии R^1SH (5 ммоль) и R^2SH (10 ммоль) в присутствии **APH 2** (1.5 ммоль) на Pt-аноде в анаэробных условиях (Схема 4).



Несимметричные дисульфиды с фрагментами анизолы (**1**) или пространственно-затрудненного фенола (**2**) были получены с выходом 77% и 27% соответственно. Максимальный выход зафиксирован для дисульфида **4** (84%), содержащего NO_2 -заместитель в ароматическом кольце. Окислительное сочетание алифатических тиолов в R^1SSR^2 недостаточно селективно и приводит к образованию дисульфидов **5** и **6** (40% и 26% соответственно), а также к гомодимерам с выходом 46-55%. Повышенная склонность тиофенола к димеризации отражается на низких выходах несимметричных продуктов **7** (18%) и **9** (15%). Реакция сочетания меркаптотиазола с циклогексантиолом способствует получению целевого продукта **8** с выходом 72%. Высокая селективность образования несимметричных продуктов **1**, **3**, **4** и **8** может быть обусловлена применением электрохимической ячейки с неразделенным катодно-анодным пространством за счет

протекания побочной реакции восстановления симметричных арилдисульфидов на противозлектроде, что вносит дополнительный вклад в повышение выхода целевых R^1SSR^2 .

Таким образом, в работе исследована серия замещенных *o*-аминофенолов как медиаторов окисления тиолов до дисульфидов, выбран оптимальный медиатор (**APH 2**), который не подвергается функционализации, имеет низкое значение потенциала окисления (0.56 В), способен к регенерации в присутствии тиола. С использованием данного медиатора получена серия несимметричных дисульфидов с (цикло-)алкильными, арильными и гетарильными фрагментами (15-84%).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 18-29-24001) и РНФ (№ 20-13-00084).

Список литературы

1. P. Huang, P. Wang, S. Tang, Z. Fu, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 8115.
2. J. K. Vandavasi, W.-P. Hub, C.-Y. Chen, J.-J. Wang, *Tetrahedron*, **67**, 8895 (2011).
3. M. Góngora-Benítez, J. Tulla-Puche, F. Albericio, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2, 901.
4. C. Margarita, H. Lundberg, *Catalysts*, **10**, 982 (2020).
5. R. Francke, R. D. Little, *ChemElectroChem.*, **6**, 4373 (2019)
6. А. О. Охлобыстин, А. В. Охлобыстина, Е. В. Шинкарь, Н. Т. Берберова, И. Л. Еременко, *Доклады АН*, **2010**, 435, 352.
7. Е. В. Шинкарь, И. В. Смолянинов, В. В. Кузьмин, Н. Т. Берберова, *Журн. орган. хим.*, **2019**, 89, 552.
8. Y. Shen, H. Hattori, K. Ding, M. Atobe, T. Fuchigami, *Electrochim. Acta.*, **2006**, 51, 2819.
9. J. E. Nutting, M. Rafiee, S. S. Stahl, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 4834.
10. Е. В. Шинкарь, Д. А. Кудрявцев, К. Р. Пашченко, Н. Т. Берберова, А. В. Охлобыстина, *Mendeleev Commun.*, **2017**, 27, 180.
11. Н. Т. Берберова, Е. В. Шинкарь, И. В. Смолянинов, А. В. Швецова, Д. Б. Седики, *Коорд. хим.*, **2017**, 43, 540.
12. И. В. Смолянинов, В. В. Кузьмин, М. В. Арсеньев, С. А. Смолянинова, А. И. Поддельский, Н. Т. Берберова, *Изв. АН. Сер. хим.*, **2017**, 66, 1217.
13. Д. А. Бурмистрова, И. В. Смолянинов, Н. Т. Берберова, *Изв. АН. Сер. хим.*, **2020**, 5, 990.

НОВЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АЗИД/АЛКИН-СОДЕРЖАЩИЕ АМФИФИЛЬНЫЕ ИМИДАЗОЛИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]АРЕНАВ КАТАЛИЗЕ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

Р.И. Гарипова¹, В.А. Бурилов¹, Д.А. Миронова¹, Э.Д. Султанова¹, С.Е. Соловьева², И.С. Антипин^{1,2}.

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
²ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН

E-mail: aukhadieva.ramilya@yandex.ru

Аннотация работы: Были синтезированы полимеризованные агрегаты на основе амфифильных каликсаренов, содержащих в гидрофильной области ацетиленовые и азидные группы, по реакции азид-алкинового циклоприсоединения. Полученные агрегаты использованы в качестве лигандов в катализе реакций кросс-сочетания.

Ключевые слова: Каликсарены; реакция азид-алкинового циклоприсоединения; полимеризованные агрегаты; мицеллы.

В последние годы интерес к металлокомплексам на основе *N*-гетероциклических карбеновых лигандов быстро растет. Благодаря легкому синтезу производных имидазола, высокой устойчивости к влаге, кислороду воздуха, НС-лиганды успешно вытесняют фосфиновые лиганды [1].

Объединение *N*-гетероциклических карбеновых лигандов с каликсареновой платформой, позволяет существенно расширить потенциал применения полученных на их основе комплексов переходных металлов, благодаря возможности образования мицеллярных систем, способных солубилизировать водонерастворимые субстраты и проводить традиционные органические превращения в водных средах, что соответствует принципам зелёной химии.

В данной работе представлена стратегия синтеза макроциклов, содержащих ацетиленовые и азидные группы на верхнем ободе и алкильные заместители на нижнем ободе. Получены полимерные агрегаты, которые успешно применены в качестве лигандов в реакции Мизороки-Хека.

Для синтеза бифункциональных производных, содержащих на нижнем ободе алкильные и на верхнем ободе заряженные имидазолиевые группы с азидоалкильными/алкинильными якорными фрагментами, был использован и классический *n*-трет-бутилкаликс[4]арен в стереоизомерной форме конус (схема 1).

Исходные ди-*O*-замещенные макроциклы **2** и **3** были получены взаимодействием исходного каликс[4]арена с 1-бромбутаном и 1-бромоктаном. Далее они были селективно функционализированы в пара-положение ароматических колец, имеющих свободные фенольные группы, двумя хлорметильными заместителями. Существующая литературная методика хлорметилирования каликсаренов [2] оказалась неэффективной для макроцикла **5**. Поэтому была проведена оптимизация экспериментальных условий, в первую очередь растворителя. Использование смеси уксусной кислоты и дихлорметана 1:1 позволило уже через час получить продукт **5** с выходом 83%. Далее в макроциклы **4** и **5** были введены в реакцию с 1-(3-азидопропил)-1*H*-имидазолом в ацетонитриле. Целевые продукты были выделены уже через 10 часов.

Для дальнейшего синтеза совместных, триазолсодержащих полимеров из макроциклов, по аналогичной методике были получены каликсарены с фрагментами 1-(гекс-5-ин)-1H-имидазола.

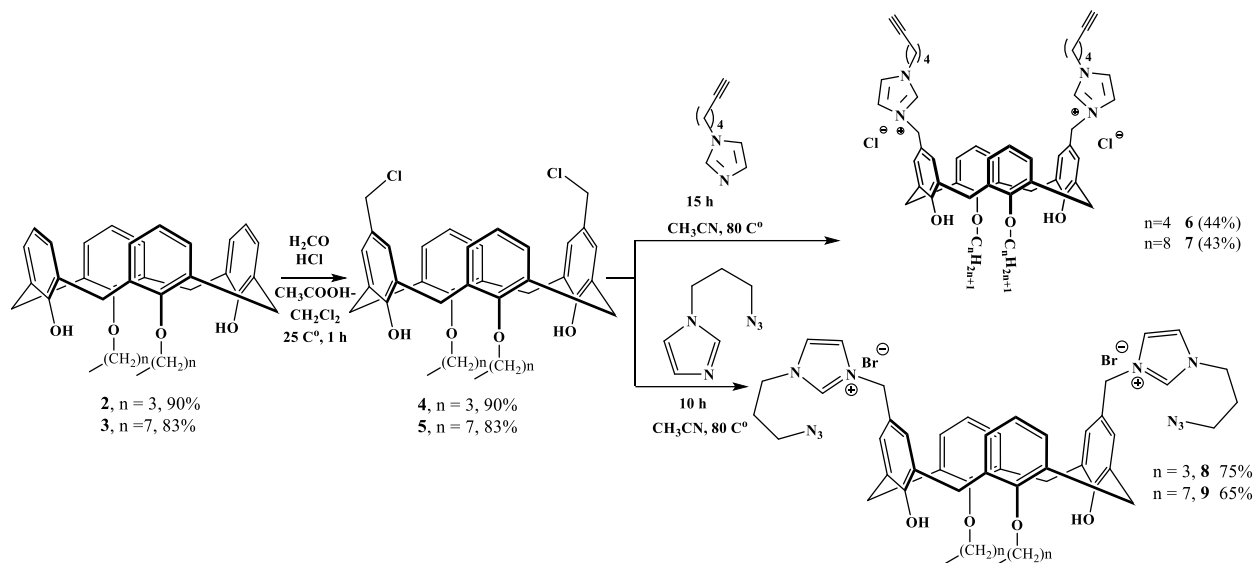


Рисунок 1. Стратегия синтеза каликсаренов

Далее были изучены коллоидные характеристики каликсаренов **6** и **8**. Так методом динамического и электрофоретического рассеяния света было обнаружено, что сами каликсарены в воде образуют агрегаты со сф.гиродинамическим диаметром в пределах 300 нм и с достаточно низким индексом полидисперсности. Так же были установлены критические концентрации агрегации, они приведены в таблице.

Каликсарен	ККА, ммоль	d, нм	PDI	ξ, мВ
6	0.29	289±7	0,291±0,10	+51±3
8	0.0016	203±16	0,376±0,06	+45±1

Таблица 1. Данные динамического и электрофоретического рассеяния света

Комбинацией макроциклов **6** и **8** в соотношении 1:1 были получены полимерные частицы путем их сшивки между собой в условиях реакции азид алкинового циклоприсоединения с использованием каталитической системы – йодид меди с аскорбатом натрия. Данные ИК-спектроскопии подтверждают успешную сшивку мономеров между собой. В ИК-спектре полученного полимера исчезают полоса поглощения при 2096 см⁻¹, соответствующая валентным ассиметричным колебаниям азидной группы каликсарена**6**, и полоса поглощения при 3300 см⁻¹, принадлежащая валентным колебаниям терминальной связи С-Н.

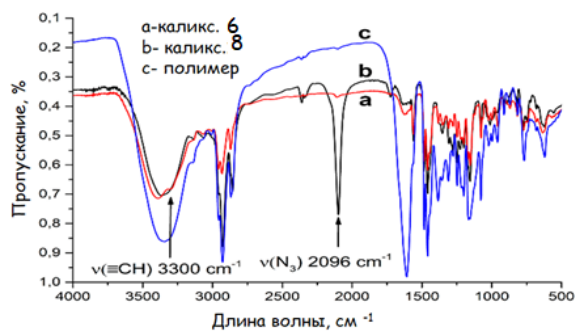


Рисунок 2. ИК- спектр каликсаренов **6** и **8**, полимерной частицы.

Таким образом, впервые были получены каликсарены, содержащие азидные/алкинильные фрагменты. Эти макроциклы были сшиты между собой с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения с получением полимерных частиц.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №19-13-00095).

Список литературы

1. E. Levin, E. Ivry, Ch. E. Diesendruck, N. G. Lemcoff, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 4607.
2. Huang et al, *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 1109-1118.

ДИАЗОНИЕВАЯ ХИМИЯ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ПОЛИМЕРОВ КАК ПУТЬ К СОЗДАНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

О. А. Гусельникова^{1,2}, П. С. Постников^{1,2}, О. Е. Лютаков²

¹Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет,
Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий

²Институт Химических Технологий г. Праги, Факультет инженерии твердого тела

guselnikovaoa@tpu.ru

Аннотация работы Нами было проведено всестороннее исследование химии ароматических солей диазония при их взаимодействии с поверхностью полимеров. Были разработаны методы ковалентной прививки органических функциональных групп на поверхность PVDF/PMMA, PEEK, PLLA, PNB, PU, PEDOT/PSS, PET. Полученные материалы нашли свое применение для создания супергидрофобных и ледофобных поверхностей; имплантов; материалов для микрореакторов; адсорбентов и проводящих элементов.

Ключевые слова: соли диазония; полимеры; умные поверхности

Химия поверхностей является относительно новым направлением на стыке органической химии и материаловедения, которое особенно быстро развивается для полимерных поверхностей. Однако, для практического использования полимерных материалов, особенно в специфических областях, необходимо тонко управлять их свойствами [1]. Поверхностная модификация — это процесс изменения состава поверхности материала, с сохранением его объемных свойств, которая способствует приданию целого ряда специфических свойств, таких как биосовместимость, гидрофильность/гидрофобность, биорепеллентность/биоадгезивность, зарядовых характеристик и так далее. Одним из решающих шагов в развитии технологии и химии поверхностной модификации являлось открытие реакции ковалентной модификации с использованием ароматических солей диазония (АСД) [2]. Материалы, полученные с использованием АСД нашли широкое применение в качестве самоочищающихся и супергидрофобных покрытий [3], сенсорных систем (электрохимических, оптических и др.) [4] и материалов для тераностики и наномедицины [5].

Нами был предложен ряд методов и подходов для модификации полимерных поверхностей с помощью химии ароматических солей диазония. Типичным механизмом для модификации является генерация соответствующего радикала и атака поверхности. АСД не реагируют спонтанно с поверхностью полимеров [2], поэтому необходимо применение дополнительных стимулов для генерации радикала из АСД и его атаки поверхности полимера образованием С-С или С-О связей. Такими стимулами могут быть нагрев или добавки кислотных и основных реагентов (NaOH, H₃PO₂/HCl)



Рисунок 1. Схема ковалентной модификации полимеров АСД

Нами были разработаны методы для ковалентной прививки органических функциональных групп к поверхности полимеров PVDF/PMMA [6,7,8], PEEK[3], PLLA[9], PNB[10], PU[11], PEDOT/PSS[13], PET[14]. Полученные материалы нашли свое применение для создания

супергидрофобных и ледофобных поверхностей; имплантов; материалов для микрореакторов; адсорбентов и проводящих элементов. Далее будут рассмотрены последние конкретные примеры.

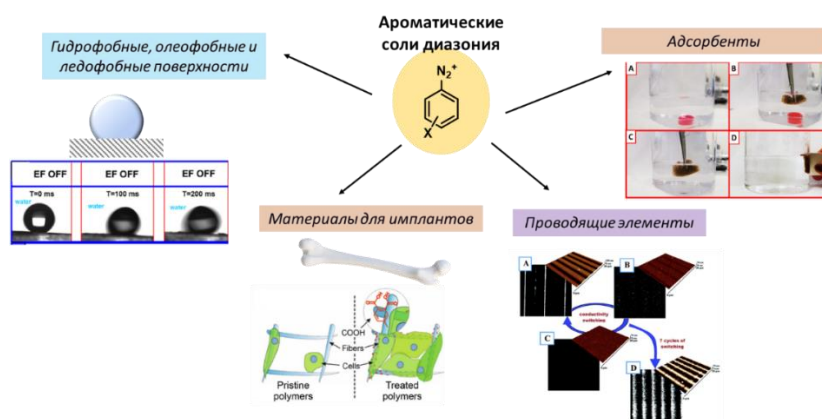


Рисунок 2. Области применения материалов, полученных модификацией с использованием АСД

Пьезо-чувствительные полимеры для поверхностей с контролируемой смачиваемостью:

Нами был разработан новый материал с контролируемой смачиваемостью с помощью внешнего электрического поля. Материал основан на пьезополимерной смеси PVDF/PMMA [6-8]. Смесь PVDF/PMMA была модифицирована различными гидрофобными и гидрофильными АСД для изменения изначальной смачиваемости полимерных пленок. Модификация проводилась путем химической активации АСД смесью кислот H_3PO_2/HCl . Таким образом, нам удалось достичь вариации контактных углов смачивания водой от 20 до 120 °, покрывая гидрофильную и гидрофобную области. Под действием электрического поля материал растягивался и материал становился гидрофильным. Далее, разработанный метод модификации был адаптирован для полимерных скаффолдов из того же материала, полученные методом электроспиннинга [8]. В данном случае для активации АСД использовался нагрев 60°C в водной среде.

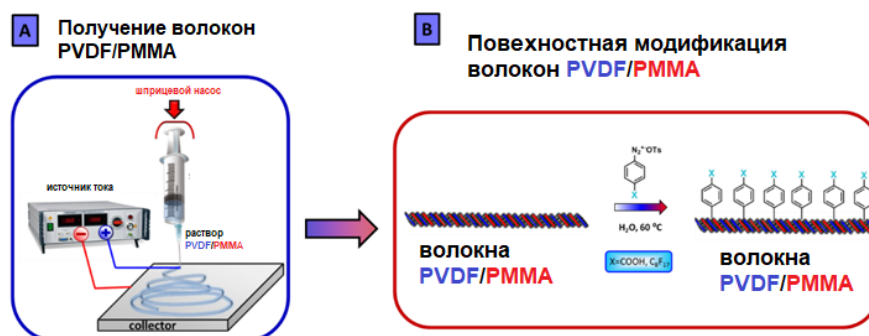


Рисунок 3. (А) Схематическое изображение получения волокон PVDF/PMMA методом электроспиннинга и их (Б) – модификация с использованием различных АСД

Исходные волокна имеют угол смачивания 135 °, модификация гидрофильным АДТ-СООН приводит к снижению СА ниже 100 ° (рис. 11, а модификация АСД- C_8F_{17} приводит к его увеличению до супергидрофобного значения 167° (120-150° для масел). Применение электрического поля приводит к снижению СА воды во всех случаях. Таким образом, за счет привитых фтор-содержащих групп полученная поверхность была не только супергидрофобной с возможностью контроля ее угла смачиваемости. Кроме того, поверхность обладает чрезвычайно низкой адгезией к воде и маслам, что позволило нам управлять ей от высокоотталкивающей до высокоадгезивной. Было обнаружено, что поверхностная энергия модифицированных волокон PVDF/PMAA с изменяется на 2 порядка при выключении / включении электрического поля.

Предлагаемые пьезоперключаемые поверхности могут найти свое применение в области интеллектуальных материалов, микрофлюидики и антибиообрастающих покрытий, а также для создания интеллектуальных устройств будущего поколения [8].

Усиление биосовместимости полимеров для создания имплантов:

Биоразлагаемые пьезоэлектрические трехмерные полимерные каркасы привлекают большое внимание благодаря возможности имитировать функциональные и механические свойства внеклеточного матрикса, что позволяет избежать вторичного хирургического вмешательства и стимулировать восстановление тканей с помощью электричества [10]. Однако, сохранение пьезоэлектрического отклика и улучшение смачиваемости гидрофобных волокнистых полимерных каркасов, ограничивающих их применение в тканевой инженерии и регенеративной медицине, является сложной задачей. Нами был разработан простой и мягкий подход к улучшению смачиваемости и роста клеток на поверхности пьезоэлектрических полигидроксибутиратных (PHB) и непьезоэлектрических поликапролактоновых (PCL) каркасов [10].

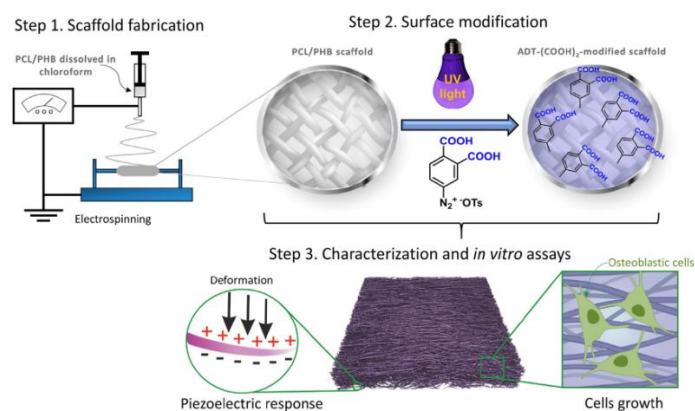


Рисунок 4. Схематическое изображение получения скаффолдов и их модификации с помощью АСД-(СООН)₂ с последующей характеристикой (например, пьезоэлектрическим откликом) и *invitro* анализами

Поверхность трехмерных волокнистых каркасов была модифицирована гидрофильной АСД-(СООН)₂ путем ее активации ультрафиолетовым светом. Ковалентная прививка гидрофильных 3,4-дикабоксифенильных групп к поверхности привела к очевидному уменьшению угла смачивания воды с 127 ° до 82 ° для PCL и с 126 ° до 78 ° для PHB, и гидрофилизации поверхности. Модификация позволяет сохранить выраженный пьезоэлектрический отклик, поскольку скаффолды демонстрируют несколько сниженный эффективный и поверхностный электрический потенциал после обработки поверхности. В то же время после трансплантации клетки остеобластов хорошо распределялись по фиброзным каркасам PCL и PHB. Более того, после 7 дней инкубации плотность клеток увеличивается на поверхности обработанных АСД-(СООН)₂ волокон по сравнению с исходными, в то время как клетки образуют отчетливую остеобластическую сеть.

Функционализация полиуретановой губки для эффективной адсорбции и отделения масла из эмульсий

Разработка материалов для эффективной очистки воды является приоритетным направлением в области здравоохранения [11]. Из большого разнообразия материалов, пористые структуры на основе PU являются лидерами из-за низкой цены и всеобщей доступности [11].

Мы разработали простой метод получения магнитного материала для очистки воды из полиуретана (MPU) с супергидрофобными / суперолеофильными свойствами. Губка MPU была

получена с помощью двухэтапного процесса, состоящего из функционализации поверхности полиуретановой губки АСД-(CF₃)₂ для повышения его гидрофобности с помощью термоактивации, и внедрения магнитных НЧ железа, модифицированных той же солью диазония.

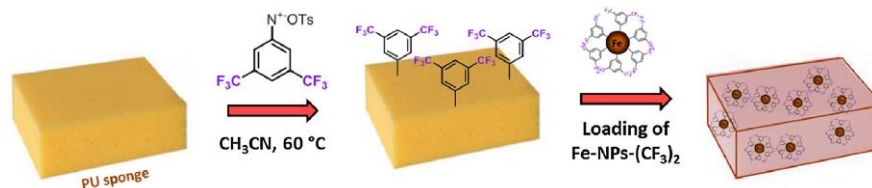


Рисунок 5.Схема получения MPU с помощью диазониевой модификации и внедрения НЧ

Предлагаемая схема функционализации наделяет полиуретановую губку супергидрофобными и магнитными свойствами, необходимыми для эффективного разделения эмульсий масло-в-воде и легкого отделения с помощью внешнего магнита. MPU демонстрирует высокую адсорбционную способность (от 40 до 75 мас/мас %) для различных масел, таких как рапсовое и насосное масла, а также органических растворителей. Кроме того, MPU успешно продемонстрировали применимость для эффективного разделения эмульсий масло-в-воде. Относительно невысокая стоимость, доступность реагентов и универсальность сделали губку отличным кандидатом для дальнейшего применения при очистке воды.

Таким образом, разложение АСД под действием химических активаторов или нагрева приводит к генерации соответствующего радикала и его прививки к поверхности полимера. Данный метод обладает универсальностью, так как был апробирован на широком круге АСД и ряде полимерных пленок, волокон и композитов.

Список литературы

1. A. M. Jordan, V. Viswanath, Si-Eun Kim, J. K. Pokorskia, L. T. J. Korley, J. Mater. Chem. B, **2016**, 4, 5958-5974
2. D. Hetemi, J. Pinson, Chem. Soc. Rev., **2017**, 46, 5701-5713
3. H. Idriss, O. Guselnikova, P. Postnikov, Z. Kolska, P. Hausild, J. Čech, O. Lyutakov, and V. Švorčík, ACS Appl. Polym. Mater. **2020**, 2, 2, 977-986
4. O. Guselnikova, A. Trelin, A. Skvortsova, P. Ulbrich, P. Postnikov, A. Pershina, D. Sykora, V. Svorcik, O. Lyutakov, Biosensors and Bioelectronics, **2019**, 145, 111718.
5. A. Di Martino, O. Guselnikova, M. Trusova, P. Postnikov, V. and Sedlarik, International journal of pharmaceutics, **2017**, 526(1-2), 380-390.
6. O. Guselnikova, J. Svanda, P. Postnikov, Y. Kalachyova, V. Svorcik, O. Lyutakov, Advanced Materials Interfaces, **2017**, 4(5), 1600886.
7. O. Guselnikova, P. Postnikov, R. Elashnikov, V. Svorcik, O. Lyutakov, Advanced Materials Interfaces, **2019**, 6(7), 1801937.
8. O. Guselnikova, R. Elashnikov, P. Postnikov, V. Svorcik, O. Lyutakov, O., ACS applied materials & interfaces, **2018**, 10(43), 37461-37469.
9. K. Bastekova, O. Guselnikova, P. Postnikov, R. Elashnikov, M. Kunes, Z. Kolska, V. Švorčík, O. Lyutakov, Applied Surface Science, **2017**, 397, 226-234.
10. R. Chernozem, O. Guselnikova, M. A. Surmeneva, P. S. Postnikov, A. A. Abalymov, B. V. Parakhonskiy, Nico De Roo, Diederik Depla, A. G. Skirtach, and R. A. Surmenev, Applied Materials Today, **2020**, 20, 100758.
11. O. Guselnikova, A. Barras, A., Addad, E. Sviridova, S. Szunerits, P. Postnikov, R. Boukherroub, Separation and Purification Technology, **2020**, 240, 116627.
12. O. Semyonov, S. Chaemchuen, A. Ivanov, A. Verpoort, Z. Kolska, M. Syrtanov, V. Svorcik, M. Yusubov, O. Lyutakov, O. Guselnikova, P. Postnikov Applied Materials Today, **2021**, 1, 22, 100910.

КОМПЛЕКСЫ DPP-BIANM В РЕШЕНИИ ПРИОРИТЕТНЫХ ПРОБЛЕМ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

В.А. Додонов

*Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук
E-mail: dodonov@iomc.ras.ru*

Аннотация работы. Редокс-активные лиганды – лиганды способные непосредственно участвовать в химических реакциях – позволяют добиться тонкой настройки реакционной способности металлцентров, а иногда и кардинально изменить химические свойства металла. В докладе представлены последние достижения в химии диазаметаллациклов (dpp-bian)M (M = Na, Mg, Al, Ga, Yb, dpp-bian = 1,2-бис [(2,6-ди-изопропилфенил)-имино]аценафтен) среди которых: контролируемое превращение органических молекул, активация и модификация малых молекул, двухэлектронное окислительное присоединение и элиминирование, металациклоприсоединение, кооперативная полимеризация циклических эфиров.

Ключевые слова: аценафтендиимины, низковалентные соединения, редокс-активные лиганды.

Введение

Благодаря замечательным открытиям металлоорганической химии в XX веке, наиболее успешные современные подходы к активации и модификации субстратов основаны на применении производных переходных металлов.[1-3] Непереходные элементы оставались «за кулисами» химической науки вплоть до последних открытий в химии низковалентных производных. Эти открытия стали называть «ренессансом» в химии непереходных элементов,[4-6] или говорят о том, что непереходные элементы «напоминают» [8-9] или способны «имитировать» [10] переходные металлы.

Подход нашей исследовательской группы к настройке реакционной способности непереходных элементов основан на использовании редокс-активного лиганда – dpp-bian = 1,2-бис [(2,6-ди-изопропилфенил)-имино]аценафтен. В настоящем докладе суммированы последние достижения в химии диазаметаллациклов (dpp-bian)M (M = Na, Mg, Al, Ga, Yb) среди которых: контролируемое превращение органических молекул,[11] активация и модификация малых молекул,[12] двухэлектронное окислительное присоединение и элиминирование,[13-14] металациклоприсоединение,[15-16] кооперативная полимеризация циклических эфиров.[17]

Реакции активации малых молекул [12]

Итак, одним из наиболее важных открытий этого цикла работ оказались реакции активации малых молекул с помощью редокс-активных галлиленов. Например, дигаллан [(dpp-bian)Ga–Ga(dpp-bian)] легко активировывает SO₂, давая дитионитные комплексы, а [(dpp-bian)GaNa(DME)₂] активировывает тетрафторэтилен, ацетилен, P₄, а также CO₂, фиксируя его между тремя атомами металла (Схема 1). Все реакции активации проходят в мягких условиях при комнатной температуре и атмосферном давлении. Малые молекулы, становясь частью комплекса, носят характер активированных и могут быть вовлечены в дальнейшие превращения.

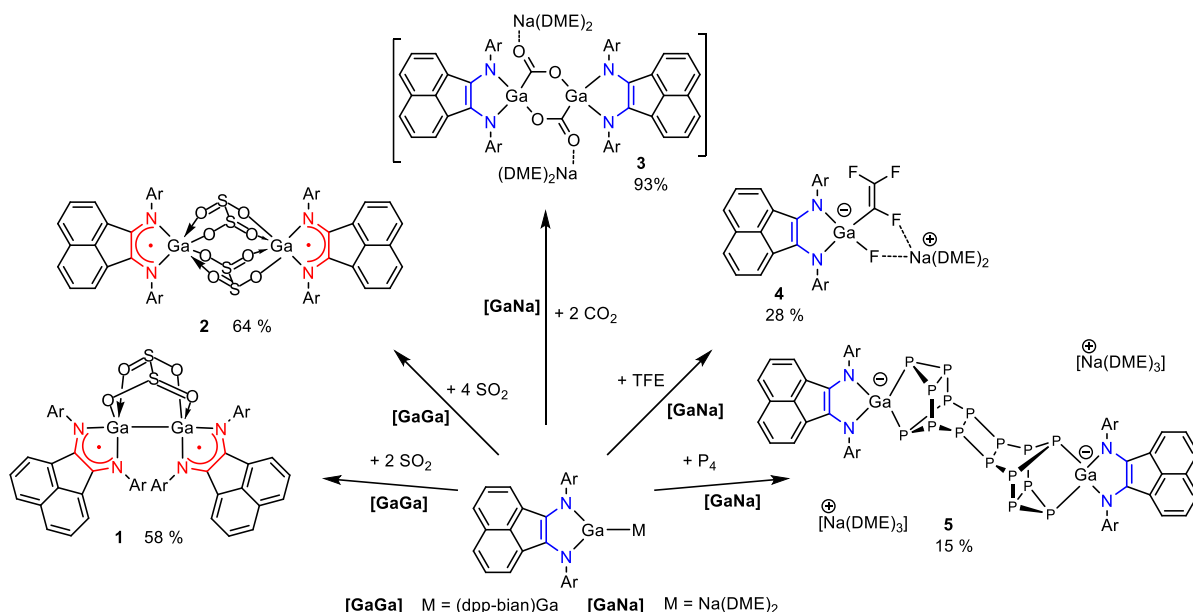


Схема 1. Реакции активации малых молекул с помощью галлиленов

Трансформация малых молекул и ненасыщенных органических соединений [11].

Действительно, продукт активации CO₂ с помощью комплекса [(dpp-bian)GaNa(DME)₂] легко вступает в последующие трансформации с гетерокумуленами, что в конечном счете приводит к целому ряду ценных органических производных. Например, в случае изоцианатов получают карбаматы и производные карбаминовой кислоты, а в случае дифенилкетена – производные оксокарбоновой кислоты (Схема 2).

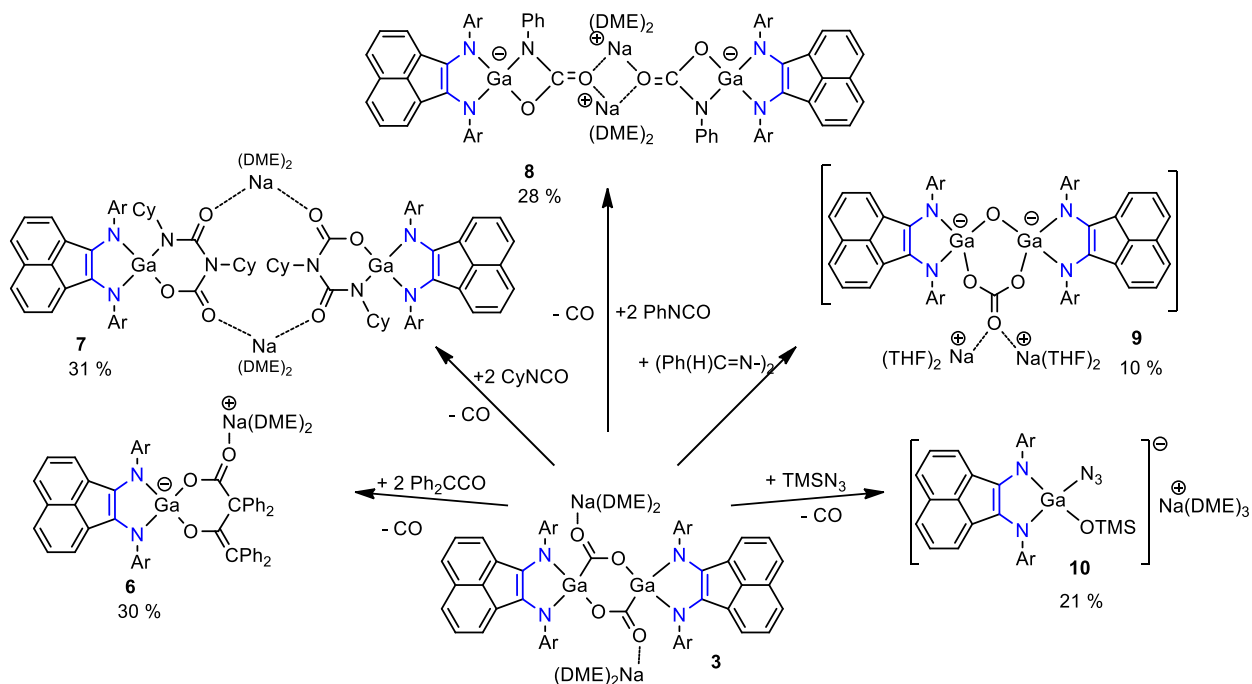


Схема 2. Реакции модификации CO₂ гетерокумуленами.

Механизм данных реакций исследован современными физико-химическими и расчетными методами, в том числе с применением изотопных меток. Применение обогащенного ¹³CO₂ в реакции с [(dpp-bian)GaNa(DME)₂] позволяет однозначно установить,

что в этих реакциях образуется монооксид углерода ^{13}CO , весь поступающий из исходного $^{13}\text{CO}_2$.

Спектр активируемых субстратов не ограничивается малыми молекулами. Под действием не насыщенных соединений на металлены удается провести и управляемую трансформацию одних классов органических веществ в другие. Так, карбодиимиды могут быть превращены в соответствующие гуанидины и имино гуанидины в одну стадию, изоцианаты – в имидоамиды, а применяя азины активации был подвержен и пиридин.

Обратимое циклоприсоединение гетерокумуленов и натрий-металлациклоприсоединение [15-16].

Наличие в структуре металленов лигандов, способных непосредственно участвовать в химических реакциях путем образования связей приводит к тому, что их реакционная способность не ограничивается реакционной способностью у атома металла. Так, в исследованиях диметалленов – дигаллана $[(\text{dpp-bian})\text{GaGa}(\text{dpp-bian})]$ и диалана $[(\text{dpp-bian})\text{AlAl}(\text{dpp-bian})]$ – была открыта еще одна природа металленов. Установлено, что дигаллан образует [4+2]-циклоаддукты по связи $\text{C}=\text{N}$ с разнообразными гетерокумуленами, изоцианатами, изотиоцианатами и кетенами. Что более важно, некоторые из этих реакций обратимы. Такой тип реакций особенно ценен, поскольку открывает перспективы каталитических преобразований с использованием комплексов непереходных металлов.

Особого внимания заслуживает реакция металлена $[(\text{dpp-bian})\text{GaNa}(\text{DME})_2]$ с бутадиеном и изоселеноцианатом. Из реакционной смеси были получены два продукта, представляющие собой комплексы галлия и натрия. Строение первого легко подтверждается РСА и спектроскопически, в то время образование комплекса натрия на первый взгляд в ходе реакции кажется маловероятным (Схема 3).

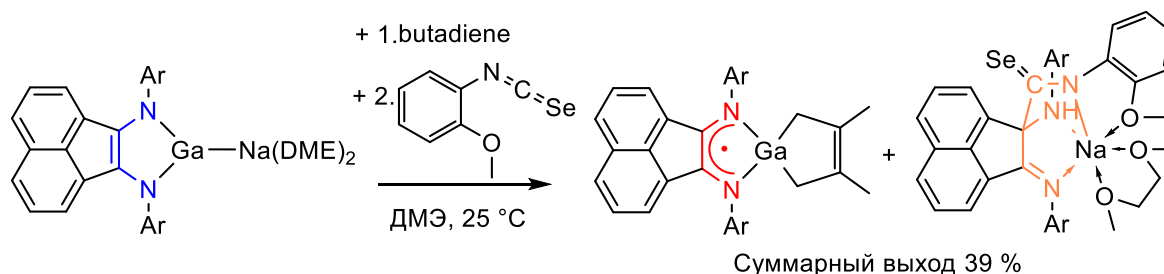


Схема 3. Реакции металлена с бутадиеном и изоселеноцианатом.

Неожиданное образование комплекса натрия было подтверждено встречным синтезом этого соединения. Итак, реакция $[(\text{dpp-bian})(\text{H})\text{Na}]$ с изоселеноцианатом с высоким выходом дает продукт циклоприсоединения изоселеноцианата к диазаметаллациклу (Схема 4).

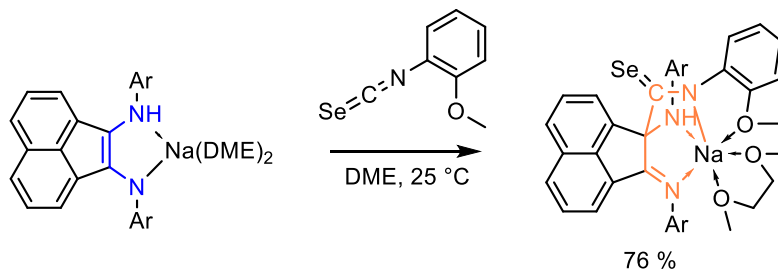


Схема 4. Схема реакции $[(\text{dpp-bian})(\text{H})\text{Na}]$ с изоселеноцианатом.

Удивительным в этой реакции является то, что, хотя атом натрия и находится в высшей степени окисления, в действительности он участвует в химической реакции, в ходе которой одна амидная связь разрывается и образуется одна новая амидная связь. Это первый пример превращения, где диазанатрийметаллацикл выступает в качестве аналога органического циклопентадиена.

Заключительные замечания и выводы

В заключение, в рамках реализации данного цикла работ реализованы процессы: 1) активации малых молекул; 2) трансформации малых молекул; 3) управляемой трансформации органических молекул; 4) обратимого циклоприсоединения гетерокумуленов к комплексу непереходного металла; 5) натрий-металлациклоприсоединения и ряд других.

По результатам работы было опубликовано 12 статей (WOS). Из них восемь статей в ведущих научных журналах первого квартиля, а три из них удостоены помещения на обложки журналов первого квартиля. Полученные новые производные непереходных металлов с редокс-активными лигандами дополняют базовые представления о строении и свойствах металлоорганических координационных соединений и позволяют реализовать новые эффективные методы трансформации органических и неорганических веществ.

Список литературы

1. T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2365.
2. K. Huang, C.-L. Sun, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2435.
3. M. Aresta, A. Dibenedetto, *Dalton Trans.*, **2007**, 2975.
4. C. Jones, A. Stasch, *The Group 13 Metals Aluminium, Gallium, Indium and Thallium: Chemical Patterns and Peculiarities*. **2011**, 285.
5. J. Arnold, *Dalton Trans.*, **2008**, 4334.
6. R. L. Melen, *Science*. **2019**, *363*, 479.
7. S. Harder, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3852.
8. C. Weetman, S. Inoue, *ChemCatChem*. **2018**, *10*, 4213.
9. P. P. Power, *Nature*. **2010**, *463*, 171.
10. F. Hanusch, L. Groll, S. Inoue, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 2001.
11. V. A. Dodonov, L. Xiao, O. A. Kushnerova, E. V. Baranov, Y. Zhao, X.-J. Yang, I. L. Fedushkin, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 7475.
12. I. L. Fedushkin, A. A. Skatova, V. A. Dodonov, X.-J. Yang, V. A. Chudakova, A. V. Piskunov, S. Demeshko, E. V. Baranov, *Inorg. Chem.*, **2016**, *55*, 9047.
13. I. L. Fedushkin, V. A. Dodonov, A. A. Skatova, V. G. Sokolov, A. V. Piskunov, G. K. Fukin, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1877.
14. I. L. Fedushkin, A. A. Skatova, V. A. Dodonov, V. A. Chudakova, N. L. Bazyakina, A. V. Piskunov, S. V. Demeshko, G. K. Fukin, *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 5159.
15. V. A. Dodonov, W. Chen, Y. Zhao, A. A. Skatova, P. W. Roesky, B. Wu, X. J. Yang, I. L. Fedushkin, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 8259.
16. W. Zhang, V. A. Dodonov, W. Chen, Y. Zhao, A. A. Skatova, I. L. Fedushkin, P. W. Roesky, B. Wu, X.-J. Yang, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 14994.
17. V. A. Dodonov, A. G. Morozov, R. V. Romyantsev, G. K. Fukin, A. A. Skatova, P. W. Roesky, I. L. Fedushkin, *Inorg. Chem.*, **2019**, *58*, 16559.

СИНТЕЗ НАПРЯЖЕННЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ НА ОСНОВЕ ДОСТУПНОГО БИО- И НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО СЫРЬЯ

*Д. П. Зарезин, М. А. Рудакова, С. В. Шорунов, В. И. Быков, В. О. Самойлов, А. Л. Максимов,
М. В. Бермешев*

Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва, Россия

E-mail: zarezin@ips.ac.ru

Аннотация работы: Производное норборнана, экзо-тетрагидродициклопентадиен, является основным компонентом жидкого топлива высокой плотности под названием JP-10. В рамках данного исследования была приготовлена серия гетерогенных катализаторов на основе хлоридов различных металлов ($AlCl_3$, $NbCl_5$, $ZnCl_2$), иммобилизованных на силикагеле, каталитическая активность которых была детально исследована изомеризации эндо-тетрагидродициклопентадиена (эндо-ТГДЦПД) в его экзо-изомер (экзо-ТГДЦПД). Дополнительно были синтезированы новые напряженные углеводороды из доступного био- и нефтехимического сырья и исследованы их энергетические свойства.

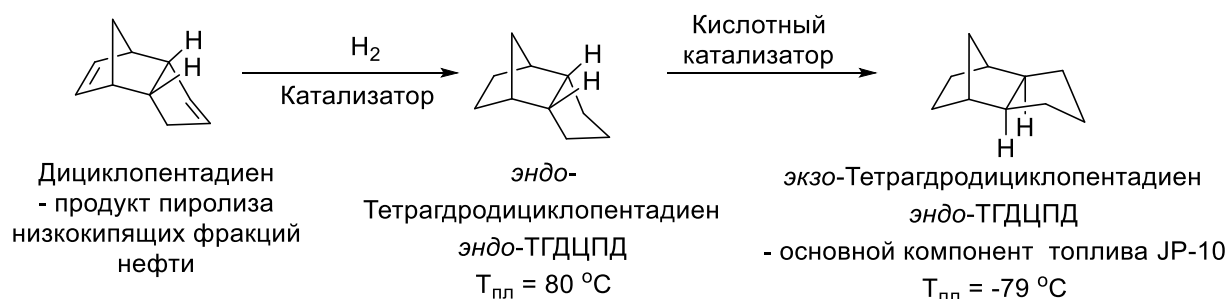
Ключевые слова: *Гетерогенный и гомогенный катализ; напряженные углеводороды; производные норборнана; β -пинен; мирцен.*

Синтез напряженных углеводородов представляет значительный интерес для разработки новых топлив для современных и перспективных аэрокосмических аппаратов. Поскольку аэрокосмические аппараты ограничены в объеме, часто эксплуатируются в холодном климате и на больших высотах, некоторые характеристики топлива, такие как объемная теплота сгорания, плотность, температура замерзания и вязкость, становятся очень важными. Обычное углеводородное топливо, получаемое дистилляцией нефтяных фракций, значительно уступает синтетическим топливам по вышеупомянутым характеристикам. Известно, что полициклические углеводороды обладают более высокой плотностью и объемной теплотой сгорания. Примером такого синтетического топлива является трициклический углеводород – экзо-тетрагидродициклопентадиен (JP-10), широко используемый ВМС и ВВС США в качестве стандартного топлива, который имеет высокую плотность (0.94 г/мл) и объемную теплоту сгорания (39.6 МДж/л), а также низкую температуру замерзания (-79 °С). Активное применение аэрокосмических средств, а также развитие различных высокотехнологичных отраслей способствуют, с одной стороны, упрощению производства энергоемких углеводородных топлив, а, с другой стороны, разработке новых видов таких топлив на основе доступного сырья био- и нефтехимического происхождения [1-3].

В рамках данной серии работ, нами были проведены исследования по обоим направлениям. В результате, были предложены активные и селективные катализаторы для получения основы топлива JP-10 – экзо-тетрагидродициклопентадиена, позволяющие проводить процесс изомеризации в мягких условиях (при 50 – 80 °С) с конверсией и селективностью более 99%. Синтезирован ряд новых углеводородов норборненового типа с высокими теплотами сгорания, плотностями до 1.007 г/см³ и низкими температурами застывания. Установлены ценные взаимосвязи между строением полученных углеводородов и их свойствами.

В рамках первого направления исследований систематически изучена активность серии гетерогенных катализаторов на основе хлоридов различных металлов, нанесённых на

силикагель, в реакции изомеризации *эндо*-тетрагидродициклопентадиена [4]. Используемые в работе гетерогенные катализаторы были охарактеризованы с помощью современных физико-химических методов исследования, таких как SEM, низкотемпературная адсорбция азота и термопрограммируемая адсорбция/десорбция аммиака (NH₃-TPD).



Было показано, что доступный гетерогенный катализатор AlCl₃, нанесенный на силикагель, проявляет превосходную каталитическую активность и высокую селективность в исследованном процессе, тогда как аналогичные гетерогенные катализаторы на основе NbCl₅ и ZnCl₂ оказались гораздо менее активными (таблица 1). В то же время, добавление алкилгалогенидов, таких как, например, 1,2-дихлорэтан, снижало каталитическую активность. Используя оптимизированную каталитическую систему, изомеризацию *эндо*-ТГДЦПД в *экзо*-ТГДЦПД удалось провести в мягких условиях (50 °С) с высокой скоростью, с конверсией более 98% и селективностью более 99%. Интересно, что различные цеолиты в таких условиях оказались неэффективными катализаторами изучаемой реакции. Для исследуемой реакции также были определены термодинамические и кинетические параметры, что может быть использовано для дальнейшего прогнозирования оптимальных условий проведения реакции.

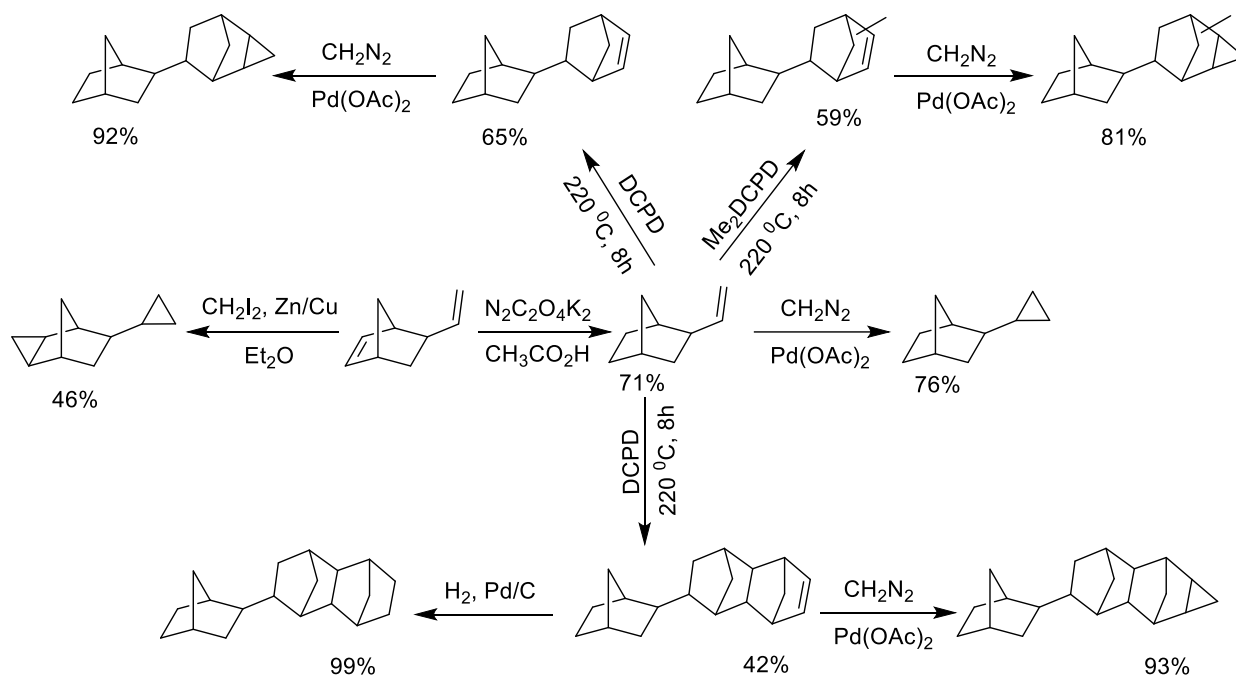
Таблица 1. Изомеризация *эндо*-ТГДЦПД в присутствии катализаторов на основе хлоридов металлов, нанесенных на силикагель.

Катализатор	Температура, °С	Время, мин	Растворитель	Конверсия (%)
AlCl ₃ /SiO ₂ *	80	15	Циклогексан	96.5
AlCl ₃ /DCE/SiO ₂ *	85	280	Циклогексан	94.7
NbCl ₅ /SiO ₂ *	115	210	Тетрадекан	2.0
ZnCl ₂ /SiO ₂ *	115	180	Тетрадекан	1.1

*Изомеризация *эндо*-ТГДЦПД в *экзо*-ТГДЦПД проводилась при мольном соотношении *эндо*-ТГДЦПД/металл – 100:1.

Синтез новых напряженных углеводородов с улучшенными эксплуатационными характеристиками является перспективным направлением в области создания энергоемких топлив. Известно, что введение напряженных норборнанового и/или циклопропанового фрагментов в молекулу позволяет увеличить ее плотность и объемную теплоту сгорания [5-7]. Эти параметры являются одними из важнейших эксплуатационных характеристик жидкого авиационного топлива, от которых напрямую зависит мощность двигателя аэрокосмических транспортных средств. Ранее на основе дициклопентадиена (ДЦПД) были получены соответствующие циклопропановые производные с привлекательными

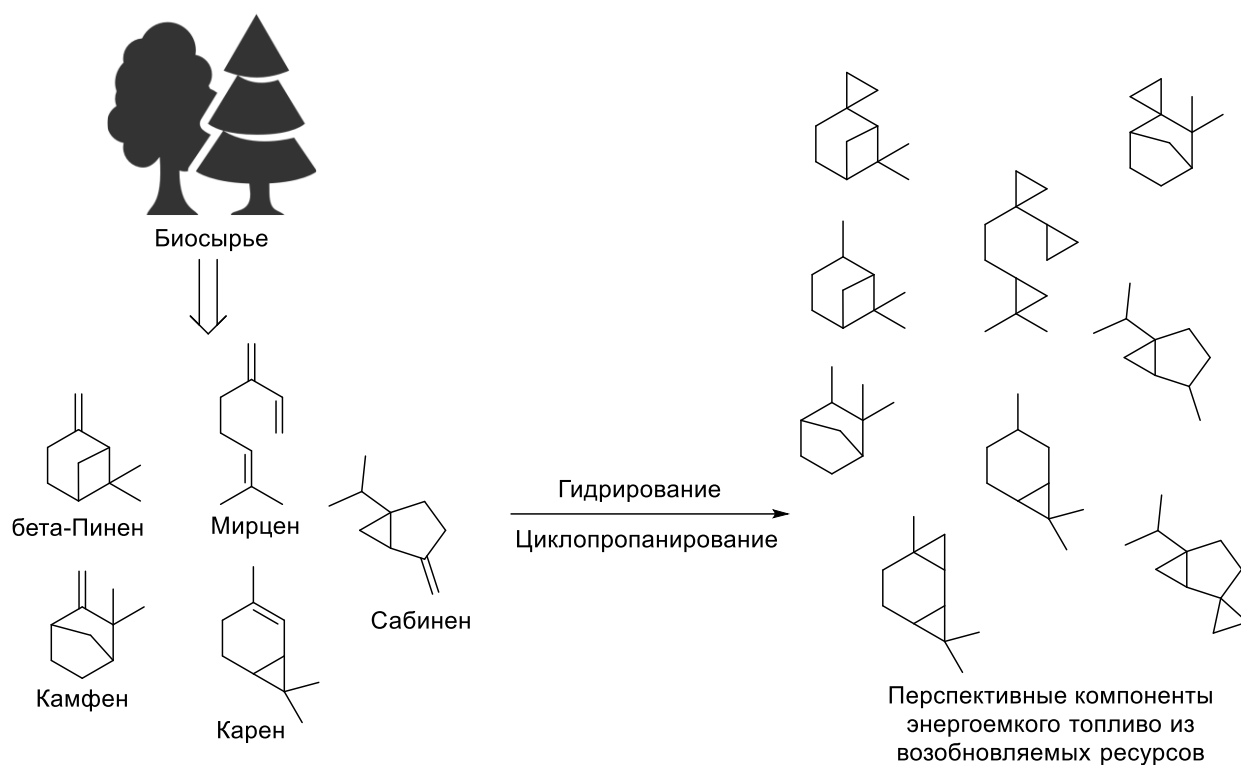
свойствами: плотностью, температурами застывания и теплотой сгорания. Это свою очередь приводило к увеличению температуры застывания и вязкости. В данной работе мы синтезировали серию альтернативных родственных углеводородов на основе промышленного доступного производного норборнена – 5-винил-2-норборнена с целью установления новых взаимосвязей между строением углеводородов данного рода и их свойствами. Наличие двух двойных связей с разной реакционной способностью в этом соединении открывало широкие возможности для дизайна и синтеза полициклических углеводородов с использованием реакции Дильса-Альдера и/или реакции циклопропанирования.



Используя эти простые инструменты органической химии, нам удалось получить серию новых перспективных жидких углеводородов, обладающих привлекательной комбинацией высокой плотности энергии с низкими температурами замерзания. Для полученных углеводородов были определены основные физико-химические свойства, в том числе плотности, температуры замерзания, динамические вязкости и теплоты сгорания. Было обнаружено, что напряженные полициклические углеводороды, состоящие как из норборнановых, так и из циклопропановых фрагментов, обладают низкими температурами замерзания и вязкостью наряду с высокой плотностью (до 1.007 г/см^3) и повышенной плотностью энергии. Полученные значения этих характеристик выгодно отличают новые углеводороды от ранее описанных аналогичных соединений [7]. Принимая во внимание дешевые исходные материалы и простоту применяемых синтетических подходов, синтезированные углеводороды можно рассматривать как перспективные кандидаты для использования в качестве жидких энергоемких топлив.

Не менее интересные результаты были получены при использовании в качестве исходного сырья для модификации природных соединений терпенового ряда (пинен, камфен, мирцен и др.). В рамках исследования осуществлено исчерпывающее циклопропанирование выбранных терпенов. В случае циклических терпенов отдельный интерес представляет сравнение свойств гидрированных и циклопропанированных

углеводородов на их основе, что дает возможность оценить насколько сильно влияет циклопропанирование в данном случае на энергетические характеристики.



В докладе будут представлены результаты, полученные и опубликованные авторами в течение трех последних лет, связанные с синтезом и изучением свойств напряженных углеводородов, содержащих норборнанный фрагмент, а также планируется обсудить дальнейшие перспективы развития данного направления.

Работа по синтезу напряженных углеводородов выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ №20-73-00355). Исследование по изомеризации эндо-тетрагидродициклопентадиена выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (исследовательский проект № 20-33-70155).

Список литературы

1. S. V. Shorunov, E. S. Piskunova, V. A. Petrov, V. I. Bykov, M. V. Bermeshev, *Pet Chem*, **2018**, 58, 12, 1056.
2. X. Zhang, L. Pan, L. Wang, J.-J. Zou, *Chem Eng Sci*, **2018**, 180, 95.
3. J. Xie, X. Zhang, Y. Liu, Z. Li et al., *Catal Today*, **2019**, 319, 139.
4. D. P. Zarezin, M. A. Rudakova, V. I. Bykov, M. V. Bermeshev, *Fuel*, **2021**, 288, 119579.
5. A. A. Grigoriev, *Kataliz i Neftekhimiya*, **2005**, 13, 44.
6. C. H. Oh, D. I. Park, J. H. Ryu, J. H. Cho, J. Han, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2007**, 28, 322.
7. S. V. Shorunov, D. P. Zarezin, V. O. Samoilov, M. A. Rudakova, R. S. Borisov, A. L. Maximov, M. V. Bermeshev, *Fuel*, **2021**, 283, 118935.

ПЕРЕГРУППИРОВКА ИМИДАЗОТИАЗОЛОТРИАЗИНОВ КАК ОСНОВА МЕТОДОЛОГИИ СТЕРЕОРЕГУЛИРУЕМОГО СИНТЕЗА ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРООКСИНДОЛА

А. Н. Измestьев

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

E-mail: nebeli@mail.ru

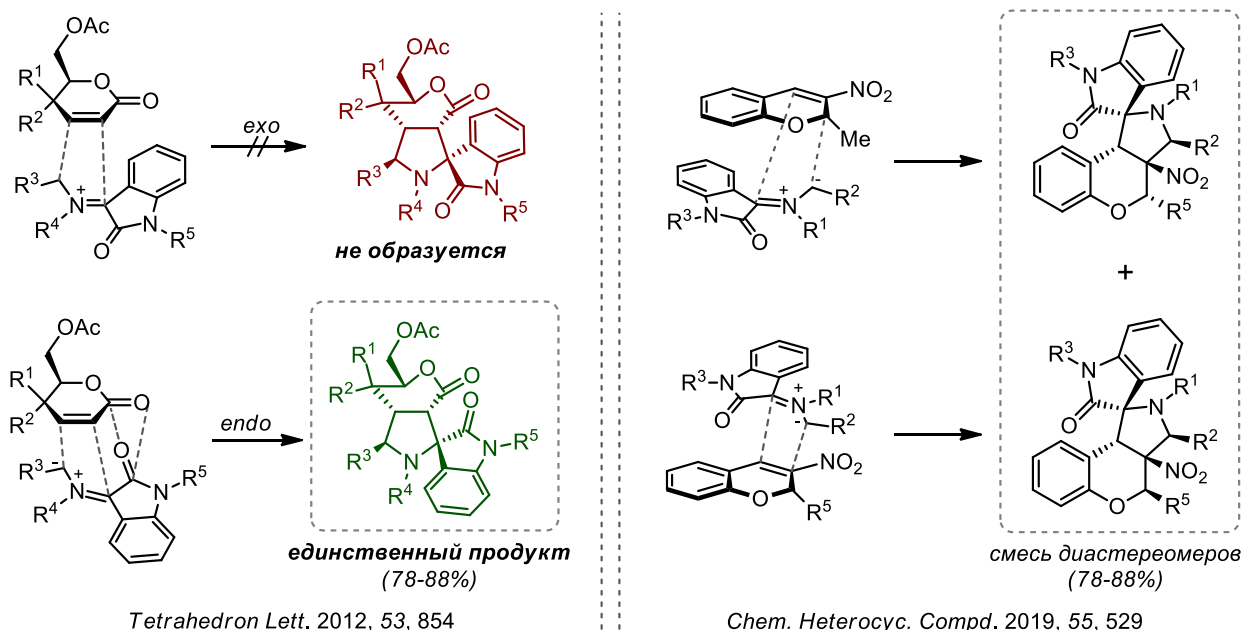
Парадоксально, но несмотря на всю привлекательность высокая хемо-, регио- и стереоселективность многих превращений часто ограничивает нас в структурном разнообразии получаемых продуктов. Наиболее перспективны в синтезе фармакологически-ориентированных соединений являются методы дивергентного или направленного синтеза разнообразных структур из одних и тех же исходных реагентов. Изменение условий проведения процесса, природы добавляемого катализатора, а порой даже и последовательности проведения отдельных стадий, позволяет удивительно просто изменять селективность превращений и создавать полигетероциклические структуры хемо-, регио- и диастереорегулируемым образом.

Ключевые слова: спирооксиндолы; ингибиторы *p53-mdm2*; стереорегулируемый синтез; [3+2]-циклоприсоединение; азометинилиды.

В то время как мировое сообщество в настоящее время всецело обеспокоено борьбой с коронавирусной инфекцией, мы не должны забывать и о других угрозах жизни и здоровью человека. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении онкологических заболеваний, медицинские потребности в этой области остаются высокими. А так как терапия рака год от года становится все более индивидуальной, разработка новых поколений направленно действующих противоопухолевых препаратов сохраняет свою актуальность.

Настоящими флагманами в области терапии онкологических заболеваний являются производные спирооксиндола и спиропирролидиноксиндола[1], выступающие в роли эффективных ингибиторов связывания важного онкосупрессора клетки *p53* и регулятора его активности — белка *mdm2*, разрушающих их комплекс и способствующих увеличению концентрации белка *p53* в клетках и проявлению его биологических свойств.

Схема 1. Стереохимические особенности реакций [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов.

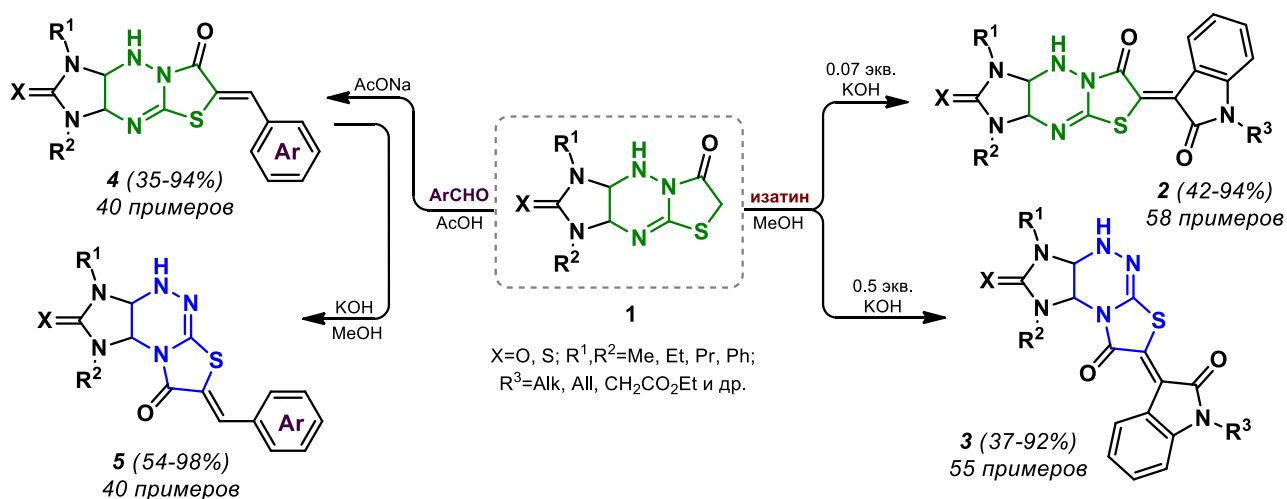


Удобным методом построения спирооксиндольных, в частности спиропирролидиноксиндольных, структур являются реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к активированным ненасыщенным соединениям (схема 1) [2]. Чаще всего такие реакции протекают с высокой регио- и диастереоселективностью и приводят к единственным изомерам [3]. Это, однако, лишает возможности проводить процесс стереорегулируемым образом и для получения других изомеров приходится разрабатывать альтернативные, часто более трудоемкие методы синтеза. В ряде других работ описано образование сразу нескольких изомеров [4], что, с одной стороны, положительно влияет на структурное разнообразие получаемых продуктов для дальнейших исследований их биологических свойств. Тем не менее, необходимость дальнейшего разделения получаемых смесей, часто с применением хроматографических методов, приводит к увеличению трудозатрат и усложнению технологических схем.

Цель работы — разработка методологии регио- и стереонаправленного синтеза производных спирооксиндолана основе реакций [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов к ненасыщенным соединениям и скелетной перегруппировки имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов вимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазины.

Впервые с перегруппировкой имидазотиазолотриазинов мы столкнулись при изучении альдольно-кетоновой конденсации имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов **1** с изатинами в условиях основного катализа (схема 2). Проводя оптимизацию условий ее протекания, мы обнаружили, что в зависимости от количества добавляемой щелочи происходит селективное образование одного из двух региоизомерных оксиндолиниденпроизводных имидазотиазоло[3,2-*b*]- и [2,3-*c*]триазинов **2** и **3** — продуктов не только конденсации, но и перегруппировки тиазолотриазиновой системы. Данная методика оказалась эффективной для синтеза широкого круга изатинилиденпроизводных с различными заместителями как в трициклическом, так и в оксиндольном фрагменте.

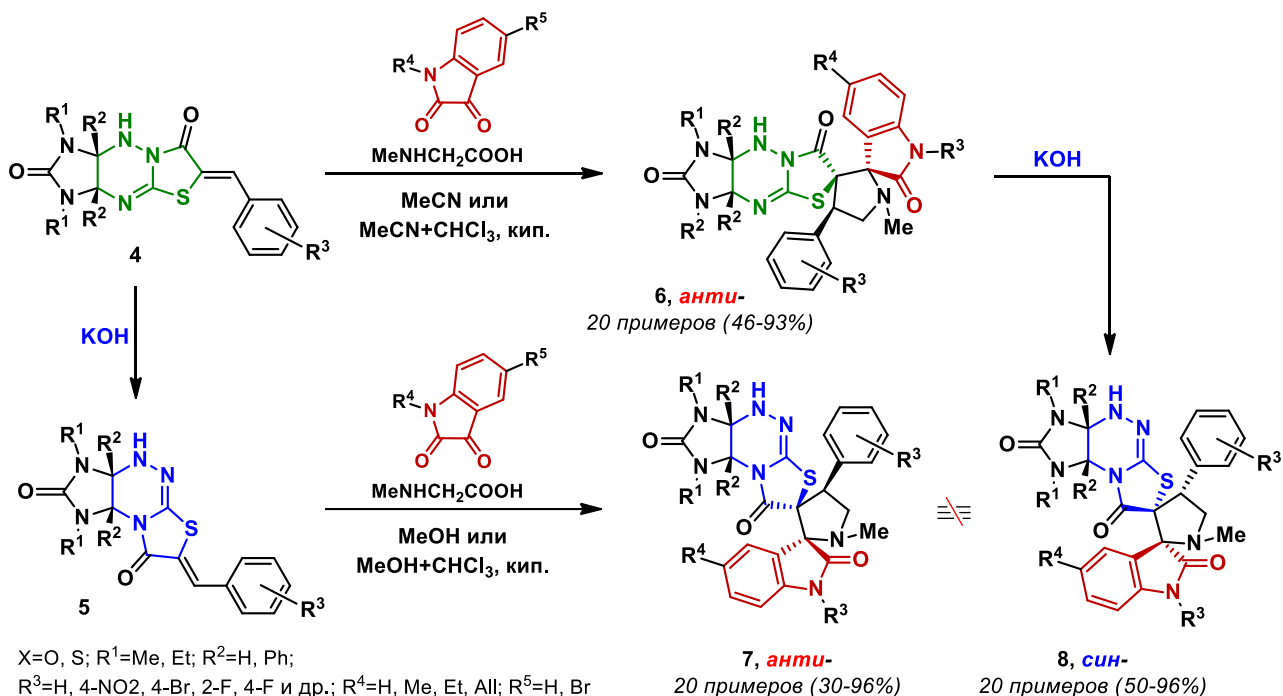
Схема 2. Конденсация имидазотиазолотриазинов с изатинами и ароматическими альдегидами.



Конденсация соединений **1** с ароматическими альдегидами протекала в условиях кислотного катализа, нагреванием реактантов в уксусной кислоте с двукратным избытком ацетатом натрия, приводя карилметиленпроизводным **4** с выходами от 45 до 78%. Эффективным подходом к синтезу их изомерных аналогов **5** оказалась

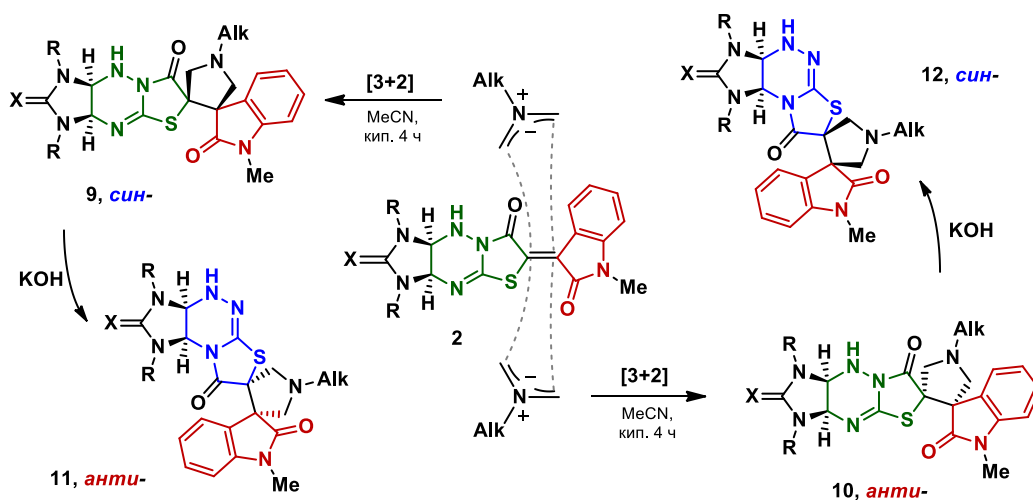
перегруппировка, которая успешно протекает в условиях основного катализа, приводя к желаемым структурам часто с количественными выходами.

Схема 3. Диастереодивергентный синтез производных спиро[индол-3,2'-пирролидин]ов.



Реакции арилметиленпроизводных **4** с азометинидами, генерируемыми в процессе реакции из саркозина и различных изатинов, протекали при кипячении исходных структур в ацетонитриле или в его смеси с хлороформом, приводя к биспирополигетероциклическим структурам **6** в виде единственных регио- и *анти*-диастереомеров. Реакции азометинилов с изомерными арилметиленпроизводными **5** приводили к аналогичному стереохимическому результату — образованию *анти*-циклоаддуктов **7**, в то время как получаемые перегруппировкой линейных циклоаддуктов **6** ангулярные структуры **8** имели *син*-конфигурацию спирооксиндольного фрагмента относительно имидазолидинового цикла.

Схема 4. Синтез спиро[индол-3,3'-пирролидин]ов.



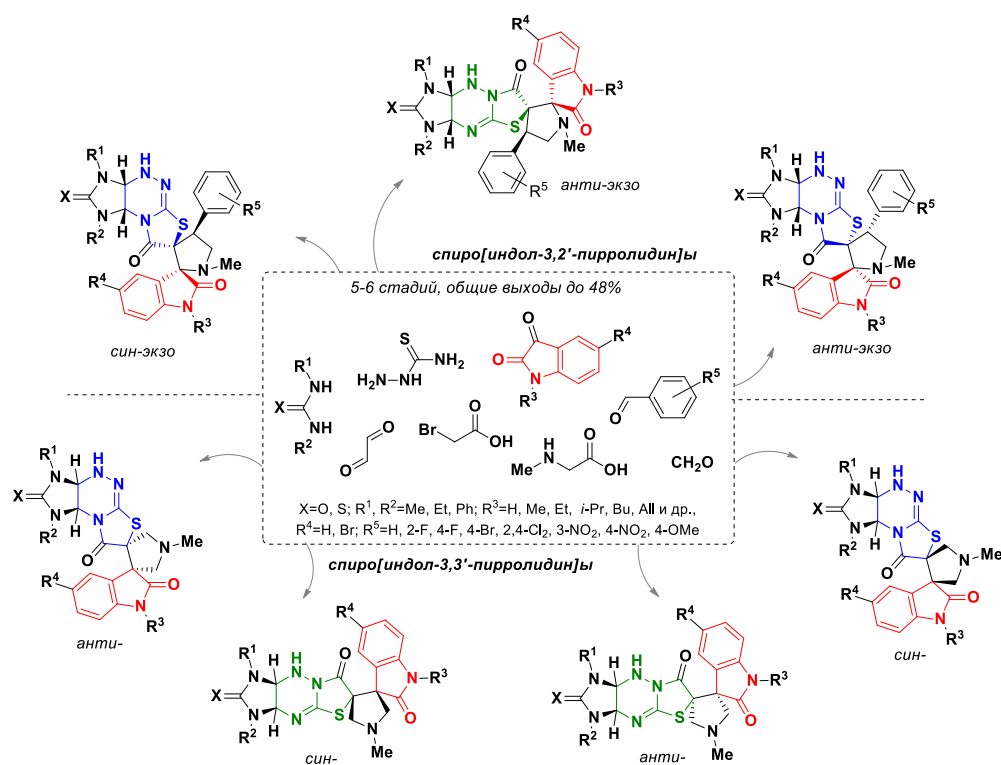
Неэквивалентность обеих сторон оксиндолидиленпроизводных **2** и малые размеры азометинида приводят к тому, что его присоединение может проходить как с *син*-, так и с

анти-стороны исходной молекулы, что приводит к образованию соответствующих диастереомеров **9**, **10**, легко разделяемых дробной кристаллизацией из реакционных масс.

Интересный стереохимический результат ожидал нас при проведении перегруппировки каждого диастереомера в метаноле в присутствии КОН. *Син*-изомеры линейного строения давали ангулярные *анти*-диастереомеры, в то время как перегруппировка исходных *анти*-диастереомеров приводила к региоизомерным *син*-продуктам. Все эти соединения попарно являются регио- и диастереомерами и синтезируются из одних и тех же исходных реагентов.

Исследование антипролиферативной активности синтезированных конденсированных и спиросочлененных гетероциклических структур на 60 линий опухолевых клеток человека показало высокую ростингибирующую активность синтезированных образцов в наномолярной концентрации, сравнимую или превышающую традиционные препараты сравнения. Для соединений-лидеров подробно изучено их влияние на различные фазы клеточного цикла, а также апоптоз-индуцирующие свойства.

Основными достоинствами данной работы являются структурное разнообразие и высокие выходы целевых продуктов, а также использование доступных и дешевых реагентов, каждый из которых является продуктом многотонажных производств. Выявленные закономерности в отношении структура — свойство открывают дальнейшие перспективы для направленного синтеза спирооксидольных соединений и позволяют надеяться на создание на их основе отечественных противоопухолевых препаратов.



Список литературы

1. Y. Zhao, D. Bernard, S. Wang, *BioDiscovery*, **2013**, 8, 8950.
2. L.-J. Yan, Y.-C. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 5905.
3. J. N. S. Rao, R. Raghunathan, *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 854.
4. I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, V. Y. Sosnovskikh, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2019**, 55, 529.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ ХАЛЬКОГЕН-АЗОТНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ МАГНЕТОАКТИВНЫХ СОЛЕЙ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

Е. М. Кадиленко^{1,2}, Н. П. Грицан^{1,2}

¹Институт химической кинетики и горения СО РАН

²Новосибирский государственный университет

E-mail: emkad@yandex.ru

Аннотация работы. Методами квантовой химии изучены электронная структура и магнитные свойства ряда халькоген-азотных гетероциклических соединений и проинтерпретированы имеющиеся экспериментальные данные. Впервые проведён сравнительный анализ точности полноэлектронных релятивистских методов расчета параметров спин-гамильтониана парамагнитного теллурадиазола.

Ключевые слова: квантовая химия, молекулярные магнитные материалы, халькоген-азотные гетероциклические соединения.

Введение. Халькоген-азотные гетероциклические соединения (ХАГС) – перспективные строительные блоки для создания различных функциональных материалов: органических светодиодов, фотопроводников[1], молекулярных магнитов[2]. Эти соединения отличаются химической стабильностью своих парамагнитных форм. Поиск новых строительных блоков для создания молекулярных магнитов, в особенности одномолекулярных (SMM), и исследование их свойств актуальны в связи с возможным применением SMM в области хранения информации с высокой плотностью записи[3] и в спинтронике[4]. Важную роль в решении этой задачи играет квантовая химия. С одной стороны, детальный анализ свойств новых материалов на молекулярном уровне труднодостижим без применения квантовохимических методов. С другой стороны, квантовохимические расчеты могут предсказывать свойства ещё полученных соединений.

Нашими коллегами-экспериментаторами из НИОХ и ИНХ СО РАН и университета Нагои (Япония) были получены новые ХАГС, а также их магнитоактивные анион-радикальные соли, исследованы их рентгеновские структуры, магнитные и спектроскопические свойства. Нашей задачей было теоретическими расчетными методами установить электронную структуру и свойства новых ХАГС и детально понять магнитные свойства материалов на основе анион-радикальных (АР) форм ХАГС. Полученные данные позволили достичь детального понимания магнитных свойств изученных материалов и дать интерпретацию экспериментальных результатов на молекулярном уровне, а также подсказать направления для синтеза новых ХАГС с улучшенными свойствами.

Методы. В данной работе для расчета свойств анион-радикалов и обменных взаимодействий ($\hat{H}_{HDVV} = -2 \sum J_{ij} \hat{S}_i \hat{S}_j$) между парамагнитными частицами были использованы как общепринятые методы теории функционала плотности нарушенной симметрии (BS-DFT), так и высокоточные много-конфигурационные методы расчета, такие как CASSCF и CASSCF/NEVPT2. Именно последние методы полностью адекватны данной задаче, однако, они редко используются в данной области, так как очень ресурсозатратны и требуют тщательного квалифицированного подхода к выбору активного пространства и анализу результатов. Кроме того, нами впервые были протестированы различные варианты полноэлектронных релятивистских расчётов параметров спектров ЭПР теллури-содержащих

анион-радикалов, в том числе первого структурно охарактеризованного производного анион-радикала теллурадиазола.

Результаты и обсуждение. Ранее в нашей группе совместно с лабораторией профессора Зибарева были изучены магнитные свойства солей анион-радикала [1,2,5]тиадиазоло[3,4-с][1,2,5]тиадиазола (TDTD) с сэндвичевыми катионами бис(толуол)хрома [5] и бис(метизилен)молибдена [6]. Обе соли оказались типичными антиферромагнетиками. В отличие от них, синтезированная в университете Нагой соль TDTD с бис(бензол)хромом(I) (**1**) показала отклонение от антиферромагнитного поведения при низких температурах (Рис. 1). Для кристаллической структуры соли **1** были проведены расчеты всех значимых парных обменных взаимодействий между АР TDTD и между комплексами Cr(I) [7]. В этих случаях оба подхода (многоконфигурационный и BS-DFT) дают близкие результаты. Параметры обменных взаимодействий в парах катион...АР удалось корректно рассчитывать только методом CASSCF/NEVPT2, так как BS-DFT расчеты приводят к некорректному синглетному состоянию с существенным обратным переносом электрона. Проведенные расчеты показали наличие трехмерной сетки обменных взаимодействий, с параметрами J разных знаков от антиферромагнитного (АФ) с $J_1 = -9 \text{ см}^{-1}$ до ферромагнитного (ФМ) с $J_2 = 1,7 \text{ см}^{-1}$. Антиферромагнетизм соли **1** при $T > 8 \text{ К}$ и слабый ферромагнетизм при $T < 8 \text{ К}$ согласуются с данными наших расчетов, последний связан с наличием АФ взаимодействия между АР и катионом Cr(I).

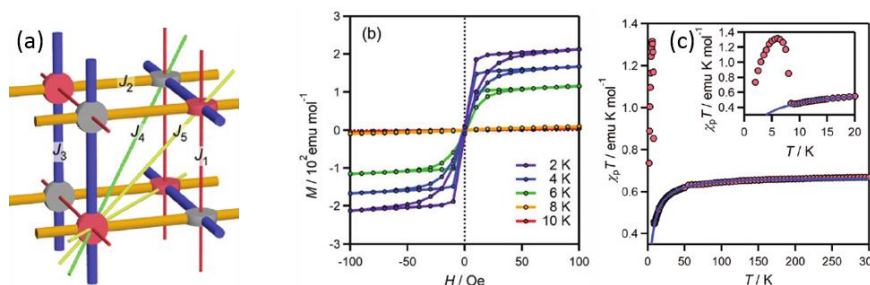


Рисунок 1. (а) Пять основных обменных взаимодействий в кристалле **1**. Серые и красные диски – $[\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_6)_2]^+$ и $[\text{TDTD}]^-$, соответственно. (б) Кривые намагниченности при различных температурах. (в) Зависимость магнитной восприимчивости от температуры: красные кружки – экспериментальные данные, синие линии – моделирование уравнением Кюри-Вейса [7].

Были проведены расчёты сродства к электрону ещё не полученных селендиазолов, и на их основе был предложен для синтеза 5,6-дициано[1,2,5]селенадиазоло[3,4-б]пиразин, как обладающий очень высоким сродством к электрону (3,12 эВ). На его основе наши коллеги-синтетики получили три АР соли – с катионом $(\text{Na}(18\text{-crown-6}))^+$ (**2-Na**), с катионом $(\text{K}(18\text{-crown-6}))^+$ (**2-K**), а также сольват **2-K*thf** с молекулой ТГФ [8]. Соли **2-K** и **2-K*thf** существенно отличаются от соли **2-Na**: первые диамагнитны, их АР образуют димеры в кристаллической решётке, в то время как последняя соль по данным ЭПР парамагнитна, её АР и катионы образуют чередующиеся цепочки.

Расчеты показали, что в димерах АР солей **2-K** и **2-K*thf** существует очень сильное АФ взаимодействие, приводящее к основному синглетному состоянию, которое примерно на 4000 см^{-1} ниже триплетного. Обменные взаимодействия АР соседних димеров пренебрежимо малы для **2-K** и существенны ($J \approx -80 \text{ см}^{-1}$) для **2-K*thf**. Расчеты для **2-Na**, предсказали очень слабые обменные взаимодействия ($J \approx 0.1 \text{ см}^{-1}$ ближайших соседей внутри цепи и $J \approx -0.1 \text{ см}^{-1}$ для соседних цепей).

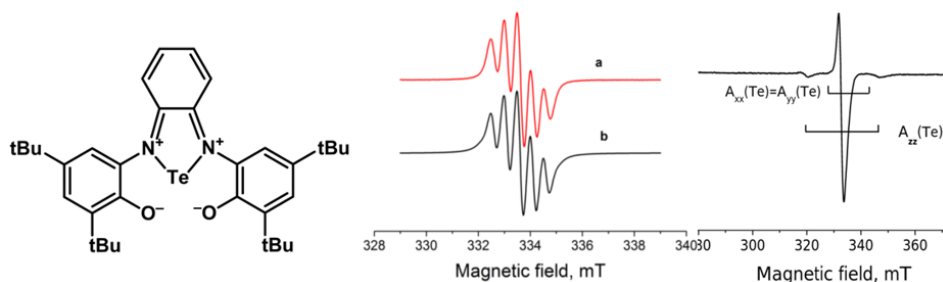


Рисунок 2. Слева – структура молекулы **3**; посередине – ЭПР спектр соли **3**^{•-} в ТГФ при 300К, красная кривая – эксперимент, чёрная – симуляция; справа – ЭПР спектр соли **3**^{•-} в ТГФ при 77 К.

Выделение и регистрация АР теллура диазолов сопряжены с серьёзными трудностями, такими как их разложение [9] или формирование диамагнитных аддуктов из-за сильного межмолекулярного связывания $\text{Te}\dots\text{N}$ [10]. Нашим коллегам из ИНХ СО РАН удалось синтезировать ХАГС **3**, в котором атом теллура экранирован от межмолекулярных взаимодействий. При восстановлении **3** кобальтоценом был получен и выделен первый известный теллур-азотный АР **3**^{•-} в виде соли с катионом кобальтоцения. Электронная структура и природа связи $\text{Te}-\text{O}$ в **3** были детально исследованы методами DFT, а также методами QTAIM и NBO анализа. Из проведенного анализа следует донорно-акцепторная природа $\text{Te}-\text{O}$ связи в **3** [11]. Также была детально изучена электронная структура АР **3**^{•-}, для которого удалось зарегистрировать сигнал ЭПР с расщеплением на ^{125}Te (Рис. 2). Для установления электронной структуры и интерпретации ЭПР спектра проведена серия полноэлектронных релятивистских расчётов, как однокомпонентных, так и двухкомпонентных, в том числе с самосогласованным учетом спин-орбитального взаимодействия. Так как такие расчеты достаточно редки и ранее для теллур-содержащих соединений не проводились, мы протестировали различные подходы на известных теллур-содержащих парамагнитных частицах (известно всего два ЭПР спектра), чтобы выявить методы, дающие наиболее точные результаты. Ими оказались ресурсозатратные двухкомпонентные полноэлектронные релятивистские DFT расчёты, которые предсказали для **3**^{•-} значения $A_{\parallel}(^{125}\text{Te})$ в пределах $-26,9 - -28,9$ мТ при экспериментальном значении $|A_{\parallel}(^{125}\text{Te})|=29,0$ мТ.

Выводы.

1. Для соли **1** проведены расчеты всех значимых обменных взаимодействий и дано количественное объяснение ее АФ свойств ($\theta = -4,8$ К) при $T > 8$ К и слабого ферромагнетизма при $T < 8$ К, связанного с наличием АФ взаимодействия между двумя подсистемами (АР с $S_1=1/2$ и комплексов катиона $\text{Cr}(\text{I})$ с $S_2=1/2$), направления АФ упорядочения которых находятся под небольшим углом друг к другу

2. Проведённые расчёты средства к электрону серии селендиазолов позволили предложить ХАГС, наиболее подходящее для синтеза АР солей. Проведенные расчеты обменных взаимодействий для рентгеновских структур синтезированных солей позволили на молекулярном уровне объяснить различия в их магнитных свойствах и проинтерпретировать зарегистрированные спектры ЭПР. Обнаруженное очень сильное АФ взаимодействие ($J \sim 2000$ cm^{-1}) в димерах АР калиевых солей приводит к их диамагнетизму во всем температурном интервале. Пренебрежимо малое обменное взаимодействие внутри чередующихся цепочек соли **2**-Na приводит к парамагнитному поведению этой соли.

3. Для недавно синтезированного теллурадиазола³ проведены DFT расчеты, результаты которых проанализированы методами QTAИМ и NBO. Этот анализ позволил установить природу связи Те-О и оценить ее энергию. Детально исследована электронная структура AP 3^{•-} и впервые проведён сравнительный анализ различных релятивистских подходов к расчету параметров ЭПР парамагнитных частиц, содержащих тяжелое ядро теллура. Наиболее точный двухкомпонентный релятивистский метод X2C с самосогласованным учетом спин-орбитальной связи позволил количественно объяснить ЭПР спектр соли AP 3^{•-} при 77К.

Благодарности.

Авторы благодарят РФФИ за финансирование в рамках проекта 20-33-90104.

Список литературы:

1. T. Chivers, A Guide to Chalcogen-Nitrogen Chemistry, WorldScientific, London, **2005**.
2. S. M. Winter, S. Hill and R. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3720–3730.
3. R. Sessoli, Toward the Quantum Computer: Magnetic Molecules Back in the Race. *ACS Central Science* **2015**, *1*, 473-474.
4. M. Yamamoto, R. Suizu, S. Dutta, P. Mishra, T. Nakayama, K. Sakamoto, K. Wakabayashi, T. Uchihashi, K. Awaga, Self-assembled honeycomb lattice in the monolayer of cyclic thiazyl diradical BDTDA (=4,4'-bis(1,2,3,5-dithiadiazolyl)) on Cu(111) with a zero-bias tunneling spectra anomaly, *Sci. Rep.*, **2015**, *5*, 18359.
5. N. A. Semenov, N. A. Pushkarevsky, E. A. Suturina, E. A. Chulanova, N. V. Kuratieva, A. S. Bogomyakov, I. G. Irtegora, N. V. Vasilieva, L. S. Konstantinova, N. P. Gritsan, O. A. Rakitin, V. I. Ovcharenko, S. N. Konchenko, A. V. Zibarev, Bis(toluene)chromium(I)[1,2,5]thiadiazolo[3,4-c][1,2,5]thiadiazolidyl and [1,2,5]thiadiazolo[3,4-b]pyrazinidyl: New heterospin ($S_1=S_2=1/2$) radical-ion salts. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 6654-6663.
6. N. A. Pushkarevsky, N. A. Semenov, A. A. Dmitriev, N. V. Kuratieva, A. S. Bogomyakov, I. G. Irtegora, N. V. Vasilieva, B. E. Bode, N. P. Gritsan, L. S. Konstantinova, J. D. Woolins, O. A. Rakitin, S. N. Konchenko, V. I. Ovcharenko, A. V. Zibarev, Synthesis and Properties of the Heterospin ($S_1=S_2=1/2$) Radical-Ion Salt Bis(mesitylene)molybdenum(I)[1,2,5]Thiadiazolo[3,4-c][1,2,5]thiadiazolidyl. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 7007-7013.
7. Y. Shuku, Y. Hirai, N. Semenov, E. Kadilenko, N. P. Gritsan, A. V. Zibarev, O. A. Rakitin, K. Awaga, 3D Molecular Network and Magnetic Ordering, Formed by Multi-Dentate Magnetic Couplers, Bis(benzene)chromium(I) and [1,2,5]Thiadiazolo[3,4-c][1,2,5]thiadiazolidyl, *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 9897–9902.
8. N. A. Semenov, E. A. Radiush, E. A. Chulanova, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, E. M. Kadilenko, I. Yu. Bagryanskaya, I. G. Irtegora, A. S. Bogomyakov, L. A. Shundrin, N. P. Gritsan, A. V. Zibarev, Design, synthesis and isolation of a new 1,2,5-selenadiazolidyl and structural and magnetic characterization of its alkali-metal salts, *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 16331-16337.
9. N. A. Pushkarevsky, E. A. Chulanova, L. A. Shundrin, A. I. Smolentsev, G. E. Salnikov, E. A. Pritchina, A. M. Genaev, I. G. Irtegora, I. Yu. Bagryanskaya, S. N. Konchenko, N. P. Gritsan, J. Beckmann, A. V. Zibarev, Radical Anions, Radical-Anion Salts, and Anionic Complexes of 2,1,3-Benzochalcogenadiazoles, *Chem. – Eur. J.*, **2019**, *25*, 806–816.
10. N. A. Pushkarevsky, A. I. Smolentsev, A. A. Dmitriev, I. Vargas-Baca, N. P. Gritsan, J. Beckmann, A. V. Zibarev, Bis(2,1,3-benzotelluradiazolidyl)2,1,3-benzotelluradiazole: a pair of radical anions coupled by Te···N chalcogen bonding, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1113-1116.
11. P. A. Petrov, E. M. Kadilenko, T. S. Sukhikh, I. V. Eltsov, A. L. Gushchin, V. A. Nadolinny, M. N. Sokolov, N. P. Gritsan. A Sterically Hindered Derivative of 2,1,3-Benzotelluradiazole: A Way to the First Structurally Characterised Monomeric Tellurium–Nitrogen Radical Anion, *Chem. - A Eur. J.* **2020**, *49*, 16916-16927.

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ C–H ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛА

Б. Я. Карлинский, А. Ю. Костюкович, В. П. Анаников

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

E-mail: karbo@ioc.ac.ru

Разработана удобная и доступная каталитическая система, пригодная для получения арилированных аналогов 2,5-диформилфурана – ключевого производного фурановых соединений-платформ. Полученные механистические результаты (кинетические, масс-спектрометрические и ЯМР-исследования; квантово-химические расчёты) позволяют с высокой степенью достоверности отнести каталитический механизм к малоизученной вариации реакции Хека, в которой принципиальную роль играет енолизация интермедиатов, способствующая протеканию реакции.

Ключевые слова: C–H функционализация; арирование; конверсия биомассы; палладиевый катализатор.

В данной работе была подобрана и оптимизирована высокоэффективная каталитическая система, позволяющая функционализировать ароматическое фурановое кольцо 2,5-диформилфурана (ДФФ)[1]. Это важное потенциальное соединение-платформа является одним из ключевых продуктов, получаемых в ходе конверсии растительной биомассы [2]. Несмотря на то, что большинство из ранее описанных методик по C–H функционализации фурановых платформ требуют введения в молекулу дополнительных защитных и направляющих групп [3], усложняя тем самым синтез целевых продуктов, подобранная нами каталитическая система позволяет функционализировать ДФФ напрямую. Было обнаружено, что использование ацетата палладия в сочетании с соединениями меди позволяет вовлекать широкий ряд арилидов в ранее неопisanную реакцию функционализации фуранового кольца с хорошими и умеренными выходами (Схема 1). За счет наличия дополнительных функциональных групп в бензольном кольце (таких как галогениды, карбоксилатные, ацетальные фрагменты) полученные продукты существенно превосходят по синтетическому потенциалу исходную фурановую платформу.

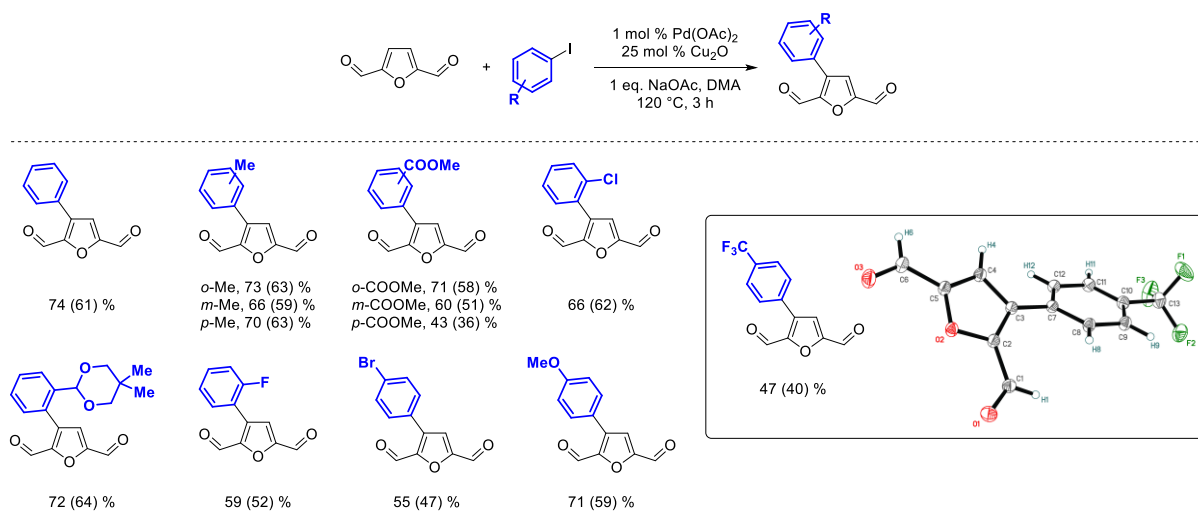


Схема 1. Ряд арилированных продуктов, синтезированных в оптимизированных условиях реакции; кристаллическая структура *p*-(трифторметил)фенилированного продукта.

На примере фенилированного субстрата были успешно проведены окислительно-восстановительные реакции с вовлечением карбонильных групп. Классическая реакция

восстановления боргидридом натрия в метаноле, а также недавно описанная в литературе [4] органокаталитическая этерификация карбонильных групп подтверждают высокий синтетический потенциал полученных соединений и возможность их использования наряду с хорошо изученными фурановыми платформами (Схема 2).

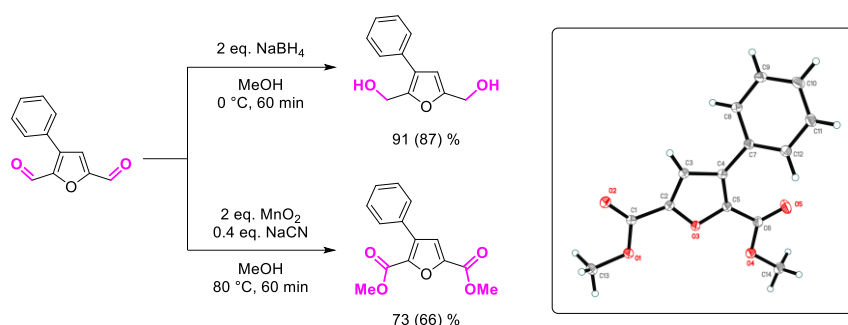


Схема 2. Восстановление и окисление карбонильных групп фенилированного производного ДФФ; кристаллическая структура диметил-3-фенил-2,5-фурандикарбоксилата.

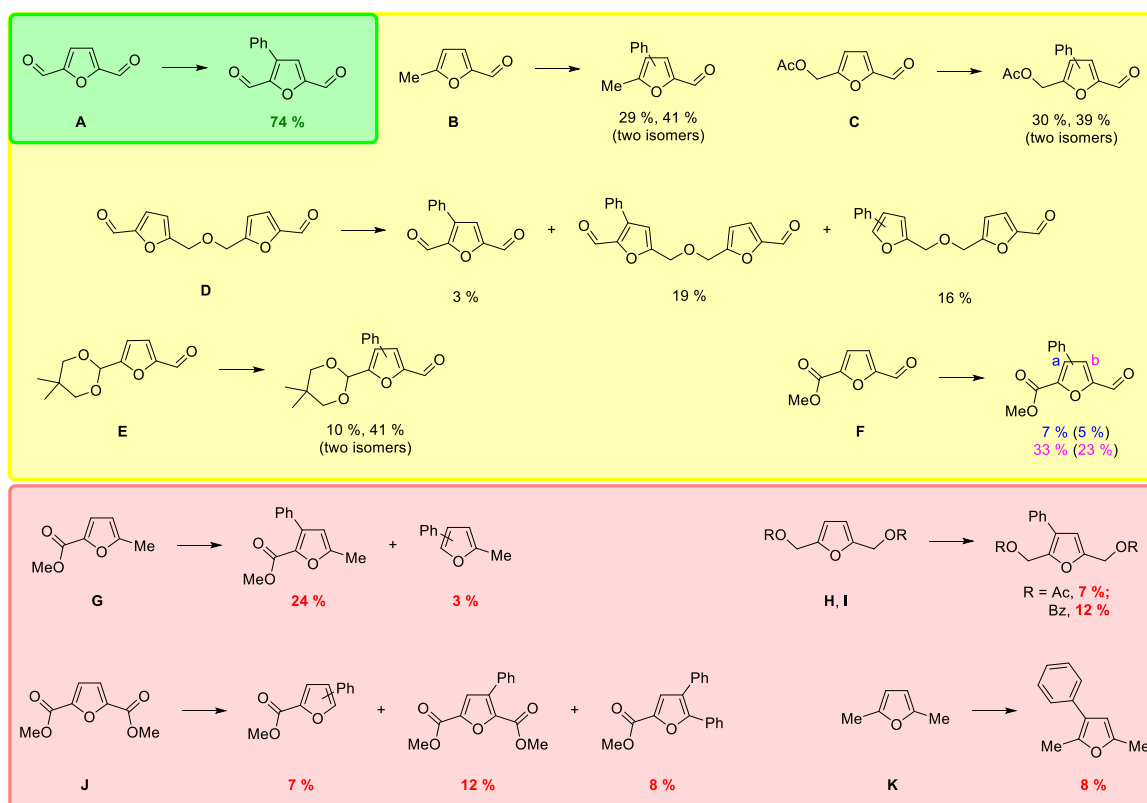


Схема 3. Фенилирование различных 2,5-дизамещенных фуранов в оптимизированных для ДФФ условиях реакции; зеленый, желтый и красный цвет заливки соответствует высокой, средней и низкой степеням конверсии фуранового субстрата и иодбензола.

В дальнейшем были предприняты попытки функционализировать другие фурановые производные, содержащие различные функциональные группы в боковых цепях (Схема 3). Было установлено, что в оптимальных для арилирования ДФФ условиях наибольшую активность проявляют производные, содержащие хотя бы одну карбонильную группу в качестве заместителя (соединения **A-F**). Несмотря на схожесть электронного строения ДФФ и диметилового эфира 2,5-фурандикарбоновой кислоты (соединение **J**), последний оказался практически неактивным в описанных реакционных условиях, образуя лишь незначительные количества целевого фенилированного продукта. Смешанное фурановое производное **F**,

содержащее и карбонильную, и карбоксилатную функциональные группы в качестве заместителей, в условиях реакции образует смесь изомерных фенилированных продуктов с соотношением порядка 5 к 1. Основной компонент данной смеси представляет собой фуран, функционализированный по ближайшему к карбонильной группе положению, что было доказано с использованием двумерных ЯМР экспериментов (HSQC и HMBC), а также селективными NOE экспериментами.

Для объяснения полученных экспериментальных данных был предложен родственный классической реакции Хека механизм, в котором ключевую роль играет енолизация карбонильной группы, предваряющая стадию бета-гидридного элиминирования (Схема 4).

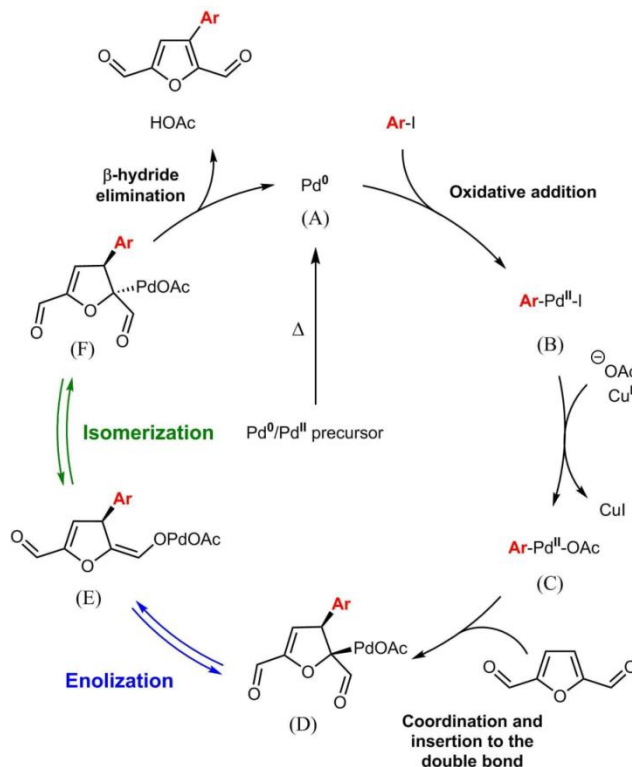


Схема 4. Предполагаемый механизм исследованной реакции арилирования.

Поскольку вращение вокруг связей палладий-углерод в циклических структурах крайне затруднено, продукт внедрения по двойной связи не может легко изомеризоваться в анти-форму для дальнейшего восстановительного элиминирования. В свою очередь, сравнительная легкость енолизации карбонильной группы способствует обратимому образованию плоских енолятных комплексов палладия и их последующей изомеризации в анти-форму, которая в ходе восстановительного элиминирования образует целевой продукт реакции.

Методами квантово-химических расчетов был смоделирован весь путь протекания реакции фенилирования ДФФ и его сложноэфирного аналога (Рисунок 1). Как было показано расчетами, енолизация сложноэфирной группы является термодинамически невыгодным процессом и лимитирует реакцию фенилирования карбоксилатов, что объясняет низкий выход целевого продукта и большое количество побочных соединений, образующихся в ходе декарбоксилирования сложноэфирной группы (см. Схема 3). В случае фенилирования ДФФ лимитирующей стадией является внедрение комплекса палладия по двойной связи алкена; данный термодинамический барьер легко преодолевается в жестких реакционных условиях.

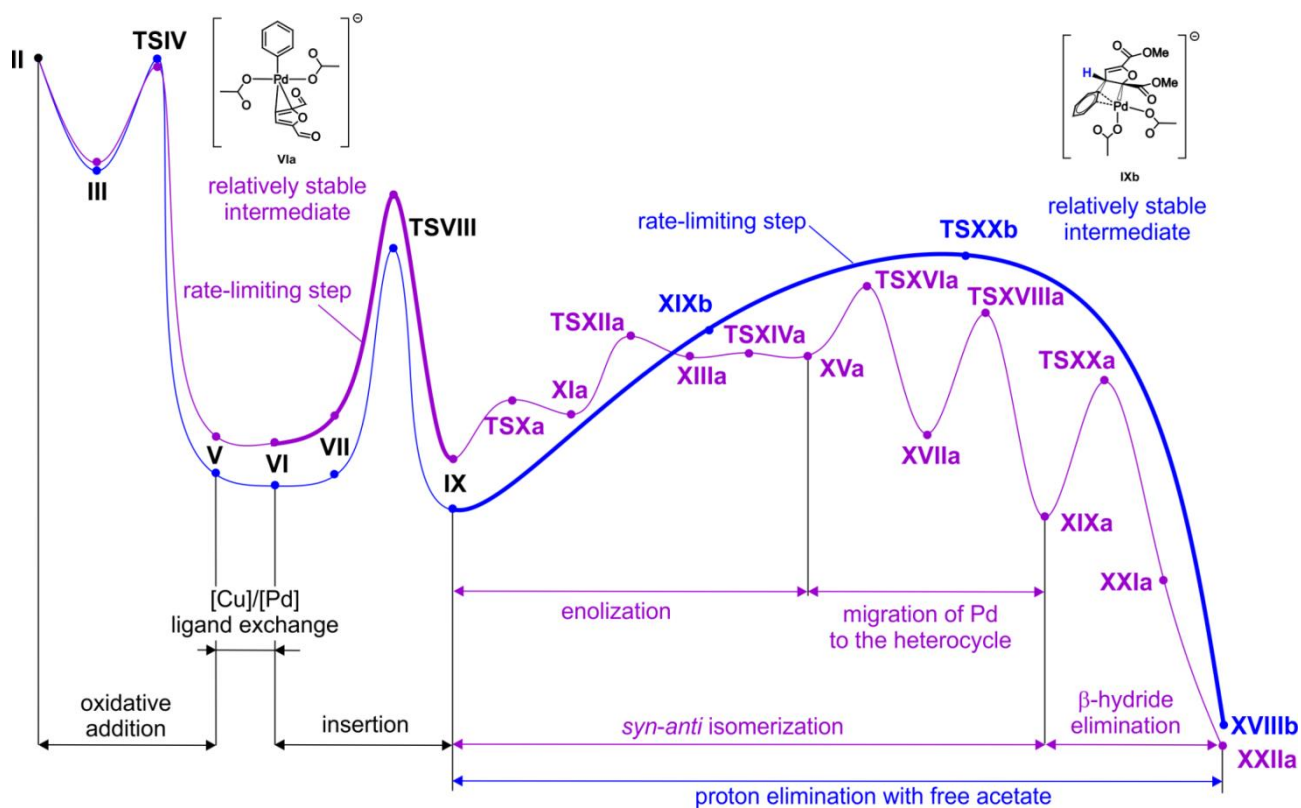


Рисунок 1. Сравнение энергетических профилей реакции арилирования ДФФ (**пурпурный**) и сложноэфирного производного (**синий**).

Таким образом, нами была разработана и оптимизирована удобная и доступная каталитическая система, пригодная для получения арилированных аналогов 2,5-диформилфурана – ключевого производного фурановых соединений-платформ. Разработанная каталитическая система не требует добавления внешних лигандов, использования защитных или направляющих групп, инертной атмосферы. Каталитическая система была подробно изучена современными физико-химическими методами, что позволило достоверно установить механизм протекания катализа. Квантово-химическими расчетами было подтверждено, что енолизация карбонильной группы 2,5-диформилфурана в реакции Хека существенно снижает термодинамический барьер стадии бета-элиминирования, которая зачастую является лимитирующей при функционализации ароматических гетероциклов. Таким образом, полученные в изученной каталитической системе результаты подчеркивают принципиальную важность карбонильной группы для эффективного протекания реакции арилирования фурановых гетероциклов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90162

Список литературы

1. B. Y. Karlinskii, A. Y. Kostyukovich, F. A. Kucherov, K. I. Galkin, K. S. Kozlov, V. P. Ananikov, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11466.
2. A. Takagaki, M. Takahashi, S. Nishimura, K. Ebitani, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1562.
3. B. Y. Karlinskii, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 558.
4. K. S. Kozlov, L. V. Romashov, V. P. Ananikov, *Green Chem.* **2019**, *21*, 3464.

НОВЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ АДДИТИВНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НОРБОРНЕНА

Г. О. Карпов¹, М. В. Бермешев¹

¹Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева РАН, Москва

E-mail: karpov@ips.ac.ru

Аннотация работы: Разработаны новые каталитические системы аддитивной полимеризации норборнена, не требующие металлоорганических активаторов. Впервые показана возможность полимеризации норборнена в присутствии соединений палладия и доступных органических сокатализаторов – арилгалогенидов, солей арендиазония.

Ключевые слова: норборнен; аддитивная полимеризация; реакция Кателлани; Pd-катализаторы.

Полимеры на основе соединений норборненового ряда являются перспективными соединениями с точки зрения направленного дизайна материалов с заданными характеристиками. С одной стороны, синтез мономеров норборненового ряда основан на использовании доступных полупродуктов нефтехимии. Богатая химия превращений циклоалкенов позволяет синтезировать серии замещенных норборненов с закономерно изменяемой структурой[1]. Благодаря тому, что заместители в структуре мономеров норборненового ряда удалены от двойной связи, такие мономеры проявляют высокую активность в полимеризации. Это открывает возможности для изучения важнейших взаимосвязей между структурой мономерного звена и свойствами материалов на основе соответствующих полинорборненов. В частности, было детально изучено влияние различных кремнийорганических заместителей на газотранспортные характеристики материалов[2].

Другой важной особенностью норборнена и его производных является их способность вступать в полимеризацию по различным схемам. Полимеризация по механизму метатезиса с раскрытием цикла приводит к образованию полимеров с гибкой основной цепью[3]. Детальное исследование механизма реакции и разработка активных катализаторов метатезисной полимеризации позволили вовлечь в полимеризацию даже наименее активные мономеры, содержащие электронноакцепторные заместители в боковой цепи и исследовать свойства полученных полимеров [4]. Полимеризация по аддитивной схеме позволяет сохранять бициклическую структуру основной цепи, что приводит к более высоким температурами стеклования, а также более высокой термической и химической стабильности аддитивных полинорборненов по сравнению с метатезисными изомерами[5]. Однако разработка доступных высокоактивных каталитических систем для аддитивной полимеризации производных норборнена до сих пор является актуальной задачей.

Наиболее востребованные сегодня каталитические системы для аддитивной полимеризации основаны на использовании металл-содержащих прекатализаторов (Pd-, Ni-), активированных с помощью металл- и элементоорганических сокатализаторов (B-, Al- органические соединения)[7,8]. Несмотря на высокую активность таких каталитических систем, этот подход обладает рядом недостатков. Элементоорганические сокатализаторы, как правило, чувствительны к кислороду и влаге воздуха, что усложняет процесс производства. Другим ограничением этого подхода является высокая стоимость элементоорганических соединений. Кроме того, их использование увеличивает содержание остатков катализатора в получаемом полимере, что может приводить к ухудшению

некоторых эксплуатационных свойств и ограничивать область применения синтезируемых полимеров, например, в оптоэлектронике. Поэтому в данной работе мы предлагаем новый подход к активации Pd-прекатализаторов, основанный на использовании доступных органических реагентов.

Ранее было показано, что ключевой стадией процесса активации прекатализатора в аддитивной полимеризации является образование связи Pd-C[8]. Это условие реализуется не только в присутствии металлоорганических реагентов, но также и при действии различных органических соединений в ходе реакций кросс-сочетания [9]. Более того, было показано, что норборнен способен внедряться по образовавшейся реакции Pd-C в ходе реакции Кателлани в присутствии ряда органических субстратов[10]. Поэтому данный подход представляется перспективным и доступным решением для получения полинорборненов.

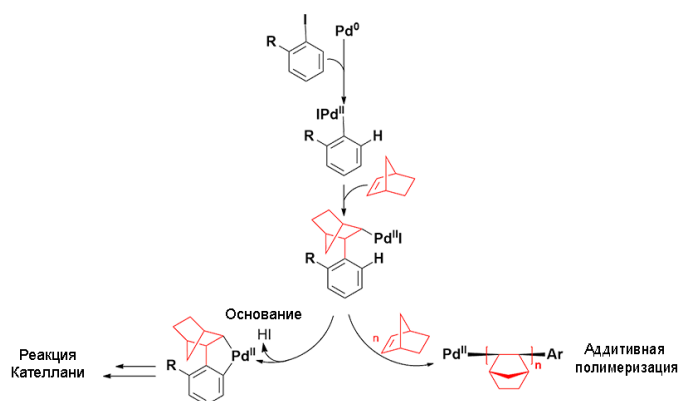


Рис.1. Начальные стадии реакции Кателлани аддитивной полимеризации норборнена в присутствии замещенного йодбензола.

Мы изучили активацию соединений Pd в аддитивной полимеризации норборнена в присутствии серии органических соединений. Для исследования были выбраны распространенные субстраты реакций кросс-сочетания - замещенные арилгалогениды, хлорангидриды карбоновых кислот, аллилформиат, соли арендиазония, арилтрифлаты. В качестве прекатализаторов были использованы коммерчески доступные соединения Pd(0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) и Pd(2+) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2).

Несмотря на то, что выбранные органические сокатализаторы способны образовывать связь Pd-C в ходе окислительного присоединения, реализация этого условия оказалась недостаточной для продуктивного инициирования полимеризации. В частности, инициирование полимеризации затруднено в присутствии арилхлоридов и арилбромидов в качестве сокатализаторов. В то же время использование йодбензола позволило впервые получить аддитивный полинорборнен в присутствии соединений Pd без активации металлоорганическими реагентами.[11]

Дальнейшее изучение полимеризации норборнена в присутствии новых каталитических систем позволило установить ряд факторов, влияющих на каталитическую активность. Заметный рост активности наблюдался при использовании Ag-X сокатализаторов, содержащих электроноакцепторные заместители. Дальнейшего роста активности удалось добиться при переходе от производных йодбензола к замещенным солям арендиазония. Новый тип каталитических систем позволил провести аддитивную полимеризацию

норборнена при низких соотношениях мономер/катализатор с образованием растворимых высокомолекулярных продуктов.

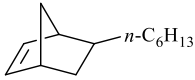
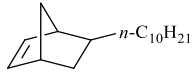
Новый подход к активации соединений Pd является универсальным. Органические сокатализаторы являются эффективными сокатализаторами не только для соединений Pd(0), но и для распространенных комплексов Pd(2+) (Таблица 1).

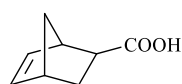
Таблица 1. Полимеризация норборнена в присутствии различных соединений Pd, активированных органическими реагентами.

Прекатализатор	Сокатализатор	Выход, %	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n^b
Pd(dba) ₂	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	96	5.7	1.7
	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	99	83	1.6
Pd ₂ (dba) ₃	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	96	5.9	1.7
	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	99	109	1.8
Pd(PPh ₃) ₄	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	7	0.6	1.1
	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	следы	90	1.9
Pd(OAc) ₂	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	97	4.8	1.9
	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	79	-	-
PdCl ₂	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ I	20	1.1	1.3
	<i>n</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ ⁺ BF ₄ ⁻	следы	-	-

Новый тип каталитических систем способен вести полимеризацию не только незамещенного норборнена, но и его производных с объемными углеводородными заместителями и других циклических углеводородов (Таблица 2). При этом, в отличие от систем на основе металлоорганических сокатализаторов, изученные каталитические системы активны не только в инертной атмосфере, но и на воздухе, что существенно облегчает процесс получения полимеров на основе норборнена и его производных.

Таблица 2. Аддитивная полимеризация производных норборнена в присутствии Pd(dba)₂/*n*-NO₂C₆H₄N₂⁺BF₄⁻.

Мономер	Среда	Выход, %	$M_w \times 10^{-3}$	M_w/M_n
 <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Аргон	96	47	2.0
	Воздух	95	42	2.1
 <i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	Аргон	80	44	2.2
	Воздух	95	-	-
	Воздух	95	-	-



Аргон	55	-	-
Воздух	53	-	-

Для изучения механизма аддитивной полимеризации в присутствии нового типа каталитических систем был синтезирован новый комплекс Pd, который образуется в ходе окислительного присоединения $n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{I}$ к $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$. Соответствующий комплекс был охарактеризован методами ^1H , ^{31}P ЯМР-спектроскопии, а также методом РСА (Рисунок 2). Интересно, что аддитивная полимеризация норборнена в присутствии полученного комплекса не протекает. Это является свидетельством того, что для продуктивной активации соединений Pd(0) требуется избыток сокатализатора.

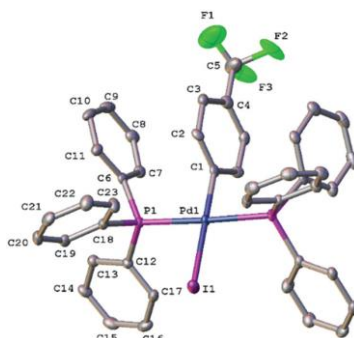


Рисунок 2. Молекулярная структура $(n\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{I}$ по данным РСА. Тепловые эллипсоиды изображены с вероятностью 50%. Атомы водорода не отображены для ясности изображения.

Авторы выражают благодарность Мельниковой Е.К. и к.х.н., с.н.с. Нелюбиной Ю.В. (ИНЭОС РАН) за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ №. МД-1818.2020.3.

Список литературы

- [1] V.R. Flid, M.L. Gringolts, R.S. Shamsiev, and E.S. Finkelshtein, *Russ. Chem. Rev.* **87**, 1169 (2018).
- [2] D.A. Alentiev, E.S. Egorova, M.V. Bermeshev, L.V. Starannikova, M.A. Topchiy, A.F. Asachenko, P.S. Griбанov, M.S. Nechaev, Y.P. Yampolskii, and E.S. Finkelshtein, *J. Mater. Chem. A* **6**, 19393 (2018).
- [3] R.H. Grubbs and T.M. Trnka, *Ruthenium Org. Synth.* 153 (2005).
- [4] G.O. Karpov, M. V. Bermeshev, I.L. Borisov, S.R. Sterlin, A.A. Tyutyunov, N.P. Yevlampieva, B.A. Bulgakov, V. V. Volkov, and E.S. Finkelshtein, *Polymer (Guildf)*. **153**, 626 (2018).
- [5] M. V. Bermeshev and P.P. Chapala, *Prog. Polym. Sci.* **84**, 1 (2018).
- [6] D.G. Kim, A. Bell, and R.A. Register, *ACS Macro Lett.* **4**, 327 (2015).
- [7] B.L. Goodall, 159 (2009).
- [8] E. V. Bermesheva, A.I. Wozniak, F.A. Andreyanov, G.O. Karpov, M.S. Nechaev, A.F. Asachenko, M.A. Topchiy, E.K. Melnikova, Y. V. Nelyubina, P.S. Griбанov, and M. V. Bermeshev, *ACS Catal.* **10**, 1663 (2020).
- [9] A.S. Galushko, D.O. Prima, J. V. Burykina, and V.P. Ananikov, *Inorg. Chem. Front.* (2021).
- [10] D.I. Chai, P. Thansandote, and M. Lautens, *Chem. - A Eur. J.* **17**, 8175 (2011).
- [11] G.O. Karpov, I.L. Borisov, A. V. Volkov, E.S. Finkelshtein, and M. V. Bermeshev, *Polymers (Basel)*. **12**, (2020).

БИЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) С ДИАМИНОКАРБЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

М. В. Кашина, М. А. Кинжалов

Санкт-Петербургский государственный университет

E-mail: st040562@student.spbu.ru

Взаимодействие бисизоцианидов Pt(II) $[PtCl_2CNAr_2]$ ($Ar = Xyl, Mes, 2,6-Me-4-Br-C_6H_2$) с α -аминоазагетероциклами приводит как к биядерным, так и к моноядерным диаминокарбеновым комплексам. В спектрах поглощения полученных биядерных соединений наиболее длинноволновая полоса наблюдается в диапазоне 330–550 нм УФ и видимого света, при этом ее положение зависит от типа азагетероциклического фрагмента. Замещение хлоридных лигандов в составе биядерных комплексов Pt(II) на тиоцианат-анионы приводит к продуктам с N,N- и S,N-типом координации тиоцианатов к обоим металлам. Кристаллическая структура комплексов с N,N-координированными тиоцианатами определяется межмолекулярными взаимодействиями с π -системой азагетероциклического фрагмента, тогда как в структуре комплексов с S,N-координированными тиоцианатами образуются межмолекулярные контакты $S \cdots Pt$.

Ключевые слова: ациклические диаминокарбены, платина(II), изоцианидные лиганды, металлопромотируемое присоединение

Комплексы переходных металлов с ациклическими диаминокарбеновыми лигандами зарекомендовали себя как одни из наиболее высокоэффективных и перспективных катализаторов в органической химии [1]. Ранее выявлена принципиальная возможность использования катализаторов на основе ациклических диаминокарбеновых комплексов в фотокаталитических процессах [2]. Установлено, что биядерный комплекс, полученный металлопромотируемым сочетанием 2-аминопиридина и изоцианидных лигандов в координационной сфере Pt(II), катализирует реакции гидросилилирования терминальных и интернальных алкинов при облучении синим светом. Учитывая высокую перспективность подобных соединений для разработки эффективных каталитических и фотокаталитических систем, целью нашей работы стало изучение присоединения α -аминоазагетероциклов различного строения к *cis*-бисизоцианидным комплексам Pt(II) и выявление зависимости светоабсорбционных свойств биядерных диаминокарбеновых комплексов от изменения их молекулярной структуры на нескольких уровнях: (1) расширение общей π -системы комплексов и варьирование ее состава, (2) наращивание сопряженной структуры за счет замещения анионных лигандов, (3) изменение типов межмолекулярных контактов за счет образования невалентных взаимодействий. Ранее, наши исследования изоцианидных комплексов Pt(II) уже продемонстрировали, что варьированием заместителей в их составе можно управлять не только супрамолекулярной структурой в твердой фазе, но и такими физико-химическими свойствами как растворимость [3].

В работе изучено взаимодействие серии бис(изоцианидных) платиновых комплексов $[PtCl_2CNAr_2]$ ($Ar = Xyl$ **1a**, **1b**, **1c**) и ряда аминоазагетероциклов **2–7**. Установлено, что реакция приводит к биядерным диаминокарбеновым комплексам Pt(II) независимо от структуры нуклеофила и изоцианида (Схема 1, Путь А). Первым этапом взаимодействия является образование катионного или нейтрального S,N-хелатного моноядерного интермедиата (Схема 1, Путь В, С). В случае **9a**·HCl и **10c** удалось выделить и полностью охарактеризовать моноядерные продукты двух типов. Дальнейшее депротонирование моноядерного комплекса и присоединение второй молекулы

изоцианидного субстрата приводит к образованию биядерного соединения (Схема 1, Путь D). При этом возможна атака $C\equiv N$ фрагмента как экзо-, так и эндоциклическим атомом азота (Схема 1, Путь E). Присоединению последнего способствует удаление продукта из реакционной смеси вследствие малой растворимости. Таким образом, возможно получение аминокарбеновых комплексов четырех типов (Схема 1).

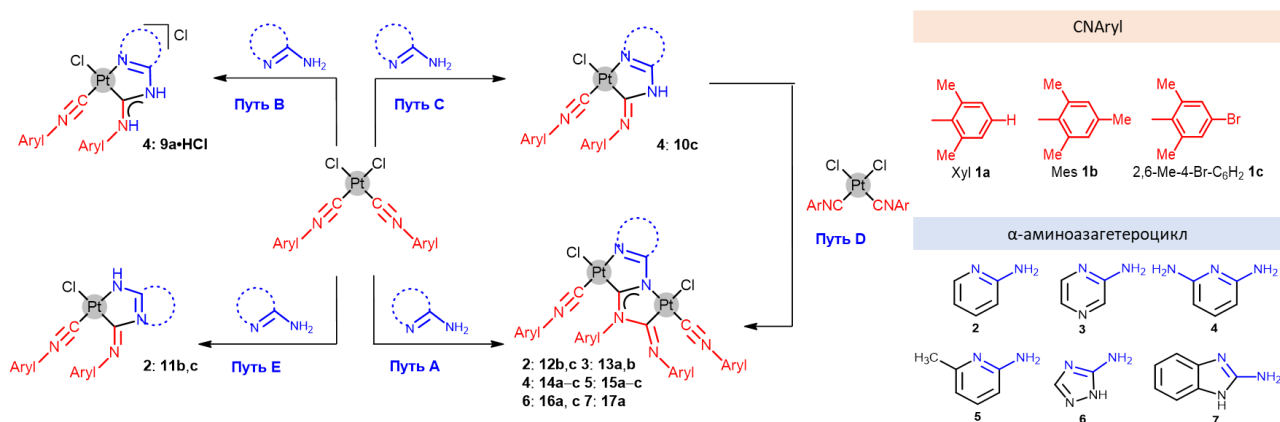


Схема 1. Синтетическая схема получения ациклических диаминокарбеновых комплексов и биядерных комплексов, содержащих *C,N*-хелатные аминокарбеновые лиганды.

Все соединения синтезированы с хорошими препаративными выходами (72–94 %) и охарактеризованы с помощью набора физико-химических методов анализа: ИК спектроскопия, МС, ЭА (С,Н,Н), 1D спектроскопия ЯМР 1H , $^{13}C\{^1H\}$, $^{195}Pt\{^1H\}$ и 2D спектроскопия $^1H, ^{13}C$ -HSQC, $^1H, ^{13}C$ -HMBC. Строение комплексов **9a·HCl**, **10c**, **11b,c**, **12b,c**, **13a,b**, **14a**, **16a,c** также подтверждено методом РСА (Рисунок 1).

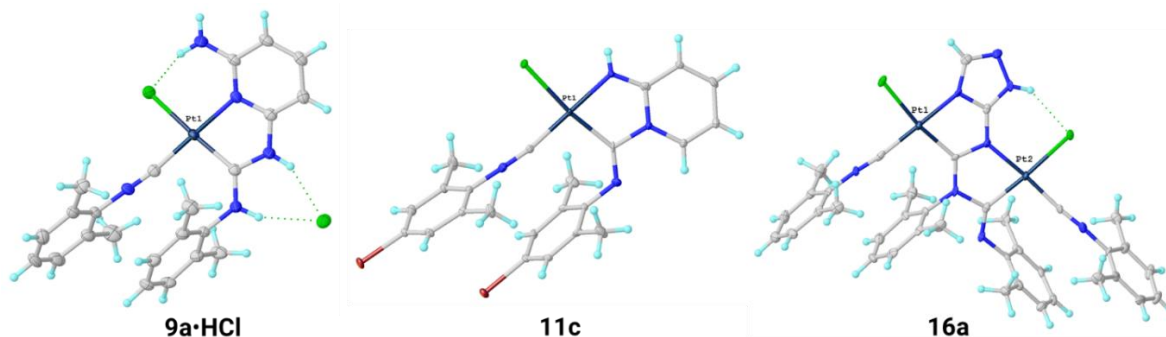


Рисунок 1. Кристаллографические структуры комплексов **9a·HCl**, **11c**, **16a**.

Исследование фотофизических свойств полученных биядерных комплексов показало, что длинноволновая полоса поглощения находится в диапазоне 330–550 нм. При этом максимум сдвигается bathochromно ряду от 3-амино-1,2,4-триазола до 2,6-диаминопиридина (Рисунок 2). Тип арильных заместителей при CN группах же влияет на величину коэффициента экстинкции.

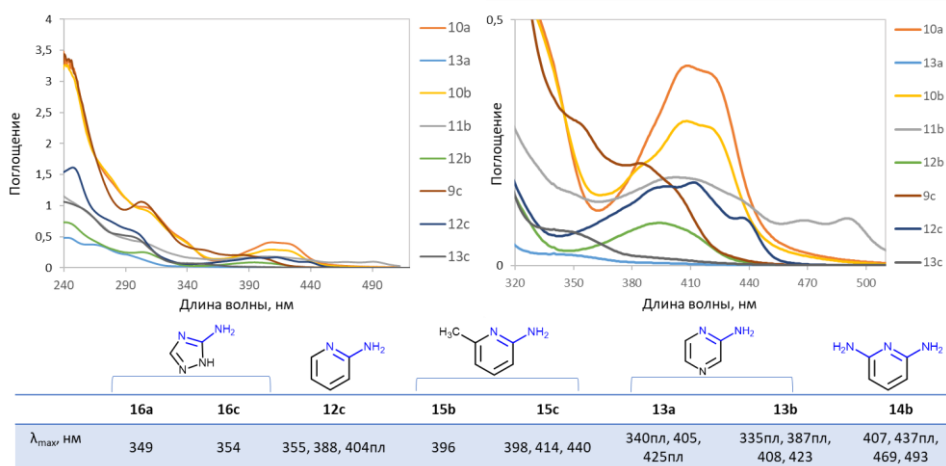


Рисунок 2. Спектры поглощения растворов биядерных диаминокарбеновых комплексов Pt(II) и значения максимумов. Растворитель – CH_2Cl_2 , $C = 1 \cdot 10^{-5}$ М.

Следующим этапом произведена замена хлориднолиганда на тиоцианат-анион. Выбор тиоцианата обусловлен дополнением ненасыщенной системы комплекса благодаря поляризуемому фрагменту $\pi(\text{N}=\text{C}=\text{S})$ и линейной геометрии. Важной особенностью тиоцианат-иона также является его способность проявлять различные типы координации. Реакция лигандного метатезиса между биядерными комплексами **12a,b, 13a,b** и $(\text{NH}_4)\text{SCN}$ протекает с хорошими выходами (68–80 %) в смеси ацетон/ CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Взаимодействие приводит к двум видам продуктов: комплексы с *N,N*-типом координации (**18a,b, 19b**) и *S,N*-типом (**19a**) (Схема 2). Соединения получают в виде мелкокристаллического осадка, не растворимого в воде и органических растворителях. Из-за низкой растворимости строение тиоцианатных комплексов установлено с помощью ИК спектроскопии, МС высокого разрешения, ЭА (C,H,N,S) и твердотельной спектроскопии ЯМР ^{13}C .

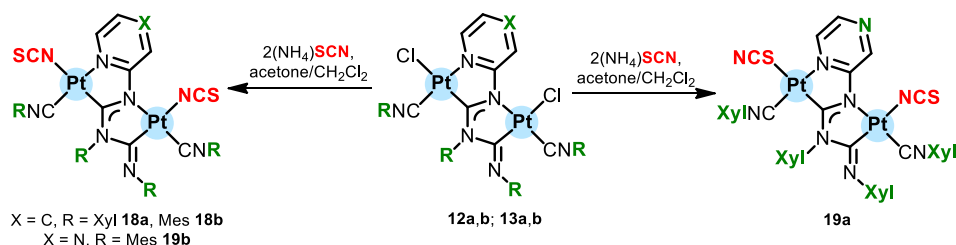


Схема 2. Образование двух типов продуктов биядерных диаминокарбеновых комплексов Pt(II) с *N,N*- и *S,N*-координацией тиоцианат-аниона.

Кристаллическая структура комплексов **18b, 19a,b** исследована методом РСА. Выявлено, что в комплексах с *N,N*-типом соединения **18a,b, 19b** изотиоцианатные лиганды демонстрируют различные геометрические параметры координации: так один из изотиоцианатов линейно координирован к платиновому металлоцентру ($\angle \text{Pt1-N8-C45} = 175.6(3)^\circ$), тогда как второй под углом $\angle \text{Pt2-N9-C46} = 147.0(4)^\circ$ (Рисунок 3). Расширенная сопряженная система в структуре диизотиоцианатов участвует в двух типах слабых контактов, определяя тем самым супрамолекулярную организацию данных биядерных комплексов. Расстояние между атомами $\text{C5} \cdots \text{Pt1}$ и $\text{C2} \cdots \text{C45}$ меньше или близкое к сумме их вандерваальсовых радиусов, что предполагает наличие нековалентного взаимодействия за гетероциклического фрагмента с платиновыми металлоцентрами, а также изотиоцианатной π -системой.

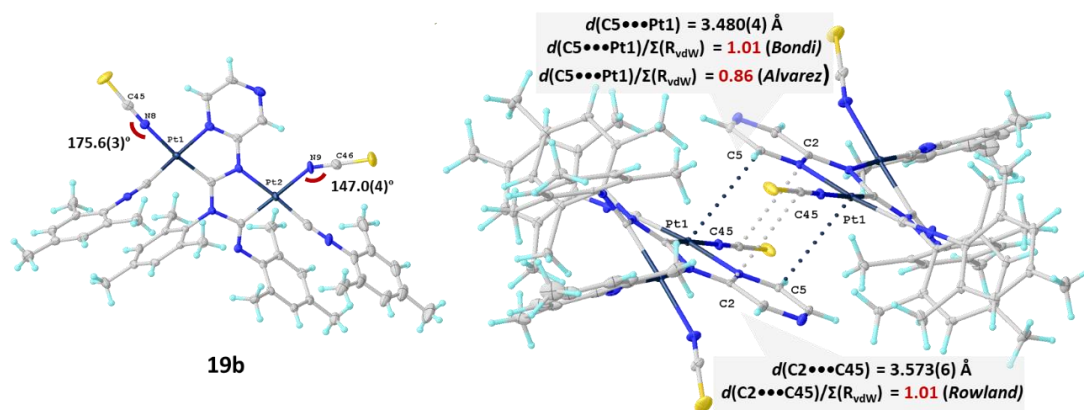


Рисунок 3. Результат РСА для комплекса **19b** (слева) и межмолекулярные взаимодействия с участием π-систем в его кристаллической структуре (справа).

В случае комплекса **19a** с *S,N*-координированным тиоцианатом кристаллическая структура определяется другим набором коротких контактов. В частности, расстояние Pt1...S2 меньше суммы ван-дер-Ваальсовых радиусов и угол $\angle C42-S2...Pt1 = 172.13(16)^\circ$ указывает на наличие взаимодействия S2...Pt1 ($d(S2...Pt1) = 3.51500(15) \text{ \AA}$, $d/R_{vdw}(\text{Bondi}) = 0.99^{[4]}$) (**Рисунок 4**). Далее в нашей работе планируется исследование фотопоглощательных свойств тиоцианатных продуктов и исследование всех полученных нами биядерных комплексов в качестве фотокатализаторов.

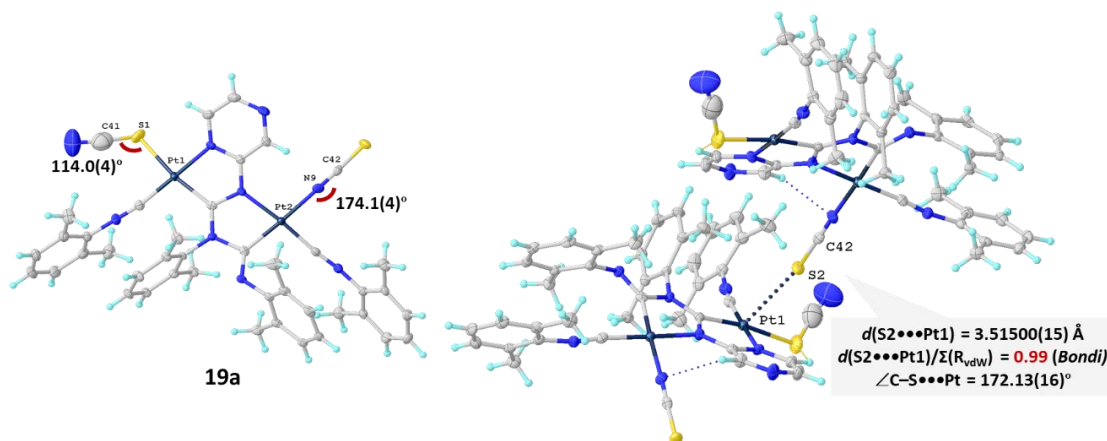


Рисунок 4. Результат РСА для комплекса **19a** (слева) и межмолекулярные взаимодействия с участием контактов S2...Pt1 (справа) в его кристаллической структуре.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (19-13-00013). Исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Рентгенодифракционные методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества».

Список литературы:

- [1] a) M. A. Kinzhalov, K. V. Luzyanin, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213014; b) V. P. Boyarskiy, et al., *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 2029-2056; c) L. M. Slaughter, *ACS Catal.* **2012**, 2, 1802-1816.
- [2] J. C. Gee et al., *Chem. Comm.* **2018**, 54, 9450-9453.
- [3] a) M. V. Kashina, M. A. Kinzhalov, et al., *Chem.: Asian J.* **2019**, 14, 3915-3920; b) M. A. Kinzhalov, M. V. Kashina, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12785-12789.
- [4] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441-451.
- [5] S. Alvarez, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 8617-8617.
- [6] R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7384-7391.

СИНТЕЗ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФУРОКСАНА

А.А.Ларин¹, А.В.Шаферов¹, Л.Л. Ферштат¹, Н.В. Муравьев², Н.Н.Махова¹

¹ ФГБУН Институт Органической Химии им. Зелинского РАН

² ФГБУН ФИЦ Институт Химической Физики им. Семенова РАН

E-mail: roby3@mail.ru

Аннотация работы. Разработаны эффективные методы получения высокоэнергетических систем, содержащих наряду с фуроксановым циклом, энергоемкие 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-триазольный, тетразольный и дополнительный фуроксановый фрагменты в комбинации с эксплозифорными группировками (NO₂, N₃, N=N). Изучены детонационные характеристики синтезированных соединений и выявлены наиболее эффективные структуры для их возможного применения в качестве новых перспективных энергоемких материалов.

Ключевые слова: Фуроксаны; азотсодержащие гетероциклы; энергоемкие материалы; высокоэнтальпийные соединения.

Введение

Азот-кислородные гетероциклические системы являются чрезвычайно важными молекулярными структурами, которые находят применение в фармакологии и материаловедении. К числу таких систем относятся производные фуроксана (1,2,5-оксадиазол-2-оксида). Фуроксаны обладают уникальным комплексом свойств и могут применяться в развитии технологий двойного назначения. С одной стороны, они являются привлекательными объектами для построения высокоэнергетических соединений благодаря положительной энтальпии образования и присутствию в молекуле двух активных атомов кислорода [1], а с другой стороны, они являются экзогенными донорами оксида азота – универсального регулятора клеточного метаболизма, и в комбинации с другими фармакофорными гетероциклами проявляют широкий спектр фармакологической активности [2-4]. Настоящая работа посвящена синтезу и исследованию физико-химических и прикладных свойств новых типов энергоемких производных фуроксана: энергоемких солей тетразолилфуроксанов, бифуроксанильных систем, азобис(фуроксанилазолов) и родственных им систем.



Рис.1 Области применения производных фуроксана.

Обсуждение результатов

Для получения энергоемких солей тетразолилфуроксанов в качестве исходных соединений были выбраны тетразолилфуроксаны, содержащие дополнительные эксплозофорные группировки – азидную и азогруппы. Для получения искомым солей был использован двухступенчатый метатезис катионов из доступных аммониевых солей тетразолилфуроксанов: вначале катион аммония обменивали на катион серебра, а затем серебряные соли вводили в реакцию с гидрохлоридами соответствующих оснований и получали целевые соли с высокоазотными катионами **3-8** (Схема 1).

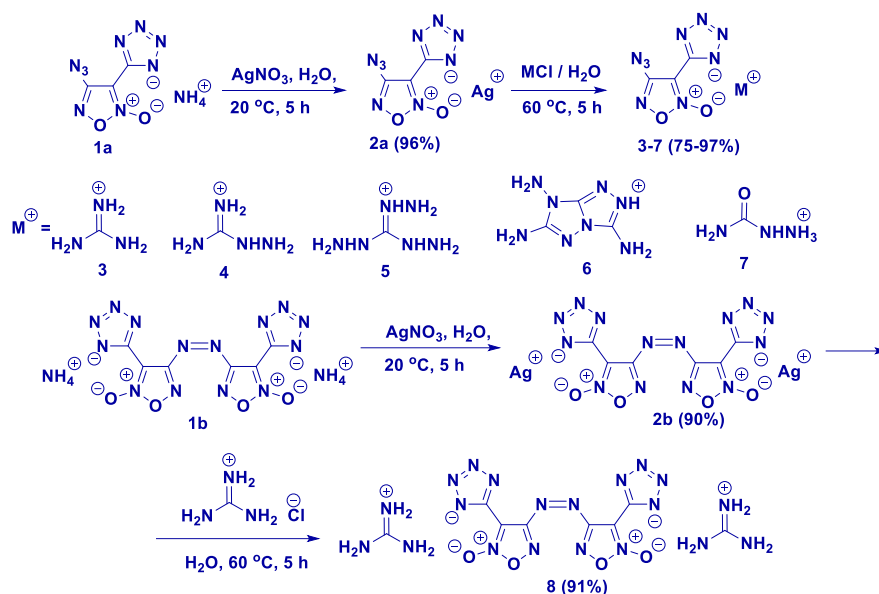
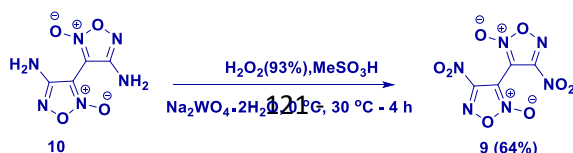


Схема 1. Синтез солей тетразолилфуроксанов с высокоазотными анионами.

Следующим этапом работы являлась разработка методов получения энергоемких бифуроксанильных структур, содержащих либо нитрогруппы у обоих фуроксанильных фрагментов, либо азидную и нитрогруппы у разных фуроксановых циклов. Для синтеза 4,4'-динитро-3,3'-бифуроксана **9** был выбран подход, основанный на окислении доступного диамина **10**. Из-за сильного электроноакцепторного влияния бифуроксанильной системы окислить аминогруппы до нитрогрупп удалось с использованием 93%-ной H_2O_2 в среде метансульфоновой кислоты в присутствии 2-х эквивалентов вольфрамата натрия. В этих условиях искомым продукт **10** был получен с выходом 64%.

Для синтеза одного из изомерных азидонитробифуроксанилов **11a** применялся каскадный процесс, основанный на ацилировании натриевой соли динитрометана хлороксиминофуроксаном **12** с последующим одnoreакторным нитрозированием продукта ацилирования и внутримолекулярной циклизацией образующегося интермедиата [5]. Хлороксиминофуроксан **12** получали нитрозированием амидоксима **13** в среде соляной кислоты. Целевой азидонитробифуроксан с 3-нитрофуроксанильным фрагментом **11a** был получен в этих условиях с хорошим выходом. Региоизомер **11b** с 4-нитрофуроксанильным фрагментом был получен изомеризацией **11a** при кипячении в азеотропной смеси CCl_4 : MeNO_2 (71.3 °C) (Схема 2).



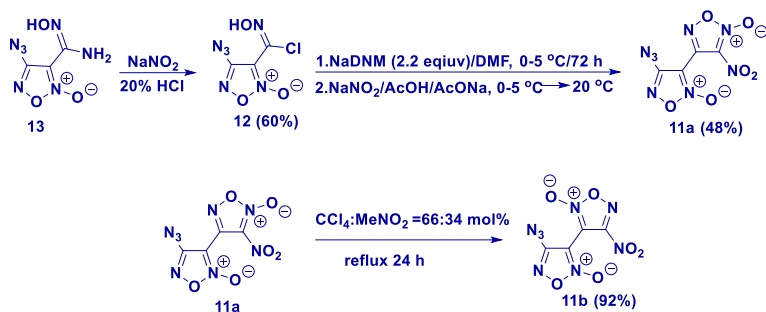


Схема 2. Синтез бисфуроксанильных структур **9**, **11a**, **11b**.

Целевые тетрациклические системы **14-17**, содержащие связанные азогруппами фуроксанилазолы и дополнительно обогащенные энергоемкими группами (NO_2 , N_3 , CN), были синтезированы окислительной конденсацией соответствующих аминопроизводных **18-21** действием KMnO_4 в смеси соляной кислоты и ацетонитрила (Схема 3). Следует отметить, что аминотетарены **18-21** легко синтезируются на основе стандартных трансформаций соответствующих функциональных производных фуроксана **22-28**.

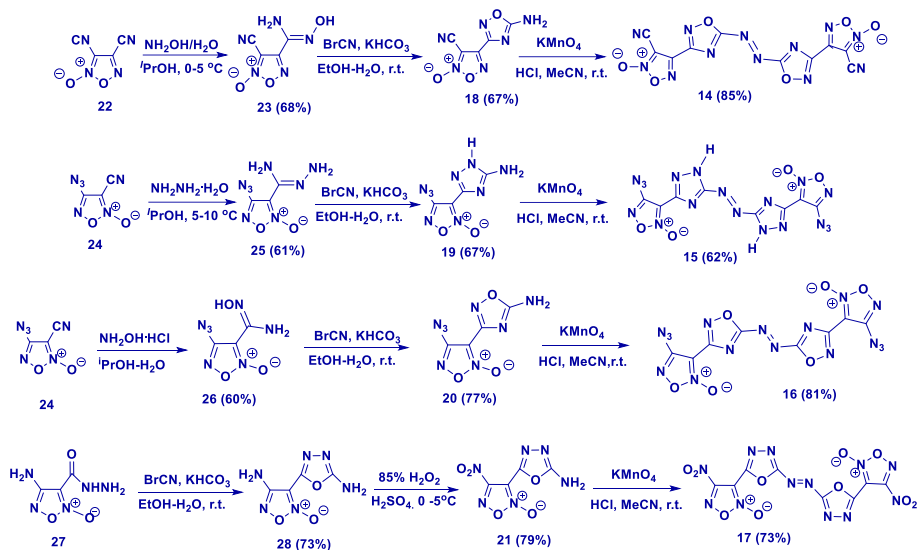


Схема 3. Синтез азобис(фуроксанилазолов) **14-17**.

Для всех синтезированных соединений были проведена оценка физико-химических и специальных свойств (плотность, термическая стабильность, чувствительность к механическим воздействиям) и рассчитаны энтальпия образования, кислородный баланс и детонационные параметры (скорость и давление детонации).

Среди синтезированных соединений наиболее эффективной структурой оказался 4,4'-динитро-3,3'-бифуроксан **9**. Это высокоэнтальпийное соединение с нулевым кислородным балансом, которое по своим детонационным характеристикам (скорость детонации 9.75 км/с) близко к самому эффективному из известных энергоемких структур – CL-20 (скорость детонации 9.77 км/с). Несмотря на то, что энергетические характеристики азидонитробифуроксанов **11a,b** несколько ниже (скорости детонации 8.95-9.28 км/с), эти

соединения можно рассматривать в качестве легкоплавких компонентов энергоемких составов.

Азосоединения **14-17** обладают сопоставимыми энергетическими характеристиками, что и бифуроксаны, а также проявляют аналогичную чувствительность к удару и трению. Однако азосоединения **14** и **15** сравнительно нечувствительны к трению, что позволяет рекомендовать их в качестве перспективных бризантных взрывчатых веществ.

Исследования чувствительности к механическим воздействиям для солей тетразолилфуроксанов **3-8** показывают, что аммониевые соли более чувствительны, чем гуанидиниевые, как к удару, так и к трению. Соли аммония **1a,b** обладают чувствительностью к удару на уровне инициирующих взрывчатых веществ, в то время как их чувствительность к трению находится на уровне гексогена. Соли гуанидиния **3,8** гораздо менее чувствительны, поэтому их можно рассматривать в качестве экологически безопасной альтернативы тротилу.

Выводы

Разработан способ получения энергоемких солей азидо- и азотетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами **3-8**, основанный на двух последовательных реакциях метатезиса катионов.

Разработан эффективный способ получения одного из самых мощных, высокоплотных безводородных взрывчатых веществ с нулевым кислородным балансом - 4,4'-динитро-3,3'-бифуроксана **9**, а также двух изомерных высокоэнергетических азидобифуроксанов **11a,b**.

Разработан простой, эффективный и общий метод синтеза серии новых высокоэнергетических гетероциклических ансамблей на основе азобис(фуроксанилазолов) **14-17**, содержащих обогащенный энергоемкими группами (NO₂, N₃, CN) фуроксанный цикл, связанный С-С связями с высокоэнтальпийными 1,2,4-, 1,3,4-оксадиазольным и 1,2,4-триазольным циклами.

Определены физико-химические свойства и детонационные параметры синтезированных структур и выявлены наиболее эффективные структуры для их возможного применения в качестве компонентов различных энергоемких составов.

Список литературы

1. D. Fischer, T. M. Klapotke, M. Reymann, J. Stierstorfer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 6401–6411.
2. N.D. Segretti, R.A.M. Serafim, M.C.F. Segretti, M. Miyata, F.R. Coelho, O. Augusto, E.I. Ferreira, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 3988-3993.
3. A. S. Kulikov, A. A. Larin, L. L. Fershtat, L. V. Anikina, S. A. Pukhov, S. G. Klochkov, M. I. Struchkova, A. A. Romanova, I. V. Ananyev, N. N. Makhova, *Arkivoc*, **2017**, iii, 250-268.
4. N.E. Ustyuzhanina, L.L. Fershtat, M.L. Gening, N.E. Nifantiev, N.N. Makhova, *Mendeleev Commun.*, **2018**, 28, 49-51.
5. L. L. Fershtat, A. A. Larin, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, I. V. Ananyev, N. N. Makhova, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 4268-4272.

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ С ИЗБИРАТЕЛЬНО АКТИВИРУЕМЫМ ОТКЛИКОМ ДЛЯ ОПТИКИ И МЯГКОЙ РОБОТОТЕХНИКИ

С.М. Морозова¹

¹Московский государственный технический университет им. Н. Э. Баумана

E-mail: sofia.morozova@utoronto.ca

Аннотация работы В работе представлены разработанные подходы по созданию полимерных материалов, способных реагировать на внешние стимулы: электро- и сольвент-чувствительные актюаторы, оптически активные покрытия на основе полистирольных сфер, наночастиц латексов и нанокристаллической целлюлозы, а также методы формирования градиента показателя преломления в поли(ионных жидкостях). Первая стратегия придания материалам возможности изменения свойств под внешним воздействием заключалась в самоорганизации или индуцированном упорядочении наночастиц методами струйной и 3D печати. Вторая стратегия управления свойствами полимеров заключалась в направленном макромолекулярном дизайне и управлении кристаллическостью полученных соединений.

Ключевые слова: актюаторы, самоорганизация наночастиц, 3D печать, оптически активные покрытия, умные полимеры.

Введение. В последнее время большой интерес вызывает создание материалов, которые являются природными аналогами. Выдающиеся механические характеристики, чувствительность к внешнему воздействию, оптические и самозалечивающие свойства природных материалов в значительной степени определяются пространственным расположением их структурных и функциональных элементов [1]. Однако, воспроизведение природных структур искусственным путем до сих пор остается нерешенной задачей [2]. Природные материалы крайне сложны в воспроизведении из-за своей сложной трехмерной структуры, которая в свою очередь может состоять из различных упорядоченных подструктур (волокна природного шелка, структуры булиганда, слоистая структура глазного яблока и др.).

В связи с этим, для воспроизведения природной структуры необходимы разработка и усовершенствование новых методов и производства, способных прецизионно контролировать распределение компонентов материалов для придания конечным продуктам различного функционала [3]. Интеграция механических, оптических, электрических или магнитных свойств конструкционных компонентов в синтетические или гибридные материалы стала быстро растущим направлением в материаловедении и нашла широкое применение в энергетике, биоинженерии, зондировании и робототехнике, и многих других областях [1-3].

Аддитивные технологии, такие как струйная и 3D-печать, представляют собой перспективные производственные стратегии, которые позволяют изготавливать материалы с заранее заданными сложными формами, архитектурами и композициями [4]. Данная работа посвящена получению сложных микро- и наноструктурированных объектов на основе полимеров и их композитов с наночастицами, в которых упорядоченная структура приводит к анизотропии свойств и открывает путь к созданию электро- и сольвент-чувствительных актюаторов, скрытых в видимом свете изображений, сенсоров на влажность, микролинз с градиентом показателя преломления.

Обсуждение результатов. Разработаны сенсоры на влажность на основе гидрогелевых покрытий из хитозана и полистирольных сфер (ПС). Синтезированные эмульсионной полимеризацией полистирольные сферы содержали карбоксильные группы, что повышало их совместимость с хитозаном (рис. 1а). Методом струйной печати на кремниевом или стеклянном субстрате создавалось заданное изображение толщиной до 1 мм, которое представляло собой частично упорядоченный коллоидный кристалл из ПС сфер.

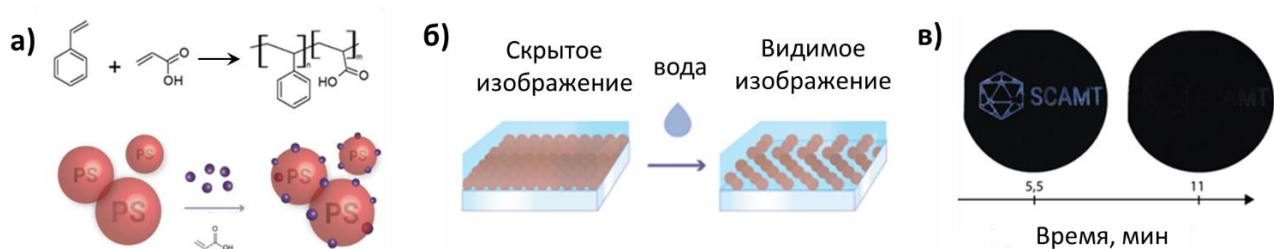


Рисунок 1. а) схема синтеза полистирольных сфер; б) принцип формирования изображения за счет изменения порядка упорядоченной структуры ПС; в) фотография видимого изображения (слева) и после высыхания в течение 11 минут (справа).

Сверху изображения наносили хитозан и производили его закрепление глутаровым альдегидом. При набухании хитозановой матрицы при контакте с водой или высокой влажностью происходило изменение расстояния между упорядоченными ПС частицами, что приводило к появлению цветового отклика (рис 1б). При высыхании изображение снова становилось невидимым (рис 1в).

Другим примером формирования скрытых в видимом свете изображений является струйная печать чернила на основе нанокристаллической целлюлозы (НКЦ). Стержнеобразная форма НКЦ и позволяет кристаллам формировать холестерическую жидкокристаллическую мезофазу выше критической концентрации в воде (рис. 2а). Варьированием параметров печати и условий сушки удалось достичь упорядочения НКЦ, позволяющего формировать цветовой отклик в поляризованном свете в зависимости от толщины слоя (рис. 2б,в).

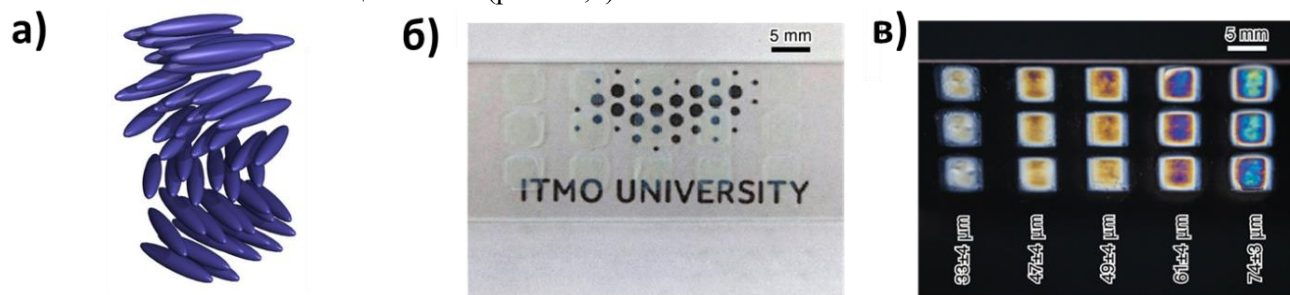


Рисунок 2. а) схема холестерической мезофазы НКЦ; б-в) напечатанные квадраты различной толщины в видимом свете (б) и поляризованном (в), поляризатор к анализатору повернут на 90°.

Для частиц НКЦ была достигнута нематическая ориентация за счет упорядочения при сдвиговом напряжении в процессе экструзионной 3Дпечати. Частицы были распределены в матрице, состоящей из желатина, модифицированного метакрилатными группами (Жел-МА). Фиксация нематической мезофазы достигалась за счет печати на субстрате при температуре 0°С ниже золь-гель перехода желатина (13-16°С), а также последующей фотополимеризацией (рис. 3а).

За счет упорядоченного расположения НКЦ полученные пленки обладали анизотропным набуханием в воде, что определяет их перспективное использование в качестве актюаторов в мягкой робототехнике. Движение можно запрограммировать двумя способами: 1) изменение оси упорядочения НКЦ относительно оси основного материала (рис. 3б) и 2) чередованием упорядоченных и неупорядоченных регионов НКЦ (рис. 3в). Для получения неупорядоченных регионов НКЦ 3Днапечатанная пленка подвергалась УФ-полимеризации с маской. Затем происходил нагрев пленки до 37-40°С, что приводило к разупорядочению НКЦ в областях, не подвергшихся УФ-облучению и полученная структура фиксировалась фотополимеризацией. Полученные актюаторы меняют свою форму обратимо в процессе набухания/высыхания в воде до 3 раз без потери амплитуды движения (согласно оценки радиуса кривизны).

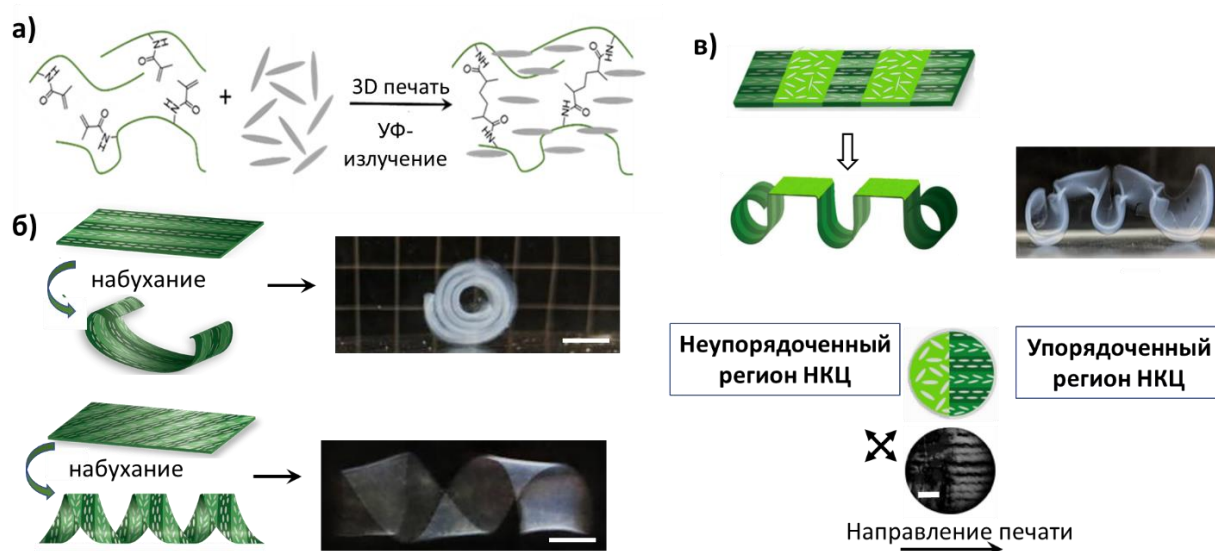


Рисунок 3. а) схема упорядочения НКЦ в процессе 3Дпечати; формирование движения за счет б) изменения направления упорядочения НКЦ относительно оси материала и в) чередования упорядоченных и неупорядоченных регионов НКЦ.

Разработаны электроактюаторы на основе гребнеобразного полиимида (ПИ), в котором основная полиимидная цепь придает полимеру способность формировать прочные пленки, а боковые ионные триазольные цепи позволяют достигать высоких значений ионной проводимости. Синтезированный гребнеобразный ПИ демонстрировал высокую ионную проводимость ($\sigma = 1,2 \times 10^{-6}$ См/см при 25°C) и хорошие механические свойства пленок ($\sigma_p = 2,26$ МПа, $\epsilon = 120\%$). Такое необычное сочетание свойств позволило использовать его для создания твердотельных искусственных мышц: две пленки из полипиррола были разделены ионным проводником (ПИ). Под действием напряжения в 1,75 В полученный актюатор многократно сгибался и разгибался при 25°C. При толщине слоя ПИ в 0,06 мм отклонение мышцы относительно оси электродов составляло 2 мм за 30 секунд.

Исследована зависимость показателя преломления (ПП) от природы противоиона в поли(ионных жидкостях) (ПИЖ) на основе поли(диметилдиаллиламмония хлорида) (рис. 4а).

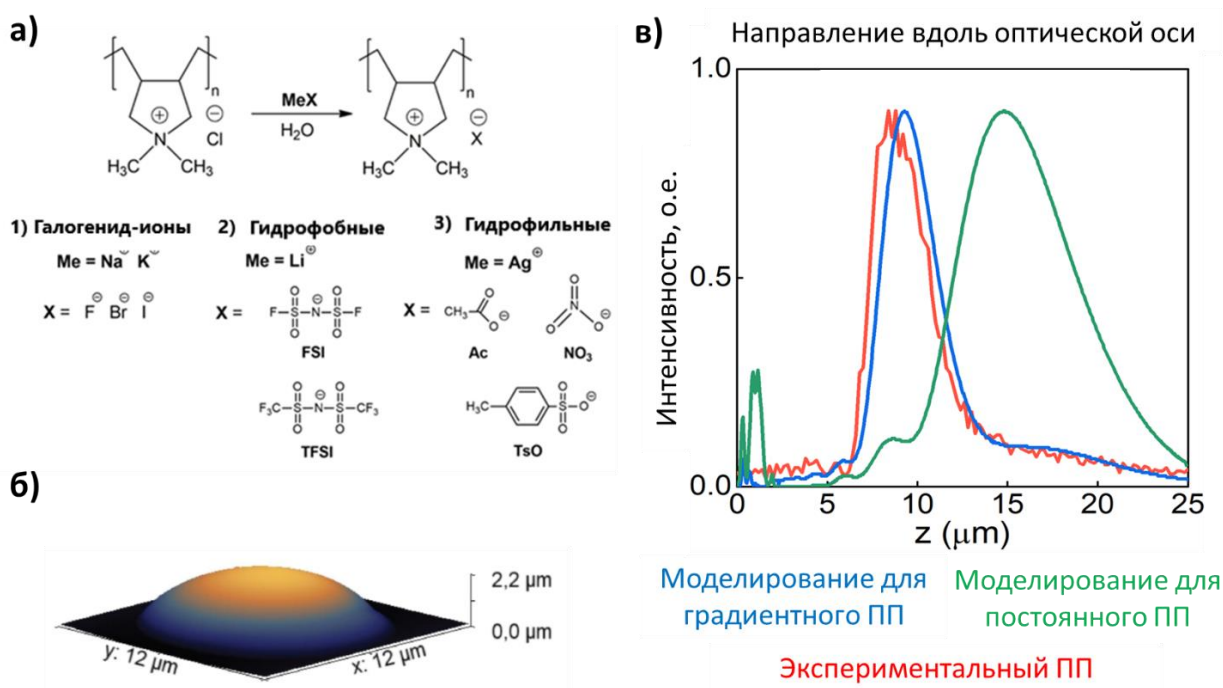


Рисунок 4. а) схема синтеза ПИЖ реакцией ионного обмена; б) данные атомно-силовой микроскопии для напечатанной линзы; в) сопоставление данных ПП экспериментально полученных, а также моделирования для градиентного и постоянного показателя преломления.

Методом эллипсометрии было обнаружено, что ПИЖ с нитрат-анионом способны формировать градиент показателя преломления для тонких пленок толщиной от 100 до 600 нм. Предполагается, что эффект связан с кристаллическостью ПИЖ, которая согласно рентгеновской дифракции составляет 44%. На основе этого полимера методом струйной печати были созданы микролинзы, которые представляют собой линзы Лüneберга - материал с радиальным градиентным распределением показателя преломления. Согласно данным атомно-силовой микроскопии линзы имеют диаметр ~12 микрон и 2,2 микрона высоту (рис. 4б). Экспериментальное измерение фокусного расстояния полученных линз, а также его моделирование подтвердило наличие градиента показателя преломления (рис. 4в).

Выводы. Показано, что аддитивные технологии обработки высокомолекулярных соединений позволяют получать микро- и наноструктурированные объекты, которые имитируют природные материалы. Сенсоры на влажность на основе ПС сфер и видимые в поляризованном свете покрытия НКЦ были вдохновлены изменением цвета крыла бабочки и кожи хамелеона. Идея актюаторов, приходящих в движение при набухании была позаимствована из мира растений (*Geraniaceae* и *Selaginellalepidophylla*). Электроактюаторы представляют собой имитацию мышц животных. Линзы с градиентным показателем преломления также является копией решения природы – глаза осьминога, человеческого глаза и глаз других млекопитающих.

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № №16-19-10346и 21-79-20113) и Министерство науки и высшего образования РФ (грант Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-5116.2021.4 и Мегагрант 075-15-2019-1896).

Список литературы

1. M. Wei, Y. Gao, X. Li, M. J. Serpe, *Polymer Chemistry*, **2017**, 8(1), 127.
2. U.G. Wegst, H. Bai, E.Saiz, A. P.Tomsia, R.O. Ritchie, *Nature materials*, **2015**, 14(1), 23.
3. F. Libonati, M.J. Buehler, *Advanced Engineering Materials*, **2017**, 19(5), 1600787.
4. T.D. Ngo, A.Kashani, G.Imbalzano, K.T. Nguyen, D. Hui, *Composites Part B: Engineering*, **2018**, 143, 172.

МЕТАЛЛ-ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАЛЛИЯ НА ОСНОВЕ ХЕЛАТООБРАЗУЮЩИХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА

А. Ю. Мурко¹, Н. И. Горшков¹, В. Д. Красиков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
высокомолекулярных соединений Российской академии наук
E-mail: a.yu.murko@yandex.ru

В работе получены сополимеры N-винилпирролидона модифицированные хелатными узлами различной дентатности и металл-полимерные комплексы с ионами галлия на их основе. Исследована стабильность металл-полимерных комплексов *in vitro* в модельных биологических средах. Показана принципиальная возможность применения сополимеров N-винилпирролидона, содержащих изотоп ⁶⁸Ga, как потенциальных прекурсоров новых радиофармацевтических препаратов для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: сополимеры N-винилпирролидона; металл-полимерные комплексы; галлий; радиохимический синтез.

В настоящее время ядерная медицина является одним из мощных и передовых инструментов для ранней диагностики онкологических заболеваний, который позволяет исследовать практически все органы человека. Ядерная диагностика основана на применении радиофармацевтических препаратов (РФП) — биологически активных молекул, имеющих естественное сродство к определенным тканям организма, связанных с радиоактивным изотопом. Для регистрации радиоактивного излучения и визуализации органов и тканей организма используют метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющий получать количественные данные о протекающих физиологических и биохимических процессах с высоким разрешением.

Традиционно для ПЭТ используют позитрон-излучающие короткоживущие изотопы, получаемые на циклотронах: ¹⁸F ($t_{1/2} = 109.7$ мин), ¹⁵O ($t_{1/2} = 2.04$ мин), ¹³N ($t_{1/2} = 9.96$ мин) и ¹¹C ($t_{1/2} = 20.4$ мин). Одним из перспективных радионуклидов для ПЭТ является галлий-68 ($t_{1/2} = 67.7$ мин) благодаря возможности его производить непосредственно в клинике из доступных коммерческих генераторов ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga [1]. Его базовая координационная химия применительно к созданию новых РФП достаточно хорошо изучена [2].

Основной проблемой создания РФП является искажение свойств и биораспределения низкомолекулярных биологически активных молекул (пептиды, стероиды, аминокислоты) при связывании металла. Для введения изотопов металлов в состав биомолекулы её предварительно модифицируют хелатными узлами, способными присоединять ионы металла за счёт образования координационной связи. При этом введение тяжелого иона металла в состав крупных макромолекул (например, белков и моноклональных антител), как правило, не меняет их молекулярных характеристик [3]. Вместе с тем, для получения природных макромолекул используют сложные процедуры выделения и очистки. Модификация хелатными узлами происходит непредсказуемым образом из-за наличия большого количества свободных функциональных групп (амино-, карбоксильных), а после связывания изотопа металла возможна частичная денатурация макромолекулы под воздействием излучения. Для того, чтобы избежать вышеперечисленных недостатков возможно применение в качестве транспортеров радионуклидов биологически активных синтетических полимеров (БАСП), способных к направленному изменению структуры, размеров,

конформационных и гидродинамических характеристик. В настоящее время большинство перспективных полимерных носителей, содержащих радиоактивную метку, находится на различных стадиях клинических испытаний, таким образом БАСП потенциально представляют собой новый класс РФП и могут быть использованы для диагностики опухолей в медицинской практике [4].

Среди БАСП большой интерес представляют сополимеры N-винилпирролидона, благодаря их низкой токсичности и биосовместимости. Эти сополимеры являются водорастворимыми и могут содержать в своём составе реакционноспособные первичные аминогруппы, способные к дальнейшей модификации – прививке хелатных узлов, для получения металл-полимерных комплексов, в том числе с радиоизотопами металлов.

В работе поставлена задача синтеза сополимеров на основе N-винилпирролидона, содержащих хелатные узлы различной дентатности для связывания ионов трехвалентного галлия, разработка методов получения металл-полимерных комплексов, оптимизация параметров радиохимического синтеза, оценка стабильности полученных комплексов *in vitro* в модельных средах, близких к биологически активным. В качестве хелатных узлов нами были выбраны 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусной кислотой (ДОТА), иминодиуксусная кислота (ИДУК) и дитиокарбамат калия (ДТК).

ДОТА является одним из основных хелатных узлов, используемых в ядерной медицине, образующий устойчивые комплексы с большинством d- и f-элементов ($\lg K_{уст} Ga = 21,33$) и реализующий координационные числа от 4 до 7 [2]. ИДУК также используется в составе РФП, в частности, для оценки гепатобилиарной системы (печень, желчный пузырь и желчевыводящие пути) при её различных патологических состояниях [5]. ИДУК образует прочные комплексы с ионами большинства металлов, и, в частности, с галлием ($\lg K_{уст} = 12,76$) [6]. Дитиокарбаматы являются компактными и мощными бидентатными лигандами. Высокая стабильность металл-хелатного узла обусловлена образованием четырехчленного цикла с делокализованным отрицательным зарядом. Однако, примеры синтеза водорастворимых дитиокарбаматов полимеров в литературе ограничены. Наиболее яркий из них представлен в работе [7]. В ней были получены ДТК-производные хитозана способные к пролонгированному высвобождению антибиотика тетрациклина.

В качестве предшественников для создания сополимеров на основе N-винилпирролидона, содержащих хелатные узлы, были использованы сополимеры N-винилпирролидона и N-винилформамида (ВП-со-ВФА). Состав этих сополимеров легко регулировать благодаря практически одинаковой реакционной способности мономеров. Диапазон молекулярных масс, согласно литературным данным, обусловлен пределом почечной экскреции поливинилпирролидона и должен составлять от 10 до 50 кДа, а оптимальное количество функционального со-мономера от 5 до 20 мол. %. Путём полного и частичного гидролиза в 1 М соляной кислоте получали сополимеры, содержащие аминогруппы для дальнейшей модификации.

Присоединение макроциклического хелатора к полимерной цепи осуществляли с помощью метода активированных эфиров с последующим удалением трёх трет-бутильных защитных групп 95% раствором трифторуксусной кислоты. По данным спектроскопии ЯМР ^{13}C и 1H была оценена степень прививки ДОТА к полимерной цепи, которая составила для сополимера винилпирролидона с виниламином ~8 мол. %.

Введение хелатора – ИДУК в структуру полимеров-носителей осуществляли методом карбоксиметилирования под действием натриевой или калиевой солей монохлоруксусной кислоты. Содержание звеньев ИДУК определяли обратным титрованием.

Синтез дитиокарбаматных групп из аминогрупп сополимера осуществляли в этаноле, используя избыток сероуглерода и щелочи по отношению к аминогруппе. Содержание дитиокарбаматных групп (порядка 6 мольных %) оценивали методом УФ-спектроскопии по интенсивности максимума при 255 нм, отвечающего поглощению тионной группы.

Молекулярно-массовые характеристики хелатообразующих сополимеров были определены методами эксклюзионной хроматографии, диффузионно-седиментационного анализа, динамического рассеяния света и вискозиметрии (таблица 1).

Таблица 1. Молекулярно-массовые характеристики исходных и хелатообразующих сополимеров.

Сополимер	Содержание		R _h , нм	M _{SD} , кДа	M _n , кДа	M _w , кДа	M _n , кДа	M _w / M _n
	-NH ₂ , мол. %	Хелатный узел, мол. %						
ВП-со-ВА·НСl	10	-	-	-	38	39	26	1.5
ВП-со-ВА(ДОТА)	2	8	-	-	38	40	25	1.6
ВП-со-ВФА(ВА·НСl)	3	-	8.5	44	50	60	24	2.5
ВП-со-ВФА(ИДУК)	-	3	8.9	43	50	62	25	2.5
ВП-со-ВА·НСl	6	-	3.3	27	30	35	21	1.7
ВП-со-ВА(ДТК)	0.4	5.6	4.1	-	28	-	-	-

Как следует из полученных данных, введение хелатных узлов в полимерные цепи не оказывает существенного влияния на их молекулярно-массовые характеристики, а результаты различных физико-химических методов анализа хорошо коррелируют между собой. Размеры (R_h) полученных сополимеров лежат в диапазоне, при котором возможно их накопление в опухолевой ткани за счет размеров (диаметр макромолекул должен составлять 5–200 нм) благодаря эффекту повышенной проницаемости и удерживания (EPR-эффект).

Синтез металл-полимерных комплексов галлия проводили в водных растворах путем взаимодействия сополимера с солью металла. Протекание реакции комплексообразования для сополимеров ВП-со-ВА(ДОТА) и ВП-со-ВФА(ИДУК) контролировали методом ВЭЖХ с применением ультракоротких монолитных колонок, содержащих четвертичные аммониевые группы, в градиентной системе с изменением рН от 5.5 до 2. Для сополимеров ВП-со-ВА(ДТК) комплексообразование с ионами галлия было изучено методом УФ-спектроскопии. Показано, что независимо от концентрации металла образуется комплекс, содержащий 3 ДТК-группы. Металл-полимерные комплексы галлия на основе ВП-со-ВА(ДТК) оказались устойчивы только в растворе и разлагались при выделении.

Радиохимический синтез комплексов на основе сополимера ВП-со-ВА(ДОТА) с изотопами галлия-68 проводили в буферном растворе при значении рН=5.5. При взаимодействии хелатной системы ВП-со-ВА(ДОТА) с ионом ⁶⁸Ga был достигнут радиохимический выход 57-66% при концентрации полимера 160 мкг/мл. Для сополимера ВП-со-ВФА(ИДУК) оптимальными условиями являлись рН=1 (рН генераторного элюата) и концентрация сополимера равная 2 мг/мл. Радиохимический выход составил 90 %.

Важной характеристикой получаемых металл-полимерных комплексов является их устойчивость в модельных средах, близких к биологически активным. Устойчивость металл-полимерных комплексов изотопа галлия-68 с сополимерами ВП-со-ВФА(ИДУК) и ВП-со-ВА(DOTA) оценивали методом эксклюзионной хроматографии с детектированием по радиоактивности после инкубации при 37 °С в течение 2 часов. Было установлено, что металл-полимерный комплекс галлия-68 с ВП-со-ВФА(ИДУК) устойчив, а комплекс галлия-68 с ВП-со-ВА(DOTA) претерпевал трансхелатирование иона металла в степени, не превышающей 10%, что является приемлемым при дальнейших биологических исследованиях.

Разработанные хелатообразующие сополимеры убедительно демонстрируют реальную возможность получения препаратов с достаточно высокой удельной активностью.

Список литературы

1. F. Rosch, *Applied Radiation and Isotopes*, **2013**, 76, 24.
2. H. R. Maecke, J. P. André, *Ernst Schering Research Foundation Workshop*, **2007**, 62, 215.
3. D. Goldenberg, *J. Nucl. Med.*, **2002**, 43, 693.
4. K. Pant, *Advanced Healthcare Materials*, **2017**, 6, 1601115.
5. F. A. Mettler, M. J. Guiberteau, *Elsevier Health Sciences*, **2012**, 237.
6. R. M. Smith, A. E. Martell, *New York: Plenum Press*, **1989**, 643.
7. Y. T. Kim, S. Yum, J. S. Heo, W. Kim, Yu. Jung, Y.Mi. Kim, *Drug Dev Ind Pharm*, **2014**, 40, 192.

СИНТЕЗ И ФОТОВОЛЬТАИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНГУЛЯРНЫХ И ЛИНЕЙНЫХ АНТРАТИОФЕНОВ

Д. А. Невоструев^{1,2}, Д. С. Баранов¹, О. Л. Кривенко¹, Е. С. Кобелева¹, А. А. Попов^{1,2}, Л. В. Кулик¹

¹ *Институт Химической Кинетики и Горения им. В. В. Воеводского СО РАН*

² *Новосибирский Государственный Университет*

E-mail: nevostruev@kinetics.nsc.ru

В работе были синтезированы, выделены и охарактеризованы новые соединения на основе антрадиофенов. Данные материалы были использованы в качестве нефуллереновых акцепторов в активном слое органических фотовольтаических элементов. Были изучены физико-химические свойства новых нефуллереновых акцепторов.

Ключевые слова: Антрадиофены; Полициклические сопряженные структуры; Органические полупроводники; Органическая фотовольтаика.

Органическая фотовольтаика является быстроразвивающимся и перспективным направлением альтернативной энергетики. Коэффициент фотовольтаического преобразования энергии (КФП) за последнее десятилетие промежутков времени смог достичь значений $\sim 17\%$ [1], к тому же имеется возможность изготавливать органические фотоэлементы (ОФЭ) на гибких подложках. Активный слой ОФЭ представляет собой донорно-акцепторный композит на основе полупроводящего полимера и растворимого производного фуллерена. Проблемами фуллеренов являются низкий коэффициент экстинкции в растворе и пленке, а также склонность к агрегации, приводящая к морфологической нестабильности композита. Однако, благодаря высокой электронной подвижности, обусловленной сферичностью молекулы, производительность конечного устройства имела лидирующие значения. В последние годы были получены новые нефуллереновые молекулы, превосходящие стандартные PC60BM и PC70BM по оптическим, морфологическим и фотовольтаическим свойствам. Яркими примерами являются структуры, ядра которых содержат дитиеноиндаценодитиофен (ITIC) [2] и бензотиадиазол, конденсированный с пиррольными и тиофенами циклами (Y7) [3]. К сожалению, несмотря на их успех, синтез таких акцепторов требует больших финансовых затрат.

Поиск и синтез новых нефуллереновых акцепторных соединений для органической фотовольтаики является перспективной задачей в настоящее время. Ацены являются известными полупроводниковыми материалами, а их гетероциклические аналоги обладают повышенной стабильностью и имеют электронную подвижность, схожую с аморфным кремнием. Их серосодержащие аналоги, антрадиофены (AT) и антрадитиофены, имеют схожее электронное строение с аценами, однако тиофенконденсированные структуры имеют больший синтетический потенциал и стабильность[4].

В наших работах был получен ряд соединений на основе антрадиофенов. Первыми из них были получены ангулярные антра[2,1-b]тиофенмалононитрилы (**1**) (рис. 1) [5,6]. Синтез данных соединений примечателен тем, что используются достаточно дешевые реактивы на всех стадиях, причем конденсация тиофенового кольца происходит воздействием S-нуклеофила на тройную связь соответствующего диацетиена. Таким образом, удалось конденсировать тиофеновый цикл без использования традиционной литийорганики. Для

связки двух антрациофеновых фрагментов в единое целое были использованы простейшие π -линкеры: фениленовые и флуореновые.

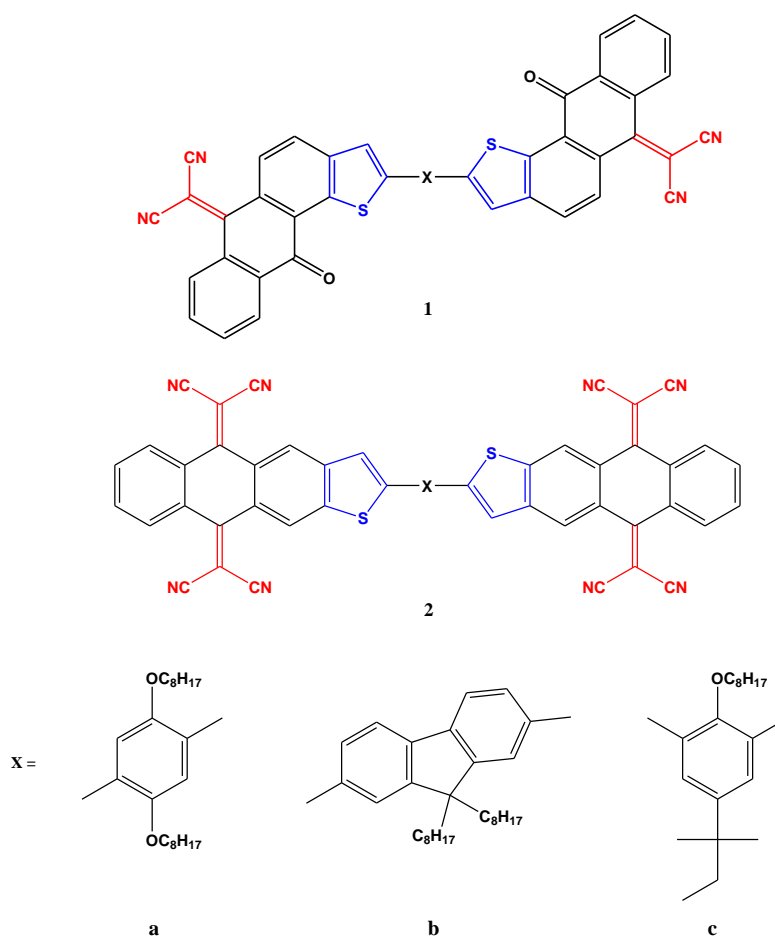
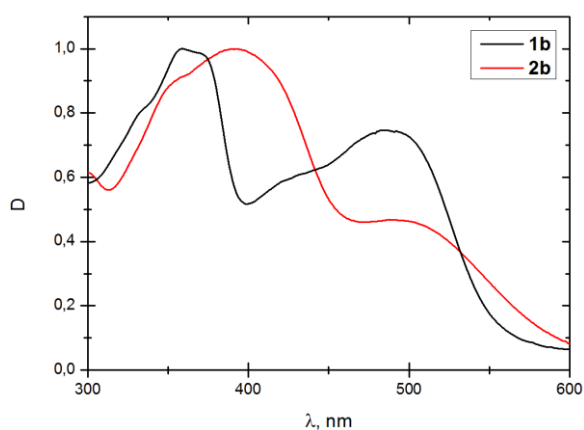


Рис. 1. Структуры синтезированных АТ **1,2**.

Для фотовольтаических ячеек были выбраны соединения, содержащие флуореновый и м-фениленовый линкеры, так как они обладают приемлемой растворимостью в хлорсодержащих растворителях. ОФЭ были изготовлены в традиционной архитектуре ИТО/PEDOT:PSS/PCDTBT:1/PFN/FM, где FM – эвтектический сплав Филда, наносимый по безвакуумной методике. Наилучшее значение КП (0.047%) наблюдалось для композита PCDTBT/**1b**.

Следующим примером являются линейные антрациофенмалонитрилы (**2**) (рис. 1) [7]. В данном случае все карбонильные группы удалось заместить на дицианометиленовые. Изменение геометрии молекулы повлияло на ее оптические (уширение полос поглощения, рис. 2) и морфологические свойства (увеличение размера фаз), причем молекулы, содержащие фениленовый линкер, предпочитают образовывать агрегаты на поверхности пленки. Наличие же флуоренового ядра позволило получить ровную пленку, но в композите размер фаз увеличился с 35 нм до 60 нм. Примечательно, что максимальная производительность конечных ОФЭ достигала 0.71%, что далеко от рекордных значений.



1b	2b	
<u>-3,93</u>	<u>-3,97</u>	НСМО
<u>-5,71</u>	<u>-5,77</u>	ВЗМО

Рис. 2. Нормированные спектры поглощения пленок **1b** и **2b** (слева). Энергии граничных орбиталей **1b** и **2b**, полученные методом циклической вольтамперометрии (справа).

Чаще всего предполагают, что причиной низкого КФП является низкая подвижность одного из типов зарядов. Однако было показано, что высокая подвижность заряда является необходимым, но не достаточным условием, определяющим производительность ОФЭ. Вторым необходимым условием является низкая вероятность геминальной рекомбинации между положительными и отрицательными зарядами на границе донора и акцептора в момент их образования. Методами электронного спинового эха и численного моделирования [8] были получено распределение по расстояниям между зарядами в состоянии с переносом заряда («charge transfer state») от времени между задержкой лазерного импульса и импульса СВЧ. Оказалось, что максимум распределения для смеси PCDTBT/**2b** составляет 2.3 нм (200 нс, рис. 3), что намного меньше, чем в смеси PCDTBT/PC70BM — 4.5 нм (300 нс) [9]. К тому же, характерное время геминальной рекомбинации в PCDTBT/**2b**, определенное из скорости спада функции распределения (рис. 3) составляет порядка 10 мкс, что является прямым следствием малого начального расстояния между зарядами. Эффективная подвижность заряда в композите PCDTBT/**2b** составляет $\sim 2 \cdot 10^{-6}$ см²/В·с (photo-CELIV, Charge Extraction of photogenerated charge carriers by Linearly Increasing Voltage). Возможной причиной такой низкой величины является сильная локализация зарядов на акцепторе, что подтверждается квантово-химическими расчетами (рис. 3).

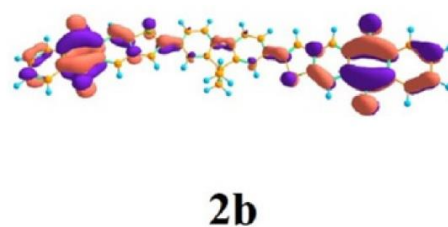
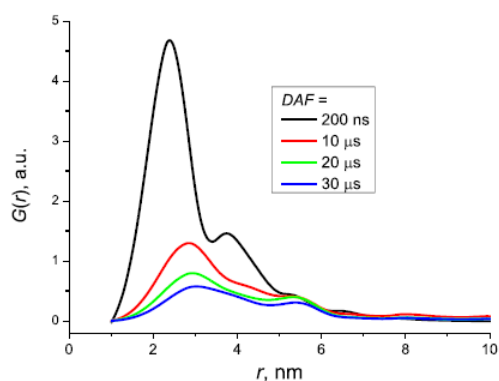


Рис. 3. Распределение по расстояниям между зарядами в композите PCDTBT/**2b** в зависимости задержки после лазерного импульса, DAF (слева). Вид нижней свободной молекулярной орбитали **2b**, базис V3LYP/Def2-SVP (справа).

Таким образом, был синтезирован ряд соединений на основе АТ, отличающихся друг от друга центральным π -линкером, положением тиофенового цикла и числом малонитрильных групп. В синтезе целевых молекул были использованы простые и доступные реактивы. Для проверки возможностей новых нефуллереновых акцепторов были изготовлены ОФЭ по безвакуумной методике. Для объяснения низкого КПД фотоэлементов были применены методы спинового эха вне фазы и численного моделирования. Оказалось, что расстояние между зарядами в смеси PCDTBT/АТ примерно в два раза меньше, чем в смеси PCDTBT/PC70BM, что свидетельствует о высокой вероятности геминальной рекомбинации зарядов, а, следовательно, о низкой производительности фотоэлементов. Одним из способов улучшения КПД ОФЭ может быть введение сильного донорного ядра в молекулу для уравнивания сильных акцепторных боковых фрагментов, а также создание планарной геометрии молекулы.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70126 и № 19-03-00149.

Список литературы

1. X. Ma, J. Wang, J. Gao, Z. Hu, C. Xu, X. Zhang, F. Zhang, *Adv. Energy Mater.*, **2020**, *31*, 2001404
2. W. Zhao, D. Qian, S. Zhang, S. Li, O. Inganas, F. Gao, J. Hou, *Adv. Mater.*, **2016**, *28*, 4734.
3. Y. Cui, H. Yao, J. Zhang, T. Zhang, Y. Wang, L. Hong, K. Xian, B. Xu, S. Zhang, J. Peng, Z. Wei, F. Gao, J. Hou, *Nat. Commun.*, **2019**, *10*, 2515.
4. K. Takimiya, S. Shinamura, I. Osaka, E. Miyazaki, *Adv. Mater.*, **2011**, *23*, 4347.
5. D. S. Baranov, M. N. Uvarov, M. S. Kazantsev, E. M. Glebov, D. A. Nevostruev, E. A. Mostovich, O. V. Antonova, L. V. Kulik, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *19*, 2259
6. D. A. Nevostruev, D. S. Baranov, Zinoviev V. A., A. S. Sukhikh, L. V. Kulik, *Russ. J. Phys. Chem. A.*, **2020**, *94*, 1936
7. D. S. Baranov, O. L. Krivenko, M. S. Kazantsev, D. A. Nevostruev, E. S. Kobeleva, V. A. Zinoviev, A. A. Dmitriev, N. P. Gritsan, L. V. Kulik, *Synth. Met.*, **2019**, *255*, 116097.
8. E. S. Kobeleva, A. A. Popov, D. S. Baranov, M. N. Uvarov, D. A. Nevostruev, K. M. Degtyarenko, R. M. Gadilov, A. S. Sukhikh, L. V. Kulik, *Chem. Phys.*, **2021**, *546*, 111162.
9. E. A. Beletskaya, E. A. Lukina, M. N. Uvarov, A. A. Popov, L. V. Kulik, *J. Chem. Phys.*, **2020**, *152*, 044201.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С ТЕМПЕРАТУРНО-ИНДУЦИРОВАННЫМ СПИНОВЫМ ПЕРЕХОДОМ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БИС(ПИРАЗОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИНОВ

И. А. Никовский¹, А.В. Полежаев^{1,2}, Д.Ю. Алешин¹, Нелюбина Ю.В.¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

²Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана (национальный исследовательский университет), Москва, Россия

E-mail: igornikovskiy@mail.ru

Молекулярный дизайн соединений со спиновым переходом подразумевает управление спиновым состоянием иона металла посредством химической модификации лигандов. В данной работе предложен дизайн 2,6-бис(пиразол-3-ил)пиридинов, который позволяет наблюдать спиновый переход соответствующих комплексах железа(II) и кобальта(II), и способы управления его параметрами введением подходящих заместителей или выбором со-лиганда. Предложенные подходы могут быть перенесены на другие семейства комплексов металлов со спиновыми переходами, что позволит проводить их направленный дизайн для создания на их основе компонентов устройств молекулярной электроники, например, для хранения и обработки информации.

Ключевые слова: спиновый переход; молекулярный дизайн; 2,6-бис(пиразол-3-ил)пиридина.

Спиновым переходом (СП) называют переход вещества из одного спинового состояния в другое, протекающий при приложении подходящего внешнего возмущения, например, температуры [1]. Подобные переходы сопровождаются изменением магнитных, оптических и других свойств, что позволяет использовать такие вещества в качестве сенсоров, дисплеев или элементов в устройствах хранения и обработки информации. Для указанных применений желательно, чтобы температура СП ($T_{1/2}$), при которой половина молекул находится в низкоспиновом (НС) состоянии, а другая половина - в высокоспиновом (ВС) состоянии, лежала в области комнатных температур. Чаще всего СП наблюдается у комплексов с ионами переходных металлов с электронной конфигурацией $3d^4-3d^7$ (например, железа(II) или кобальта(II)) в октаэдрическом окружении N-гетероциклических лигандов. Одним из наиболее изученных классов таких соединений являются комплексы железа(II) с 2,6-бис(пиразол-1-ил)пиридинами (1-бпр на Схеме 1), благодаря чему для них удалось обнаружить корреляции между температурой СП и природой заместителя в различных положениях лиганда [2,3]. Однако для комплексов с изомерными бис(пиразол-3-ил)пиридинами (3-бпр на Схеме 1) подобные закономерности до сих пор отсутствовали по следующим причинам. Во-первых, замещенных 3-бпр лигандов было получено достаточно мало. Во-вторых, из-за наличия у них свободных NH-групп (R_1 на Схеме 1) образуемые ими водородные связи с противоионами/молекулами растворителями непредсказуемым образом влияют на спиновое состояние иона металла, что не позволяло осуществлять молекулярный дизайн соединений с СП на основе данного класса соединений [3]. В-третьих, введение любых заместителей в это положение 3-бпр лиганда приводило к комплексам металлов, находящимся исключительно в ВС состоянии [4].

Ключевой задачей в текущем исследовании являлось получение N-замещенных 3-бпр лигандов и их комплексов, способных претерпевать температурно-индуцированный СП, и выявление взаимосвязей между параметрами такого перехода и природой выбранного

лигандас целью оптимизации температуры СП для практических применений методами молекулярного дизайна.

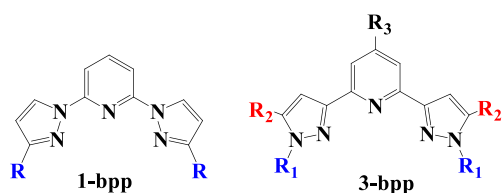
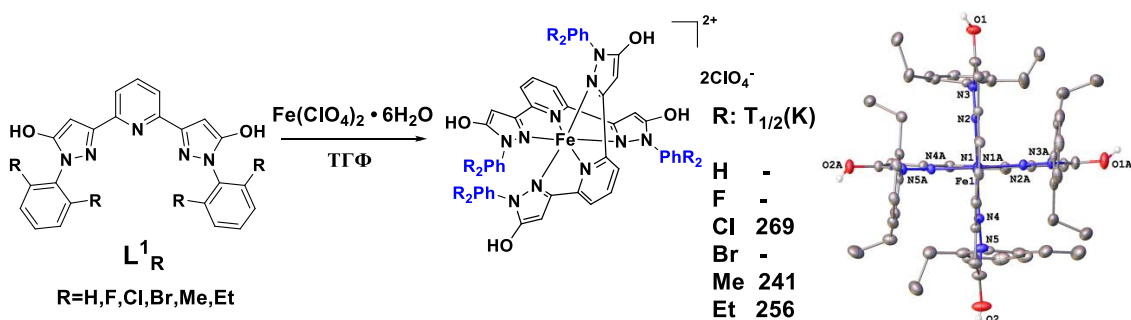


Схема 1. Бис(пиразол-1-ил)пиридины (1-bpp) и бис(пиразол-3-ил)пиридины (3-bpp).

Для решения указанной задачи в качестве N-заместителя в 3-bpp лигандах (L^1_R) нами выбрана фенильная группа (по аналогии с мезитильным заместителем в комплексах 1-bpp, приводящем к стабилизации НС состояния [5]), содержащая в орто-положениях заместители с различными электромерными и стерическими характеристиками (Рис. 1). Введение в указанные положения атомов хлора, метильных или этильных групп, что потребовало разработки нового синтетического подхода [6], позволило впервые получить комплексы железа(II) с N-замещенными 3-bpp лигандами, претерпевающие СП. Возможность такого перехода определяется, в первую очередь, поворотом N-фенильной группы, которому способствуют объемные заместители в ее орто-положениях.



Введением различных по природе заместителей в пятое положение пиразолильного кольца (R_2 на Схеме 1) при наличии 3-бпрлиганда (L^3_R) орто-замещенных N-фенильных групп, обеспечивающих возможность протекания СП у соответствующих комплексов железа(II) [7] (Рис. 3), удалось впервые обнаружить корреляцию между электронными эффектами таких заместителей и температурой СП. Несмотря на противоречивые литературные данные, она оказалась обратной уже известной для комплексов железа(II) с изомерными 1-бпр лигандами, в которых температура СП возрастала (т.е. наблюдалась стабилизация НС состояния) с ростом донорной способности заместителя.

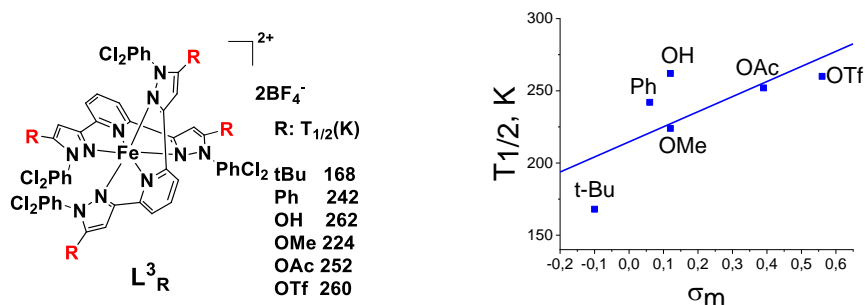


Рис. 3. Схема комплексов $[Fe(L^3_R)](BF_4)_2$ (слева) и зависимость температуры СП ($T_{1/2}$) от константы Гаммета σ_m (справа).

Напротив, модификация четвертого положения пиридинового кольца 3-бпрлиганда (R_3 на Схеме 1), также содержащего орто-замещенные N-фенильные группы, электроотрицательными заместителями стабилизирует НС состояние иона железа(II) в соответствии с уже известной тенденцией для комплексов с 1-бпр и другими лигандами на основе пиридина. В результате удалось получить редкий пример комплекса металла (Рис. 4), претерпевающего в растворе полный СП, который удалось зарегистрировать при измерении магнитной восприимчивости раствора методом Эванса в спектроскопии ЯМР.

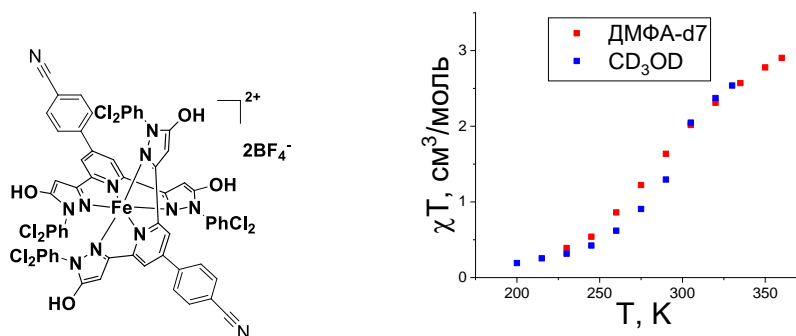


Рис. 4. Схема комплекса $[Fe(L^4)](BF_4)_2$ (слева) и температурная зависимость магнитной восприимчивости его растворов по данным метода Эванса (справа).

В качестве еще одного способа управления температурой СП в комплексах с 3-бпр лигандами при помощи подходов молекулярного дизайна нами предложено введение солиганда, такого как производные терпиридина, стабилизирующие НС состояние иона железа(II) и обеспечивающие возможность изменения спинового состояния иона кобальта(II). Для кобальта(II) подобные гетеролептические комплексы можно синтезировать простым смешением эквимольной смеси двух типов лигандов и соли соответствующего металла (Схема 2), в результате чего нами были получены первые комплексы кобальта(II) с 3-бпр лигандами, способные претерпевать СП [8].

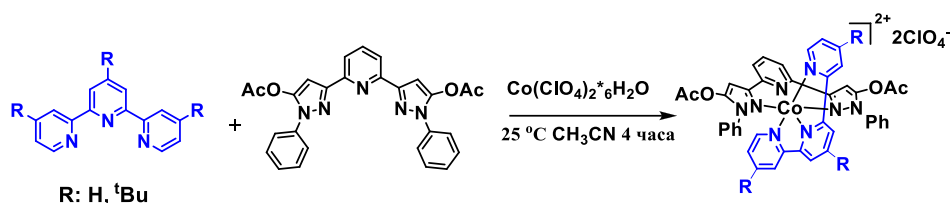


Схема 2. Синтез гетеролептических комплексов кобальта(II).

Однако в случае железа(II) такой подход дает гетеролептический комплекс только в качестве минорного продукта. Для решения данной проблемы нами разработан новый синтетический подход, подразумевающий постепенное введение двух типов лигандов в координационную сферу иона металла (Схема 3) с получением промежуточного пентакоординированного комплекса железа(II) и последующей заменой координирующего хлорид-аниона на менее координирующий трифлат-анион. Добавление производного терпиридина (tpy) приводило к селективному образованию гетеролептических комплексов железа(II) с 3-бпр лигандами, у которых СП наблюдался в районе комнатной температуры ($T_{1/2} = 285$ К).

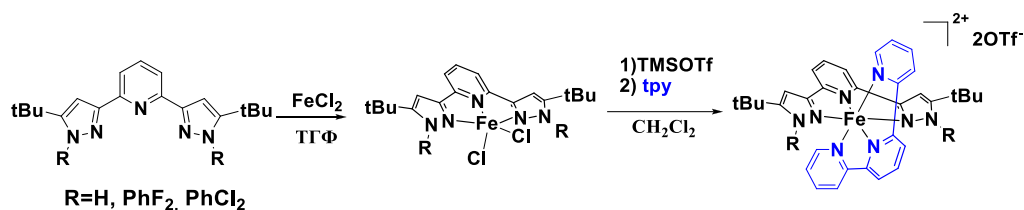


Схема 3. Синтез гетеролептических комплексов железа(II).

Предложенная модификация 3-бпр лиганда позволила получить первые комплексы железа(II) и кобальта(II) с N-замещенными 3-бпр лигандами, претерпевающих температурно-индуцированный СП, параметрами которого можно управлять методами молекулярного дизайна, например, введением подходящих заместителей в другие положения лиганда или выбором со-лиганда. Разработанные подходы к их дизайну могут быть перенесены и на другие популярные классы комплексов переходных металлов с N-гетероциклическими лигандами. Это открывает широкие возможности для получения новых молекулярных материалов с температурно-индуцированным СП, оптимизированным под требования их практического применения в сенсорах, дисплеях или устройствах сверхплотного хранения и сверхбыстрой обработки информации.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант №17-13-01456).

Список литературы

1. Halcrow M. A., Spin-crossover materials: properties and applications. John Wiley & Sons, **2013**.
2. Halcrow M. A., *Crystal*, **2016**, 6 (5) 58.
3. Kershaw Cook L. J. et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2016**, 128 (13), 4399-4403.
4. Nelyubina Y. et al. *Magnetochemistry*, **2018**, 4 (4), 46.
5. Pelascini F. et al. *Polyhedron*, **2004**, 23 (18), 3193-3199.
6. Nikovskiy I. et al. *Chemistry—A European Journal*, **2020**, 26 (25), 5629-5638
7. Melnikova E. K. et al. *Crystals*, **2020**, 10 (9), 793.
8. Pankratova Y. et al. *Inorganic chemistry*, **2020**, 59 (11), 7700-7709.

НОВЫЕ ФЕРМЕНТАТИВНО-РАСЩЕПЛЯЕМЫЕ КОНЬЮГИРОВАННЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОРФИРИНОИДОВ И ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В. Ф. Отвагин¹, Н. С. Кузьмина¹, Л. В. Крылова¹, А. В. Нючев¹, И. В. Балалаева¹, О. И. Койфман², А. Ю. Федоров¹

¹ННГУ им. Н.И. Лобачевского

²ИГХТУ

E-mail: votvagin@yandex.ru

На основе природного метилфеофорбида-а и ингибитора рецепторных тирозинкиназ кабозантиниба был синтезирован конъюгат, способный ферментативно расщепляться под действием β -глюкуронидазы с высвобождением терапевтических фрагментов. Для полученной молекулы было проведено изучение расщепления с помощью спектрофотометрии-спектрофлуориметрии и ВЭЖХ. Противоопухолевая активность новой молекулы исследована на различных опухолевых и неопухолевых клеточных линиях в присутствии и отсутствии экзогенной β -глюкуронидазы.

Ключевые слова: Фотодинамическая терапия; Химиотерапия; Конъюгаты, Хлорофилл-а.

Основной целью настоящего исследования является синтез и изучение свойств новых конъюгированных агентов, которые могут быть использованы в методах комбинированной фотодинамической и химиотерапии опухолевых заболеваний. Нами был предложен новый класс конъюгатов, состоящих из фотосенсибилизатора на основе производного хлорина-*e* и цитостатика-кабозантиниба, соединенных ферментативно-расщепляемым β -глюкуронидным линкером (Схема 1). Хлориновые соединения давно известны в качестве эффективных фотодинамических препаратов за счет низкой токсичности и способности генерировать активные формы кислорода под действием красного света. В свою очередь кабозантиниб (cabozantinib) является таргетным ингибитором тирозинкиназ, таких как VEGFR-2 и c-Met [1]. Кабозантиниб был одобрен FDA и EMA для лечения опухолей щитовидной железы и почек. Использование такого мощного цитостатика в составе комбинированного соединения позволит добиться максимальной эффективности при одновременной фотодинамической и химиотерапии опухолей. Конъюгированные фотосенсибилизаторы обладают рядом преимуществ относительно классической фотодинамической терапии и область изучения таких молекул активно развивается в последнее десятилетие [2]. Ранее нами уже были синтезированы некоторые молекулы схожего типа, демонстрирующие уникальные фармакологические свойства [3, 4].

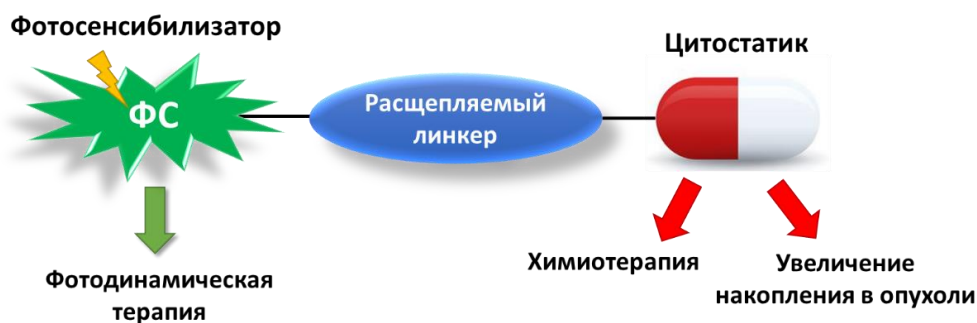


Схема 1

Одним из самых эффективных и распространенных методов создания комбинированных агентов является использование саморасщепляющихся линкеров. Такие линкеры под воздействием различных стимулов (например, свет, изменение pH среды, действие ферментов и т.д.) способны расщепляться с выделением терапевтических соединений. Среди саморасщепляющихся линкеров особое место занимают β -глюкуронидные линкеры, в которых гликозидная связь чувствительна к действию фермента β -глюкуронидазы (Схема 2)[5]. Действием β -глюкуронидазы происходит разрушение линкера с выделением лекарственного соединения. При этом применение β -глюкуронидных линкеров позволяет, в большей степени, избирательно расщеплять создаваемые конъюгаты именно в опухолевых тканях, поскольку последние известны своей высокой концентрацией фермента β -глюкуронидазы [5].

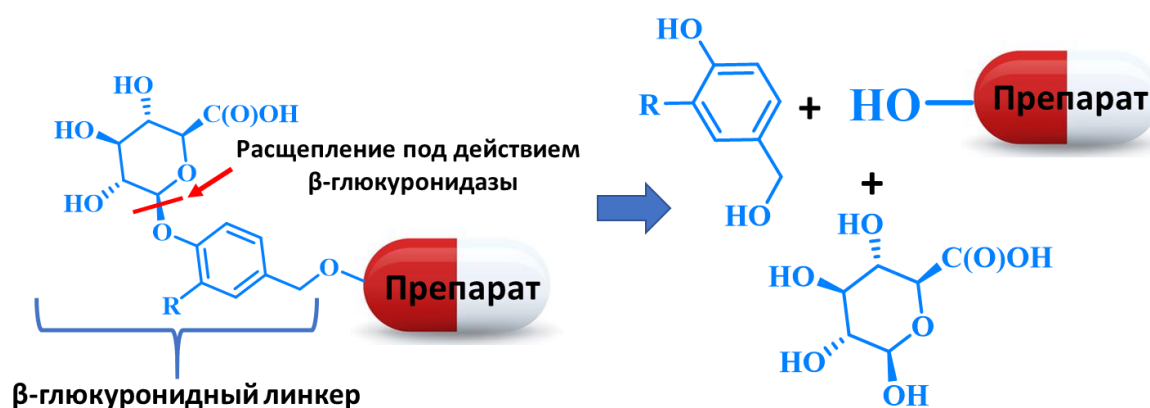


Схема 2

Таким образом предложенные нами конъюгаты на первом этапе терапии будут селективно связываться с опухолевыми клетками, экспрессирующими в избыточном количестве тирозинкиназы VEGFR и c-Met (Схема 3). Затем интернализация таких соединений и последующее расщепление в лизосомах действием β -глюкуронидазы приведет к выделению цитостатика-кабозантиниба и фотосенсибилизатора-хлорина, что в итоге позволит проводить одновременную фотодинамическую и химиотерапию опухолевых заболеваний. Стоит также отметить, что в связанной (пролекарственной) форме токсичность предлагаемых агентов будет незначительна до момента непосредственно ферментативного гидролиза. Для улучшения водорастворимости и биодоступности конъюгированных молекул в их состав планируется ввести остатки углеводов, что также является широко распространённым методом контроля амфифильности лекарственных препаратов.

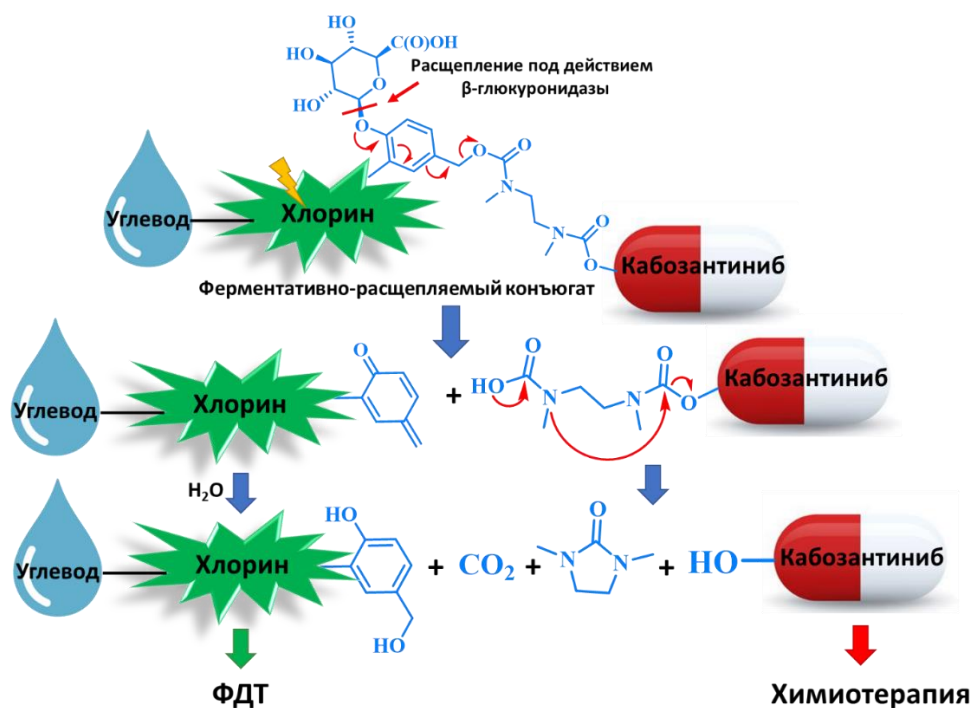


Схема 3

Руководствуясь предложенной концепцией, был получен конъюгат**1**, состоящий из β -глюкуронидного линкера, цинкового металлокомплекса производного хлорина-*e*₆ и производного кабозантиниба (Схема 4). В качестве исходных соединений были использованы коммерчески доступные глюкоуроно-3,6-лактон (пищевая добавка), апоцинин и циклопропан-1,1-дикарбоновая кислота. Фотосенсибилизирующая часть получена из метилфеофорбида-*a* (доступен выделением из сине-зеленых водорослей), предоставленного нам группой чл.-корр. РАН О.И.Койфмана (ИГХТУ, Иваново). Строение полученного соединения **1** было охарактеризовано различными физико-химическими методами, такими как ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Расщепление полученного конъюгата**1** было изучено путем добавления экзогенной β -глюкуронидазы к его раствору в фосфатном буфере. С помощью спектрофлуориметрии было показано, что разрушение лабильной глюкоуроновой связи приводит к процессам расщепления конъюгата с выделением хлориновой части, которая демонстрирует увеличение флуоресценции. С применением ВЭЖХ было показано, что ферментативный гидролиз конъюгата**1** протекает с выделением фрагмента кабозантиниба и металлокомплекса хлорина-*e*₆.

Исследование противоопухолевой активности и селективности нового конъюгата**1** исследовано на клеточных линиях T24 и RT4 (карцинома мочевого пузыря), имеющих повышенную экспрессию рецепторных тирозинкиназ VEGFR/c-Met. Показано, что противоопухолевая активность конъюгата**1** возрастает после добавления β -глюкуронидазы к инкубированным с ним клеточным линиям.

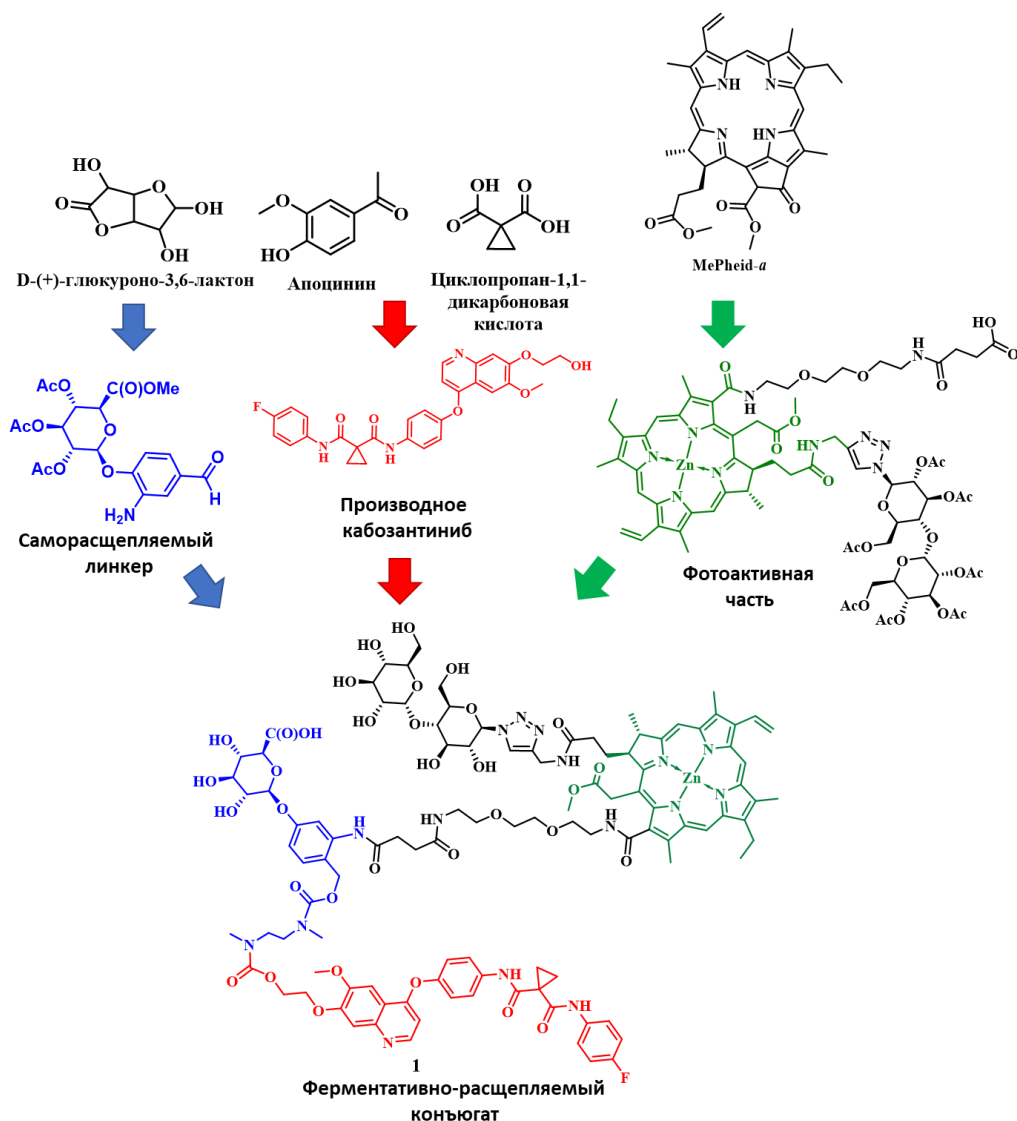


Схема 4

Таким образом синтезированное соединение **1** может быть использовано для создания лекарств нового поколения для комбинированной противоопухолевой терапии заболеваний, и активация которых будет происходить непосредственно в опухолевых клетках.

Список литературы

1. F. M. Yakes, J. Chen, J. Tan, K. Yamaguchi, Y. Shi, P. Yu, F. Qian, F. Chu, F. Bentzien, B. Cancilla, J. Orf, A. You, A. D. Laird, S. Engst, L. Lee, J. Lesch, Y.-C. Chou, A. H. Joly., *Mol. Cancer Ther.*, **2011**, 10, 2298.
2. L. Nguyen, M. Li, S. Woo, Y. You., *J. Clin. Med.*, **2019**, 8, 2198.
3. V. F. Otvagin, A. V. Nyuchev, N. S. Kuzmina, I. D. Grishin, A. E. Gavryushin, Y. V. Romanenko, O. I. Koifman, D. V. Belykh, N. N. Peskova, N. Yu. Shilyagina, I. V. Balalaeva, A. Yu. Fedorov., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 144, 740.
4. V. F. Otvagin, N. S. Kuzmina, L. V. Krylova, A. B. Volovetsky, A. V. Nyuchev, A. E. Gavryushin, I. N. Meshkov, Y. G. Gorbunova, Y. V. Romanenko, O. I. Koifman, I. V. Balalaeva, A. Yu. Fedorov., *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 11182.
5. I. Tranoy-Opalinski, T. Legigan, R. Barat, J. Clarhaut, M. Thomas, B. Renoux, S. Papat., *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 74, 302.

КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И НАНОЧАСТИЦ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛОПАРОВОГО СИНТЕЗА

М.С. Рубина, А.Ю. Васильков, А. В. Наумкин

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

E-mail: margorubina@yandex.ru

Аннотация работы: Развита приложения экологически допустимого метода металлопарового синтеза для получения функциональных материалов на основе хитозана и наночастиц переходных металлов (Cu, Ag и Au) в порошковой форме, а также в форме гидро- и аэрогелей. Комплексом спектральных методов анализа исследована природа взаимодействия матрицы хитозана и наночастиц металла в композитах. Полученные результаты закладывают научную основу для создания новых оригинальных форм металлокомпозитных биоматериалов на основе хитозана для целей биомедицины, сельскохозяйственной и пищевой индустрии.

Ключевые слова: наночастицы металлов; биоматериалы; металлопаровой синтез; полисахариды; хитозан.

В настоящее время наблюдается значительный интерес к возобновляемым материалам и экологически чистым ресурсам, таким как биополимеры. Среди биополимеров внимание исследователей привлекает полисахарид хитин, и в особенности его деацетилированное производное – хитозан. Материалы на основе хитозана и его производных имеют многочисленные применения в регенеративной медицине, фармацевтической, сельскохозяйственной и пищевой индустриях [1,2]. Включение наночастиц (НЧ) переходных металлов (Cu, Ag и Au), обладающих биологической активностью, в матрицу хитозана и биоматериалов на его основе в различной форме (гели, порошки, пленки, губки, гранулы) приводит к синергизму антимикробного действия в таких композитах [3]. Создание оригинальных форм биоматериалов на основе металлокомпозитов хитозана становится особенно актуальной задачей для решения проблемы XXI века – антибиотикорезистентности.

Основным методом получения металлокомпозитов является метод химического восстановления металлов, причем как в растворе, так и в твердой сформированной матрице [4]. Важным недостатком метода является наличие значительного количества посторонних примесей, в частности поверхностно-активных веществ, используемых при синтезе НЧ металлов, и побочных продуктов окислительно-восстановительных реакций, что затрудняет использование полученных материалов в биомедицинских целях. В связи с этим, актуальным становится развитие новых синтетических подходов к получению металлокомпозитов хитозана которые позволили бы эффективно управлять химическим состоянием металла в композитах, а также избежать или существенно снизить количество загрязнений, вносимых в материалы в условиях их получения.

Одним из эффективных методов получения НЧ металла и композитных материалов, их содержащих, является метод металлопарового синтеза (МПС). В период становления МПС применялся для получения металлоорганических соединений, которые сложно или вообще невозможно получить при помощи классических процедур органического синтеза. Метод основан на взаимодействии чрезвычайно реакционноспособных «атомарных металлов», получаемых испарением в высоком вакууме, с органическими реагентами в процессе их

совместной конденсации на охлаждаемых жидким азотом стенках реактора. При использовании в качестве органических реагентов слабокоординирующих органических растворителей продуктом синтеза является коллоидный раствор НЧ металла–органозоль. Пропитка коллоидным раствором носителей различной природы позволяет получать композитные материалы. Преимущества метода, такие как: отсутствие побочных продуктов синтеза при формировании металлических НЧ; отсутствие проблемы «недовосстановленности»; отсутствие ограничений, связанных с природой и формой используемого носителя, а также с природой используемого металла и органического реагента, обуславливают уникальность МПС для создания металлокомпозитных материалов. Важно отметить, что возможность осуществления синтеза в технологически замкнутом цикле делает метод экологически допустимым. Несмотря на очевидные достоинства метода, исследования в области получения металлосодержащих биополимеров и композиций на их основе с применением МПС, насколько известно авторам, ведутся только несколькими научными коллективами [5, 6].

В настоящем сообщении рассматривается цикл работ [6-12], посвященных развитию новых синтетических подходов к получению композитов на основе хитозана и НЧ переходных металлов (Cu, Ag и Au) с применением метода МПС. Общая схема получения металлокомпозитов изображена на рис. 1.

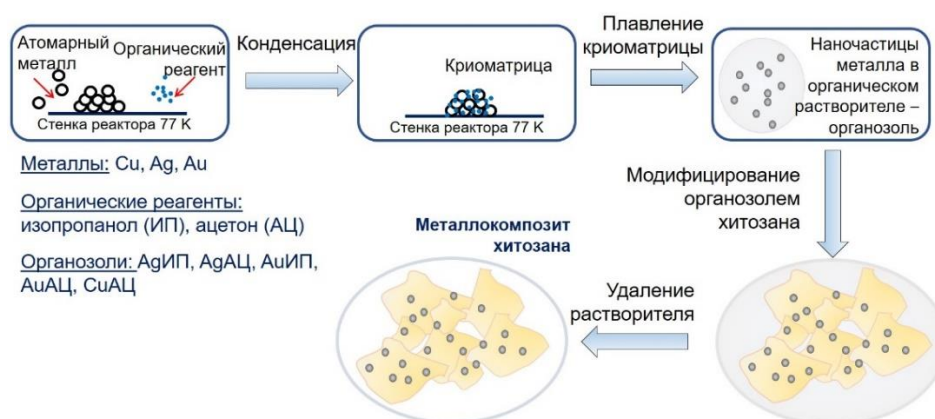


Рис. 1. Общая схема получения порошковых металлокомпозитов хитозана с помощью МПС.

Модифицированием хитозана с различными характеристиками (степень деацетилирования и молекулярный вес) с помощью синтезированных золь металлов получена серия нанокомпозитных материалов с содержанием металла, варьирующимся в широком диапазоне 0,1–5,0 масс.%. Впервые систематически изучен вопрос стабилизации НЧ, полученных методом МПС в матрице хитозана: исследованы влияние параметров золя, параметров полимерной матрицы на состав и структуру получающихся нанокомпозитов [8, 10, 12]. Методом просвечивающей электронной микроскопии установлено, что композиты содержат доминирующую фракцию сферических индивидуальных частиц со средними размерами от 2,0 до 4,0 нм в зависимости от используемой пары металл /органический реагент. Важным результатом работы является информация о химическом состоянии элементов в приповерхностном слое (5–8 нм). В Cu-содержащих системах регистрируются два окисленных состояния металла Cu^+ и Cu^{2+} с относительными концентрациями 25–53% и 47–75% соответственно. Для Ag- и Au-содержащих композитов установлено, что НЧ содержат металлы в состояниях M^0 и M^{n+} , близкое к окисленному, с относительными концентрациями 20–25% и 75–80%.

Предложена оригинальная концепция формирования пористых материалов при использовании в качестве прекурсоров порошков металлокомпозитов хитозана, полученных модифицированием исходного порошка хитозана органозолями металлов. Методика включает в себя стадии получения органозолей НЧ металлов методом МПС, нанесения органозолей на хитозан, стадии растворения металлосодержащего порошка в подходящем растворителе и гелеобразования. Таким образом были сформированы Cu- и Ag-содержащие гидрогели хитозана [6, 11]. При дальнейшей процедуре замены растворителя и сушки в сверхкритическом диоксиде углерода были получены аэрогели хитозана (рис. 2).

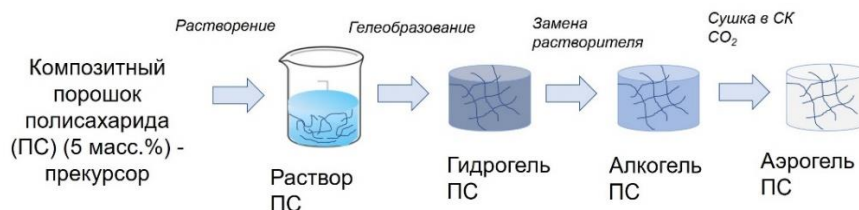


Рис. 2. Общая схема получения гидрогелей и аэрогелей на основе порошковых металлокомпозитов хитозана.

Полученные аэрогели образованы сетью фибрилл с диаметром 10–20 нм (рис. 3, слева). НЧ металла со средним размером около 4 нм равномерно распределены внутри хитозановых волокон (рис. 3, справа). Текстурные свойства аэрогелей были изучены с помощью метода низкотемпературной адсорбции азота. Величина удельной поверхности аэрогелей составила 112–169 м²/г, а суммарный объем мезопор более 0,73–0,89 см³/г. Для металлосодержащих аэрогелей удельная площадь поверхности увеличивается по сравнению с чистыми аэрогелями, а суммарный объем мезопор уменьшается, что может указывать на преимущественную стабилизацию НЧ в порах аэрогеля.

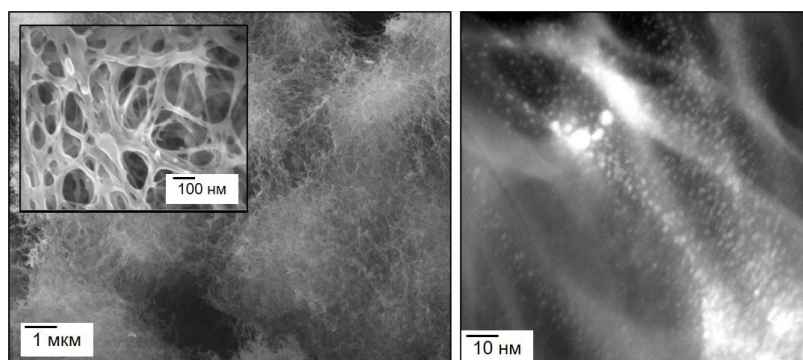


Рис. 3. Микрофотографии сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии аэрогеля хитозана. Слева – фибриллярная морфология аэрогеля. Справа – наночастицы серебра в темном поле.

Продемонстрирована возможность модифицирования органозолями металлов уже сформированных пористых матриц [7, 9, 10]. В качестве такой матрицы использовали биомиметический коллаген-хитозановый каркас, который успешно используется в медицинской практике в качестве ранозаживляющих повязок и имплантов. В результате модифицирования органозолями металлов коллаген-хитозановых матриц получены Ag- и Au-содержащие пористые композиты. Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия показала, что НЧ металла находятся в неокисленном состоянии и преимущественно стабилизированы внутри доменов, богатых хитозаном [9].

Большое внимание в работе уделяется возможностям применения полученных материалов. В частности, продемонстрирована перспективность использования металлосодержащих композитов, полученных с помощью МПС, в сельском хозяйстве, на примере исследования фунгицидной активности Cu-содержащих порошковых композитов хитозана. Подтверждена *in vitro* высокая активность против патогенных грибов картофеля двух видов *Rhizoctonia Solani* и *Sclerotium Rolfsii*[8]. Показана высокая фунгицидная и фунгистатическая активность Cu-содержащих гидрогелей хитозана против грибов *Aspergillus flavus*, обладающих способностью вырабатывать в большом количестве афлотоксины (сильные гепатоканцерогены) и поражающих пищевые продукты и корма для животных [11]. Полученные результаты имеют большое прикладное значение для сельскохозяйственной и пищевой индустрии для сдерживания и минимизации заражения микотоксинами пищевых продуктов и кормов для животных.

Список литературы

1. A. Anitha, S. Sowmya, P. T. S. Kumar, S. Deepthi, K. P. Chennazhi, H. Ehrlich, M. Tsurkan, R. Jayakumar, *Prog. Polym. Sci.*, **2014**, 39, 1644.
2. A. El Hadrami, L.R. Adam, I. El Hadrami, F. Daayf, *Mar. Drugs.*, **2010**, 8, 968.
3. H. Palza, *Int. J. Mol. Sci.*, **2015**, 16, 2099.
4. C. Saldias, S. Bonardd, C. Quezada, D. Radic, A. Leiva, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2017**, 17, 87.
5. G. Cárdenas, V. Sáez, C. Cruzat, *J. Cluster Sci.*, **2017**, 28, 1127.
6. M. S. Rubina, I. V. Elmanovich, A. V. Shulenina, G. S. Peters, R. D. Svetogorov, A. A. Egorov, A. V. Naumkin, A. Y. Vasil'kov, *Polym. Test.*, **2020**, 86, 106481.
7. M. S. Rubina, E. E. Said-Galiev, A. V. Naumkin, A. V. Shulenina, O. A. Belyakova, A. Y. Vasil'kov, *Polym. Eng. Sci.*, **2019**, 59, 2479.
8. M. S. Rubina, A. Y. Vasil'kov, A. V. Naumkin, E. V. Shtykova, S. S. Abramchuk, M. A. Alghuthaymi, K. A. Abd-Elsalam, *J. Nanostructure Chem.*, **2017**, 7, 249.
9. M. S. Rubina, E. E. Kamitov, Y. V. Zubavichus, G. S. Peters, A. V. Naumkin, S. Suzer, A. Y. Vasil'kov, *Appl. Surf. Sci.*, **2016**, 366, 365.
10. А. Ю. Васильков, М. С. Рубина, А. В. Наумкин, Я. В. Зубавичус, О. А. Белякова, Ю. В. Максимов, В. К. Имшенник, *Изв. АН, Сер. хим.*, **2015**, 7, 1663.
11. K. A. Abd-Elsalam, M. A. Alghuthaymi, A. Shami, M. S. Rubina, S. S. Abramchuk, E. V. Shtykova, A. Yu. Vasil'kov, *J. Fungi.*, **2020**, 6, 12.
12. M. S. Rubina, A. V. Shulenina, R. D. Svetogorov, A. Y. Vasil'kov, *Macromol. Symp.*, **2020**, 389, 1900067.

МОНОКРИСТАЛЛЫ НА ОСНОВЕ ФЛУОРЕНИЛИДЕНА С АГРЕГАЦИОННО-ИНДУЦИРУЕМОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИЕЙ

А.А. Сони́на^{1,2}, А.Д. Куи́мов¹, И. П. Коскин^{1,2}

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

²Новосибирский государственный университет

E-mail: belalina04@gmail.com

Аннотация работы: исследованы люминофоры и красители производных флуоренилидена, обладающие свойством агрегационно-индуцируемой люминесценции. Соединения обладают термо- и механо-зависимой флуоресценцией, вызванной конформационным изменением. Показана эффективность метода добавок для кристаллизации плохо кристаллизуемых соединений, которая не только улучшает качество кристалла, но может приводить к получению новых полиморфных модификаций.

Ключевые слова: полиморфизм, монокристалл, фазовый переход, со-олигомер, оптоэлектронные свойства.

Большинство сопряженных органических люминофоров – основных рабочих материалов для органической электроники, обладают высоким квантовым выходом фотолюминесценции (КВ ФЛ) только в растворе и низким в твердом состоянии из-за тушения люминесценции за счет эффектов агрегации. Лишь редкие представители данного класса соединений демонстрируют обратную зависимость: такой эффект называется агрегационно-индуцированной эмиссией (Aggregation-Induced Emission, AIE). Причина столь нестандартных свойств кроется в присутствии в структуре молекул конформационно-подвижных фрагментов (роторов) с непланарной конформацией. Именно вращение роторов является эффективным каналом тушения фотолюминесценции и причиной низкого КВ ФЛ в растворе. В тоже самое время, этот канал тушения затруднен в твердой фазе из-за образования межмолекулярных взаимодействий, что приводит к более эффективной фотолюминесценции в кристаллическом состоянии.

За последние годы данный эффект привлекает все большее внимание исследователей [1-3] благодаря многообразию потенциальных и перспективных приложений: органические светодиоды и транзисторы, органические лазеры, «умные» материалы, чувствительные к внешним воздействиям, флуоресцентные чернила. Примерами таких люминофоров являются: производные флуоренилидена [4-9], силола [10], тетрафенилэтилена [2], дистирилантрацена [3] и другие [1, 11-12]. Но прогресс не стоит на месте, а потому поиск и всестороннее изучение новых структурных блоков для AIE материалов является востребованной и важной задачей.

Соединения, содержащие 9H-флуорен-9-метиленовый фрагмент являются отличным примером AIE систем с высокой вращательной степенью свободы. Данное свойство может быть использовано для получения молекул, обладающих чувствительностью к внешним воздействиям (механический стресс, нагревание, давление) с возможным применением для оптической записи или датчиков. В данной работе изучены производные флуоренилидена, проявляющие агрегационно-индуцируемую люминесценцию. Молекулярные структуры исследуемых соединений изображены на рис. 1.

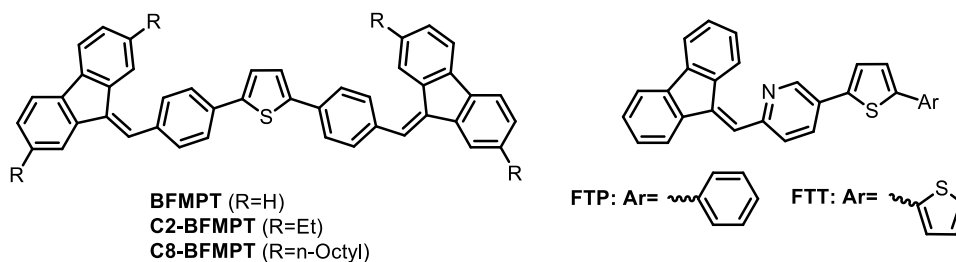


Рисунок 1. Молекулярная структура исследуемых люминофоров.

Соединение бис(4-((9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофен (**BFMPPT**) имеет необратимую термо- и механо-зависимую флуоресценцию, вызванную конформационным изменением при фазовом переходе (Refcodes: XOGMUE (форма I) и XOGMUE01 (форма II))(рис. 1) [13]. Из раствора одновременно кристаллизуются оранжевые иголки (форма I) и зеленые пластинки (форма II), которые при УФ-облучении светят желтым и зеленым, соответственно. Кристаллы формы I являются метастабильными и при воздействии внешних факторов: нагревания (выше 240°) и перетирания переходят в форму II. Полиморфные формы отличаются конформациями молекул (разница торсионных углов составляет <math><25^\circ</math>) (рис. 3) и имеют близкие вклады межмолекулярных взаимодействий, согласно анализу поверхности Хиршфельда. **BFMPPT** имеет низкий КВ ФЛ в растворах (циклогексан, хлороформ, ацетонитрил, ДМСО) – меньше 1%. При варьировании вязкости растворителей (бинарная система ДМСО-глицерин) и достижении 15 сантипуаз КВ ФЛ в растворе перестает расти и не превышает 2,3%. Квантовые выходы фотолюминесценции монокристаллов остаются высокими (~ 40%, согласно данным полученным методом интегрирующей сферы) даже после нагревания. Таким образом, цвет излучения монокристаллов **BFMPPT** можно необратимо менять с желтого на зеленый с сохранением эффективности люминесценции.



Рис. 1. Монокристаллы формы II при УФ-облучении (405 нм) до и после нагревания.

BFMPPT присутствует стерическое отталкивание между флуореном и фениленом, что приводит к непланарной молекулярной структуре, поэтому в работе были изучены также производные 2-((9H-флуорен-9-илиден)метил)пиридина для уменьшения стерического отталкивания за счет образования внутримолекулярного C-H...N взаимодействия: 2-((9H-флуорен-9-илиден)метил)-5-(5-фенилтиофен-2-ил)пиридин (**FTP**) и 2-((9H-флуорен-9-илиден)метил)-5-([2,2'-бифтиофен]-5-ил)пиридин (**FTT**, RefcodeJULPAK)[14]. Последний проявляет обратимый механофлюорохромизм (МФХ): спектр фотолюминесценции сдвигается в красную область при перетирании или давлении и восстанавливается спустя сутки (Рис. 2). Мы предполагаем, что данное явление связано с планаризацией флуорен-пиридинового фрагмента при механическом воздействии на кристалл. Соединения имеют низкий КВ ФЛ в растворе, меньше 0,3%, при агрегации веществ в растворе методом

осаждения водой интенсивность спектров ФЛ повышается. Для подтверждения АИЕ свойств, соединения помещали в полиметилметакрилатную (РММА) матрицу и КВ ФЛ увеличивался примерно в 20 раз по сравнению с раствором. КВ ФЛ кристаллов FTT и FTT составляет 33% и 13%, соответственно.

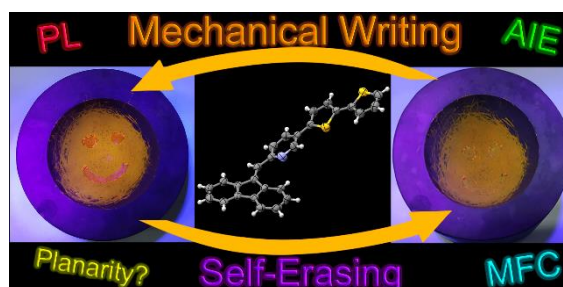


Рис. 2. Обратимый механофлюорохромизм FTT при УФ-облучении (405 нм).

Смайлик нарисован путем надавливания стеклянной палочкой на вещество чтобы показать обратимость явления.

BFMPT имеет низкую растворимость в органических растворителях (0,15 г/л в толуоле), поэтому следующий этап работы связан с увеличением растворимости путем введения алкильных заместителей с разной длиной. Для этого в положения 2 и 7 флуоренового фрагмента BFMPT были введены этильные (C2-BFMPT, Refcode INOXER01) и октильные заместителями (C8-BFMPT, Refcode INOXUH): 2,5-бис(4-((2,7-диалкил-9H-флуорен-9-илиден)метил)фенил)тиофен [15]. Растворимость C2-BFMPT повысилась до 0,6 г/л, для C8-BFMPT нижняя граница растворимости оценена как 0,2 М. Кристаллы C8-BFMPT приемлемого для PCA качества удалось получить растворными методами, но небольшое добавление антрацена в качестве молекулы добавки позволило вырастить кристаллы и определить их кристаллическую структуру, которая отличается от структуры синтезированного порошка C8-BFMPT (Рис. 3).

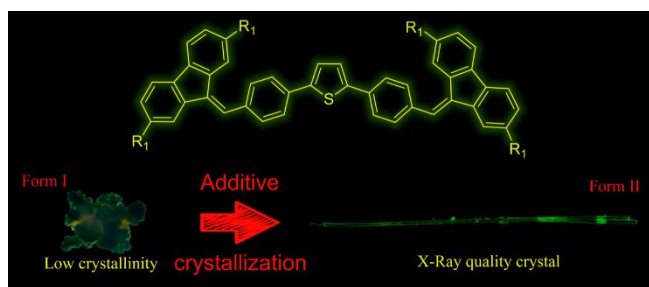


Рис. 3. Использование метода добавок улучшает качество кристаллов и приводит к появлению новой полиморфной модификации C8-BFMPT.

Таким образом, в работе было изучено пять соединений, содержащих 9H-флуорен-9-метиленовый фрагмент, обладающих свойством агрегационно-индуцируемой люминесценции. Соединения представляют собой люминофоры и красители с усилением КВ ФЛ при агрегации (осаждении, увеличении вязкости или кристаллизации). Также показан эффект метода добавок на кристаллизацию соединений. Результаты этой работы демонстрируют, что соединения на основе 9H-флуорен-9-метиленового фрагмента являются перспективными материалами для дизайна и получения «умных» материалов с АИЕ, нанесения временных флуоресцентных изображений и самовосстанавливающихся механо-чувствительных датчиков.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам НИОХ СО РАН: зав. Лаборатории органической электроники к.х.н. М.С. Казанцеву, к.х.н. К.С. Мельниковой-Беккер за синтез исследуемых соединений, к.х.н. И.К. Шундриной за проведение ДСК и ТГ, коллективу ГРСА НИОХ СО РАН: д.х.н. И.Ю. Багрянской, д.х.н. Ю.В. Гатилову и Т.В. Рыбаловой; сотрудникам НГУ: к.х.н. Е.А. Лосеву, А.Ф. Ачкасову, д.х.н. Ю.В. Сереткину и д.х.н. Е.В. Болдыревой за содействие в проведении порошковых рентгеноструктурных экспериментов и к.х.н. Е.А. Мостовичу за синтез **BFMP**.

Список литературы

1. J. Mei, N. L. C. Leung, R. T. K. Kwok, J. W. Y. Lam and B. Z. Tang, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 11718–11940.
2. Z. Yang, Z. Chi, Z. Mao, Y. Zhang, S. Liu, J. Zhao, M. P. Aldred and Z. Chi, *Mater. Chem. Front.*, **2018**, *2*, 861-890.
3. J. Zhao, Z. Chi, Z. Yang, Z. Mao, Y. Zhang, E. Ubba and Z. Chi, *Mater. Chem. Front.*, **2018**, *2*, 1595-1608.
4. H. Tong, Y. Dong, M. Haubler, J.W.Y.Lam, H.H.-Y.Sung, I.D.Williams, J.Sun, B.Z.Tang, *Chem. Commun.*, **2006**, *2006*, 1133-1135.
5. Q.Zeng, Z. Li, Y. Dong, C. Di, A. Qin, Y. Hong, L. Ji, Z. Zhu, C.K.W.Jim, G. Yu, Q. Li, Z. Li, Y. Liu, J. Qin, B.Z.Tang, *Chem. Commun.*, **2007**, 70-72.
6. Y.Dong, J.W.Y.Lam, A.Qin, Z.Li, J.Sun, H.H.-Y.Sung, I.D.Williams, B.Z. Tang, *Chem. Commun.*, **2007**, 40-42.
7. P.Gopikrishna, P.K.Iyer, *J. Phys. Chem. C.*, **2016**, *120*, 26556–26568.
8. P.Gopikrishna, L.R.Adil, P.K. Iyer, *Mater. Chem. Front.*, **2017**, *1*, 2590-2598.
9. G.A.Corrente, E.Fabiano, F.Manni, G.Chidichimo, G.Gigli, A.Beneduci, A.-L. Capodilupo, *Chem. Mater.*, **2018**, *30*, 5610–5620.
10. J.Luo, Z.Xie, J.W.Y.Lam, L.Cheng, H. Chen, C.Qiu, H.S.Kwok, X.Zhan, Y.Liu, D.Zhuc, B.Z. Tang, *Chem. Commun.*, **2001**, 1740-1741.
11. C.Ge, Y. Liu, X. Ye, X. Zheng, Q. Han, J. Liu, X. Tao, *Mater. Chem. Front.*, **2017**, *1*, 530-537.
12. M.Saccone, S.Riebe, J.Stelzer, C.Wölper, C. G.Daniliuc, J. Voskuhl, M.Giese, *CrystEngComm.*, **2019**, *21*, 3097-3105.
13. M.S. Kazantsev, A.A. Sonina, I.P. Koskin, T.V. Rybalova, E. Benassi, E.A.Mostovich. *MaterChemFront.*, **2019**, *3*, 1545–54.
14. A. D. Kuimov, C.S. Becker, I.P.Koskin, D.E. Zhaguparov, **A.A. Sonina**, I.K. Shundrina, P.S. Sherin, M.S. Kazantsev, *DyesandPigments*, **2020**, *181*, 108595.
15. M.S.Kazantsev, **A.A.Sonina**, I.P.Koskin, P.S.Sherin, T.V.Rybalova, E.Benassi, E.A.Mostovich, *Mater. Chem. Front.*, **2019**, *3*, 1545-1554.

РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ВИТАМИНА В₆ (ПИРИДОКСАЛЯ).

А.В. Трифонов¹, Л.К. Кибардина¹, А. Б. Добрынин¹, А. Р. Бурилов¹, М. А. Пудовик¹

¹ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
E-mail: alexey.trifonov@iopc.ru

Аннотация работы: с целью синтеза новых потенциально биологически активных соединений изучена реакционная способность пиридоксаль и его производных в реакциях с гидроксил содержащими ароматическими и гетероароматическими соединениями (фенолы, полифенолы, пиразол-5-оны, кумарины). Синтезирован и охарактеризован ряд новых, неизвестных ранее производных пиридоксаль различного строения.

Ключевые слова: пиридоксаль; витамин В₆; фенолы; пиразол-5-оны; кумарины; электрофильное замещение.

На сегодняшний день имеется большое число публикаций, посвященных, в основном, изучению реакций пиридоксаль с некоторыми соединениями, содержащими аминогруппу (первичные амины, аминокислоты), т.е. синтезу азометинов пиридоксаль. Однако, практически не изучена возможность использования пиридоксаль в качестве алкилирующего агента в реакциях электрофильного замещения в ароматическое ядро фенолов, полифенолов и гетероароматических соединений. Таким образом, введение в молекулу пиридоксаль новых фрагментов, в том числе и биологически активных, может привести к получению новых лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и минимальной токсичностью. В связи с этим, разработка методов синтеза, получение и исследование свойств неизвестных до настоящего времени производных пиридоксаль является важной и актуальной задачей.

Среди циклических производных пиридоксаль, содержащих арильный заместитель в фурановом цикле, найдены вещества представляющие определенный интерес с точки зрения биологической активности, в основном это были 3-арилзамещенные фуропиридины, например циклетанин – новый гипотензивный препарат, обладающий натрийуретическим и диуретическим эффектами. Круг 1-арилзамещенных фуропиридинов крайне ограничен.

Мы разработали новый метод синтеза 1-арилфуропиридинов **4a-e**, основанный на катализируемой соляной кислотой конденсации пиридоксаль гидрохлорида **1** (и его циклических производных **2**, **3**) с различными фенолами (схема 4).

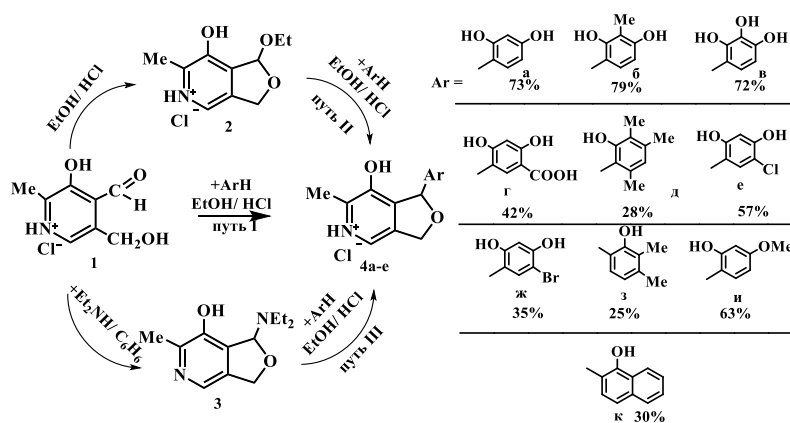


Схема 4

Данная методика позволяет получать производные 1-арилфуропиридина с высокой региоселективностью и достаточно хорошими выходами, однако, следует отметить, что нам удалось вовлечь в эту реакцию лишь наиболее реакционно способные фенолы.

Изменяя условия проведения реакции, мы установили, что наилучший результат достигается при проведении ее в растворе концентрированной соляной кислоты. Применение усовершенствованной методики позволило получить продукты **4л,м**, не доступные ранее, а также увеличить выход продуктов **4г,д** (схема 5).

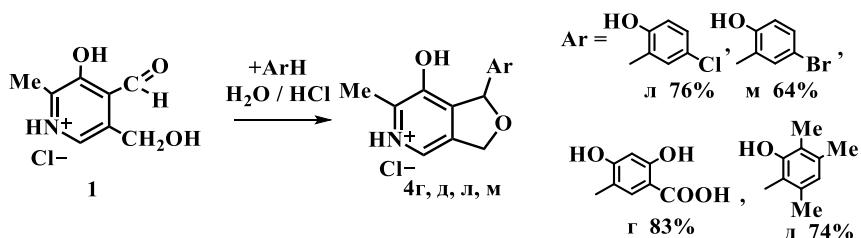


Схема 5

Использование данной методики также позволило получить в реакции незамещенного фенола **5с** пиридоксаль гидрохлоридом **1** продукты *орто*-**6а** и *пара*-**6б** замещения, которые были выделены и охарактеризованы в индивидуальном виде (схема 6), а также продукт двойного замещения **7**, имеющий в составе молекулы сразу два фуропиридиновых фрагмента в *орто*- и *пара*-положениях фенола одновременно (схема 6).

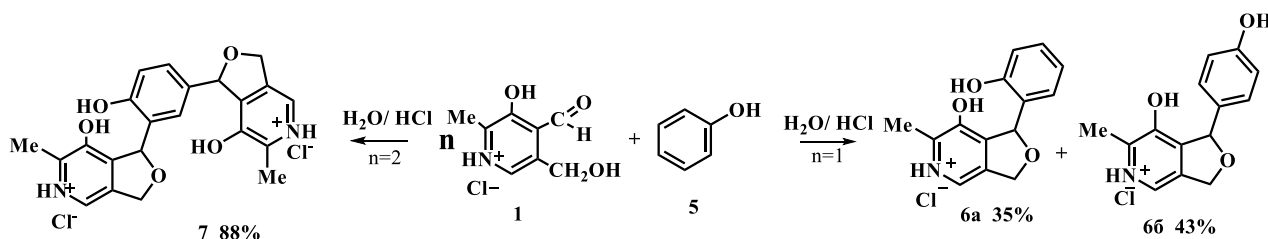


Схема 6

С целью получения соединения, в котором будет присутствовать фрагмент витамина В₆ и реакционноспособная формильная группа, в реакцию с **1** был введен 2,4-дигидроксибензальдегид **8** (схема 7).

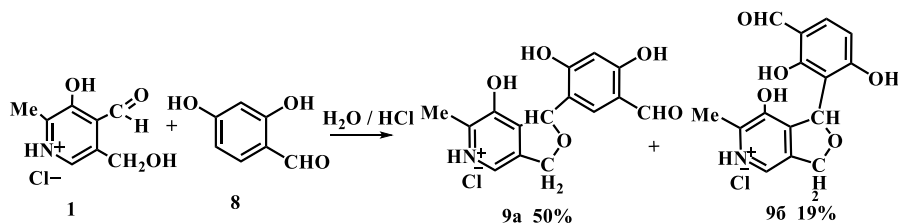


Схема 7

Продукт **9а** выпадает в осадок уже в реакционной смеси в ходе реакции, а второй продукт **9б** остается в растворе кислоты и выделяется после частичного или полного её удаления. Оба продукта были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы данными ЯМР ¹Н, ¹³С, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Низкий выход соединения **9б** объясняется сложностью его выделения и очистки.

Помимо фенолов и полифенолов в реакциях с пиридоксалем нами были изучены производные пиразол-5-онов. Ранее нами было показано, что пиридоксаль гидрохлорид

1 реагирует с 3-метил-1-фенилпиразол-5-оном [1]. Вводя в реакцию с пиридоксалем другие производные пиразол-5-онов мы получили неизвестные ранее соединения (схема 8). Эксперименты проводились в условиях, описанных ранее (в среде спирта в присутствии концентрированной соляной кислоты).

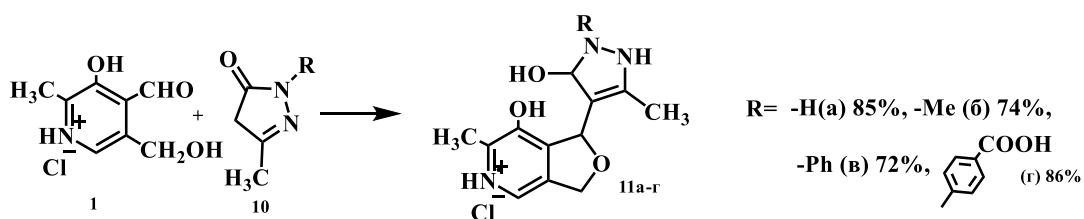


Схема 8

При использовании в реакции с пиридоксалем пиразолонов **11**, **12**, содержащих первичную аминогруппу, имелась возможность образования как 1-гетероарилфуropyридина, так и пиридоксалиденазометина. Оказалось, что реакция пиразолона **11** с пиридоксаль гидрохлоридом осуществляется без участия амино группы с образованием соответствующего 1-гетероарилфуropyридина **13** (схема 9).

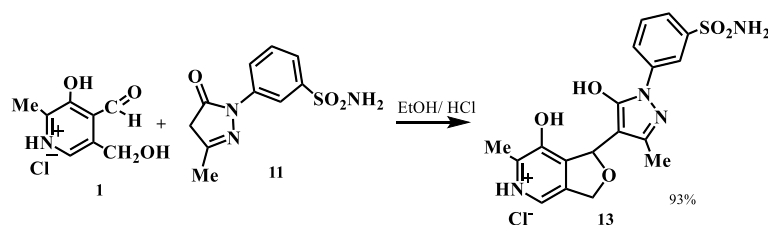


Схема 8

В реакции пиридоксаль гидрохлорида с 3-амино-1-фенил-5-пиразолоном **12** реакция осуществляется с участием аминогруппы, что приводит к получению азометина **14** (схема 9).

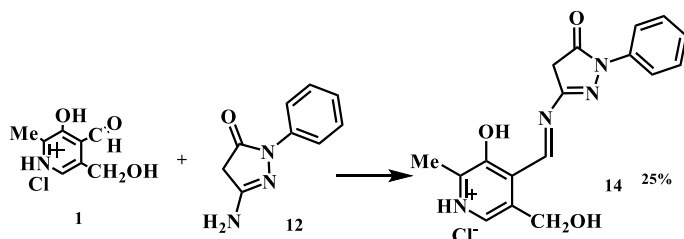
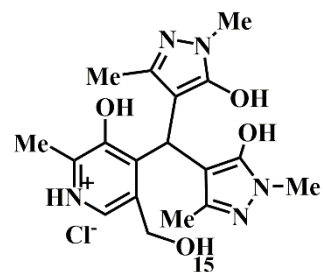


Схема 9

Все выше приведенные реакции проводились при эквимольном соотношении исходных реагентов, хотя теоретически возможно образование продуктов состава 1:2. В ходе исследования мы также наблюдали в масс-спектрах MALDI помимо основного сигнала, соответствующего массе молекулярного иона продукта состава 1:1, небольшой сигнал, соответствующий молекулярному иону продукта состава 1:2. Мы осуществили реакцию пиридоксаль гидрохлорида **1** с пиразолоном **10б** в соотношении 1:2 и выделили 4-диарилметан пиридин **15** с выходом 94%.



Расширяя круг гетероциклических соединений, способных участвовать в превращениях такого типа, и формировать различные «гибридные» соединения, мы изучили реакции пиридоксала и его производных с 4-гидроксикумарином. Известно, что его производные

широко используются в качестве антикоагулянтов, противоопухолевых, анти-ВИЧ, жаропонижающих, косметических и антитромботических препаратов [2-5].

На первом этапе работы мы изучили реакцию пиридоксаль гидрохлорида с 4-гидроксикумарином в смеси этиловый спирт/концентрированная соляная кислота. Однако, основным продуктом в этой реакции является 1-этоксифуропиридин, а 4-гидроксикумарин возвращается в исходном виде. При оптимизации условий протекания реакции было установлено, что взаимодействие пиридоксаль **1'** с 4-гидроксикумарином **16** в растворе абсолютного этилового спирта проходит при кипячении без использования соляной кислоты и приводит к образованию нового 1-гетероарилфуропиридина **17** с выходом 97%. (схема 10)

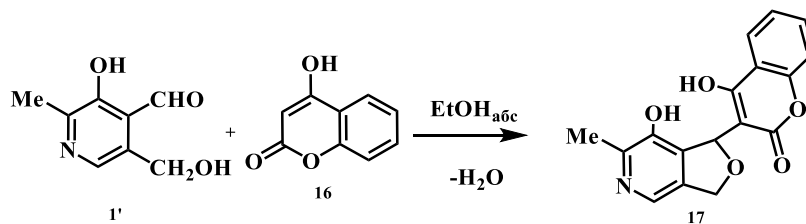


Схема 10

В реакции пиридоксаль гидрохлорида **1с** 4-гидроксикумарином в среде абсолютного этанола вне зависимости от исходного соотношения реагентов (1:1 или 1:2) получен продукт **18** состава 1:2 (схема 11).

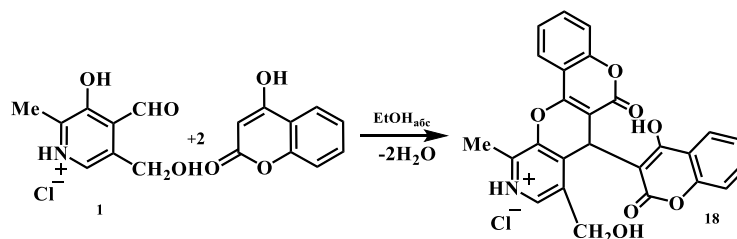


Схема 11

Таким образом, в данной работе пиридоксаль и его производные изучены в качестве алкилирующих агентов в реакциях электрофильного замещения в ароматическое ядро фенолов, полифенолов, кумаринов и пирозол-5-онов. Синтезирован и охарактеризован широкий круг неизвестных ранее 1-арил(гетарил)фуропиридинов и хроменопиридинов, имеющих в своем составе фрагмент витамина В₆.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № **21-13-00022**, <https://rscf.ru/project/21-13-00022/>

Список литературы

1. L.K. Kibardina, L.V. Chumakova, A.S. Gazizov, A.R. Burirov, M.A. Pudovik, *Synthesis*, **2015**, *47*, 721.
2. I. Manolov, S. Raleva, P. Genova, A. Savov, L. Froloshka, D. Dundarova, R. Argirova, *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2006**, 71938.
3. I. Manolov, C. Maichle-Moessmer, I. Nicolova, N. Danchev, *Arch. Pharm.*, **2006**, *339*, 319.
4. K.M. Khan, S. Iqbal, M.A. Lodhi, G.M. Maharvi, M.I. Zia-Ullah, Atta-ur-Rahman, M.I. Choudhary, S. Perveen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 1963.
5. J. Lehmann, *Lancet*, **1943**, *241*, 611.

ГРЕБНЕОБРАЗНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

П. А. Фетин¹, М.В. Кадников¹, В.И. Фетина¹, А.А. Лезов¹, И.М. Зорин¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
E-mail: p.fetin@spbu.ru

Аннотация работы:

Получены серии гребнеобразных полиэлектролитов с катионными группами и противоионами различной гидрофобности, а также различной длиной углеводородного спенсера между полимерной цепью и полярной группой. Проведен сравнительный анализ мицеллярных свойств гребнеобразных полиэлектролитов со свойствами низкомолекулярных ПАВ. Изучена надмолекулярная структура полиэлектролит - коллоидных и интерполиэлектролитных комплексов в конденсированной фазе.

Ключевые слова: гребнеобразный полиэлектролит; самоорганизация; мицеллярный катализ; надмолекулярная структура.

Самоорганизация вещества является основой функционирования живых систем [1]. Исследование процессов самоорганизации вдохновляют ученых не одно десятилетие. Глобальная цель таких исследований — приблизиться к пониманию функционирования живой материи. Общепризнано, что амфифильная структура молекул чаще всего является движущей силой процессов самоорганизации. Самыми известными амфифилами по праву являются поверхностно-активные вещества (ПАВ). Изучение процессов самоорганизации амфифильных соединений привело к открытиям в биомиметике, к созданию разнообразных сенсорных устройств, разработке защитных покрытий [2-4]. Область интересов этой работы относится к использованию процессов самоорганизации амфифильных полимерных соединений для создания каталитических систем, работающих по механизму локального концентрирования субстрата и реагента. В биологических системах их аналогом является действие поверхностно-активных желчных кислот в процессах пищеварительного расщепления жиров. В случае использования ионных поверхностно-активных веществ, можно предположить синергизм гидрофобных и ионных взаимодействий субстрата и реагента с мицеллами. В литературе представлено много работ по исследованию низкомолекулярных ПАВ для мицеллярных каталитических систем. Модельной каталитической реакцией в большинстве исследований является реакция гидролиза сложного эфира [5-7], а также окислительно-восстановительные реакции [8] с УФ детектированием скорости химической реакции. Проблеме мицеллярного катализа таких реакций посвящены соответствующие обзоры [9], разработаны теоретические подходы к описанию этого явления [10]. Изучение кинетики и механизмов таких мицеллярных процессов имеет как практический интерес (например, в работе [5] субстратом выступает сложный эфир фосфорной кислоты; такие системы являются перспективными для расщепления токсичных органофосфатов в мягких условиях), так и несет фундаментальное знание о природе самоорганизации ПАВ и их взаимодействии с гидрофобным субстратом.

Исследованию полимерных ПАВ для создания мицеллярных катализаторов уделено недостаточно внимания. В этой работе под полимерными ПАВ будут приняты гребнеобразные полиэлектролиты (полимыла), полученные полимеризацией поверхностно-активных мономеров. Гребнеобразные полиэлектролиты являются перспективной платформой для создания умных полимерных систем. Сочетание гидрофобного и

электростатического взаимодействия с ковалентными связями мономерных звеньев в макромолекуле приводит к значительным преимуществам таких соединений, а именно, это улучшенные «свойства ПАВ». Раствор гребнеобразных полиэлектролитов может солубилизировать нерастворимые в воде вещества во всем диапазоне концентраций, для таких ПАВ нет критической концентрации мицеллообразования [11], характерной для низкомолекулярных аналогов. Существует множество примеров гребнеобразных полиэлектролитов, используемых для очистки сточных вод, мицеллярной хроматографии [12,13]. Повышение концентрации гребнеобразных полиэлектролитов может привести к образованию ассоциатов. Несмотря на их низкий процент в растворе, ассоциаты влияют на солубилизирующую способность полимера и могут быть использованы для мицеллярного катализа. Успешное применение гребнеобразных полиэлектролитов для гидролитического разрушения фосфорорганических соединений в мягких условиях было продемонстрировано на производных поли-11-акрилоилоксиундецилтриметиламмония бромиде [14] (Эта работа будет обсуждаться в докладе). Одним из преимуществ полимерных катализаторов в сравнении с низкомолекулярными ПАВ является возможность разделения реакционных смесей и регенерации катализатора, например методом диализа. Еще одной особенностью гребнеобразных полиэлектролитов является регулируемое бактерицидное действие полимера. В работе [15] исследовали корреляцию между длиной гидрофобного спейсера, соединяющего полимерную цепь и триэтиламмонийную группу, с антимикробной активностью в отношении штаммов дрожжей и бактерий. Для образцов мономеров было установлено, что гидрофобные спейсеры C11 и C12 обладают наилучшей антимикробной активностью. Эти мономеры были использованы для получения сополимеров – компонентов мембран для очистки воды. Такие мембраны имеют гораздо более длительный срок службы из-за отсутствия обрастания водорослями [16].

При использовании полимерного ПАВ есть большое число параметров, влияющих на их способность к ассоциации в растворе, что открывает возможность оптимизации химической структуры полимерного вещества практически под любой субстрат в условиях мицеллярно-каталитической реакции. Уровень развития современной химии высокомолекулярных соединений позволяет решить многие задачи по созданию полимеров с заданными параметрами. С помощью методов контролируемой полимеризации, могут быть получены высокомолекулярные вещества с заданной молекулярной массой и молекулярно-массовым распределением; удастся управлять порядком соединения мономеров в полимерную цепь (получать блок-сополимеры, градиентные и альтернантные сополимеры) [17]. Особый интерес представляют процессы полимеризации предварительно ассоциированных мономеров. В этом случае происходит увеличение скорости полимеризации, а также увеличение реакционной способности мономеров, вызванные их предварительной ассоциацией. Подобные эффекты иногда приводят к получению полимеров, синтез которых невозможен в не ассоциированном состоянии.

Основными объектами исследования этой работы были выбраны гребнеобразные полиэлектролиты акриловых эфиров 11-бромундеканола, содержащие ароматические (пиридиновая, хинолиновая) и алифатические (N-метилморфолиновая, триэтиламмонийная, триметиламмонийная) ионные группы. В структуре таких полимеров производили вариацию типа противоиона и длины углеводородного спейсера, разделяющего полимерную цепь и катионную заряженную группу.

Одним из важных мицеллярных свойств гребнеобразных полиэлектролитов является способность к солюбилизации (растворение в мицеллярной псевдофазе малополярных веществ). Было установлено, что увеличение солюбилизационной емкости гребнеобразных полиэлектролитов может быть достигнуто введением в структуру полимера гидрофобного противоиона (толуолсульфоната, а также деканоата и додеcanoата), а также увеличением ионной силы раствора. Использование ароматической катионной группы в полиэлектролите также вызывает увеличение солюбилизационной емкости, однако, этот эффект менее выражен. Полученные полимерные ПАВ обладают на порядок большей солюбилизационной емкостью по сравнению с их мономерами. Они могут солюбилизировать малополярные вещества во всем концентрационном диапазоне, включая крайне низкие концентрации полимеров. Было установлено, что большая солюбилизационная емкость – это один из ключевых параметров для успешного применения этих веществ в мицеллярно-каталитических реакциях. В этой работе была исследована каталитическая реакция щелочного гидролиза паранитрофенилбутирата в мицеллярной псевдофазе. Добавление хлорида натрия приводит к снижению максимального ускоряющего эффекта катализатора за счет наличия конкуренции хлорид аниона с нуклеофилом за связывание с полимером, этот эффект оказался определяющим данным случае. Использование кинетической модели Березина для исследуемой мицеллярной реакции позволило установить, что, несмотря на более низкие константы скорости гидролиза в мицеллярной псевдофазе, увеличение концентрации субстрата и реагента приводит к значительному каталитическому эффекту и росту эффективной (суммарной) константы гидролиза. Гребнеобразные полиэлектролиты характеризуются большими константами связывания с нуклеофилом, это приводит к увеличению ускоряющего эффекта в несколько раз в сравнении с низкомолекулярными поверхностно-активными веществами (ЦТАБ). В исследуемом диапазоне молекулярных масс нами не было обнаружено влияние молекулярной массы на мицеллярные свойства гребнеобразных полиэлектролитов.

На рисунке 1 представлена серия полиэлектролитов, демонстрирующая плавный переход от гребнеобразного полимера к полиэлектролит-коллоидному комплексу. Подобные полиэлектролит-коллоидные комплексы не могут быть получены классическим методом смешения, растворимы в воде вплоть до концентрации 2.5г/л и частично диссоциируют в водно-солевых средах.

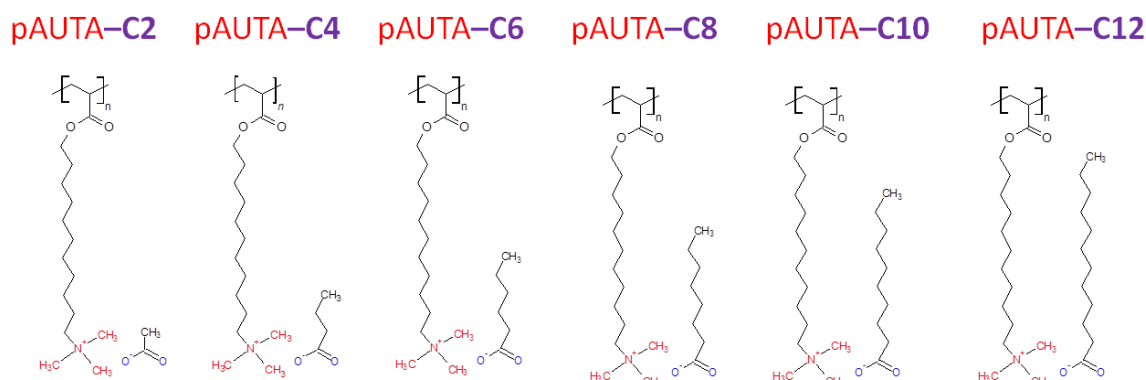


Рисунок. 1 Серия гребнеобразных полиэлектролитов поли-11-акрилоилоксиундецилтриметиламмония с алканоатными противоионами

Для этих объектов изучали надмолекулярную упаковку в конденсированной фазе. Оказалось, что повышение гидрофобности противоиона вызывает переход от гексагональной

упаковки к аморфной фазе, а затем к ламеллярной упаковке. Образованные структуры устойчивы до 150 °С и разлагаются с отщеплением триметиламмонийной группы. Данная трансформация надмолекулярной упорядоченности нетипична для полимерных структур и обусловлена сольублизацией гидрофобного хвоста противоиона вдоль полимерной цепи, что было подтверждено данными малоугловой рентгеновской дифракции.

Таким образом, можно сделать вывод, что гребнеобразные полиэлектролиты являются перспективной платформой для разработки материалов для различных областей применения.

Авторы выражают благодарность ресурсным центрам СПбГУ: магнитно-резонансные методы исследования, рентгенодифракционные методы исследования, термогравиметрические и калориметрические методы исследования, нанотехнологии, оптические и лазерные методы исследования состава вещества.

Работа выполнена при финансовой поддержке совета по грантам Президента Российской Федерации (МК-1578.2021.1.3);

исследования, относящиеся к изучению конденсированной фазы и эксперименты по мицеллярному катализу, выполнены при поддержке РФФ (№ 19-73-00059).

Список литературы

1. Lehn J.M. *Eur. Rev.* **2009**. Vol. 17, № 2. P. 263–280.
2. Chakraborty S., Varghese S., Ghosh S. *Chem. - A Eur. J.* **2019**. Vol. 25, № 72. P. 16725–16731.
3. Kashapov R.R. et al. *Sensors Actuators B Chem.*, **2018**. Vol. 273, № June. P. 592–599.
4. Zakharova et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**. Vol. 20, № 22. P. 5534.
5. Gaynanova G.A. et al. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, **2016**. Vol. 489. P. 95–102.
6. Rahman F., Rafiquee M.Z.A. *J. Mol. Liq.* **2019**. Vol. 291.
7. Al-Shamary M.N. et al. *J. Saudi Chem. Soc.*, **2017**. Vol. 21. P. S193–S201.
8. Patel B.K. et al. *J. Mol. Liq.* **2018**. Vol. 250. P. 103–110.
9. Fendler E.J., Fendler J.H. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1970**, 271–406., 1969.
10. Berezin I. V, Martinek K., Yatsimirskii A.K. *Russ. Chem. Rev.* **1973**. Vol. 42, № 10. P. 787–802.
11. Paleos C.M., Stassinopoulou C.I., Malliaris A. *J. Phys. Chem.*, **1983**. Vol. 87, № 2. P. 251–254.
12. Wang J., Warner I.M. *Anal. Chem.* 1994. Vol. 66, № 21. P. 3773–3776.
13. Fujimoto C., Fujise Y., Kawaguchi S. *J. Chromatogr. A.* **2000**. Vol. 871, № 1–2. P. 415–425.
14. Pashirova T.N. et al. *ChemPlusChem.* **2020**. Vol. 85. P. 1939–1948.
15. Mancuso R. et al. *ChemPlusChem*, **2017**. Vol. 82, № 10. P. 1235–1244.
16. Galiano F. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**. Vol. 20, № 11. P. 1–11.
17. Polymeropoulos G. et al. *Macromolecules.* **2017**. Vol. 50, № 4. P. 1253–1290.

ФЕРРОЦЕНИЛАЛКИЛИРОВАНИЕ В БЕСКИСЛОТНЫХ УСЛОВИЯХ

Е. В. Шевалдина

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук
eshevaldina@ineos.ac.ru

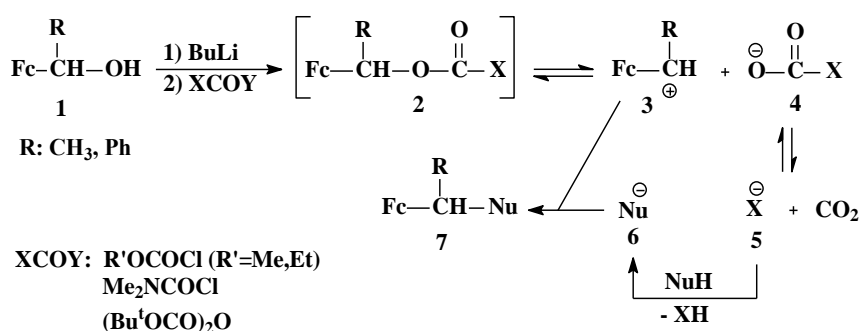
Использование генерируемых *insitu* (α -ферроценилалкил)карбонатов позволяет проводить реакции ферроценилалкилирования *C*-, *O*-, *S*- и *N*-нуклеофилов в нейтральных условиях. Изучена устойчивость и реакционная способность (α -ферроценилалкил)карбонатов, а также побочные процессы, протекающие при их использовании в реакциях ферроценилалкилирования. Некоторые ферроценилалкильные производные гетероциклов азольного типа обладают свойствами регуляторов роста растений.

Ключевые слова: ферроценилалкилирование; бескислотные условия; ферроценилкарбонаты; гетероциклы; аминокислоты; регуляторы роста растений.

Органические молекулы, содержащие ферроценильные группы, находят практическое применение во многих областях науки, медицины и техники [1,2]. Одним из важнейших подходов к введению ферроценильных фрагментов в органические молекулы являются реакции ферроценилалкилирования. Большинство методов ферроценилалкилирования заключаются в генерации высокореакционноспособных α -ферроценилкарбокатионов из ферроценилалкилирующих агентов (чаще ферроценилкарбинолов) в присутствии кислот Бренстеда [3] или катализаторов [4] и дальнейшем взаимодействии этих карбокатионов с нуклеофилами. Однако эти методы имеют ограничения, связанные с доступностью и немногочисленностью достаточно универсальных катализаторов, а также с лабильностью некоторых важных типов субстратов в кислой среде (например, аминокислот) или протонированием и дезактивацией субстратов в кислой среде (например, таких сильно основных азолов, как имидазол, бензимидазол).

В связи с этим, целью данного исследования являлась разработка метода, позволяющего осуществлять важные для получения ферроценовых производных процессы α -ферроценилалкилирования широкого круга нуклеофилов различной природы в *нейтральных условиях* и в отсутствие катализатора. Поставленная цель была достигнута введением в синтетическую практику нового типа ферроценилалкилирующих агентов – (α -ферроценилалкил)карбонатов [5]. Такие соединения ранее не были описаны по причине их нестабильности.

Схема 1

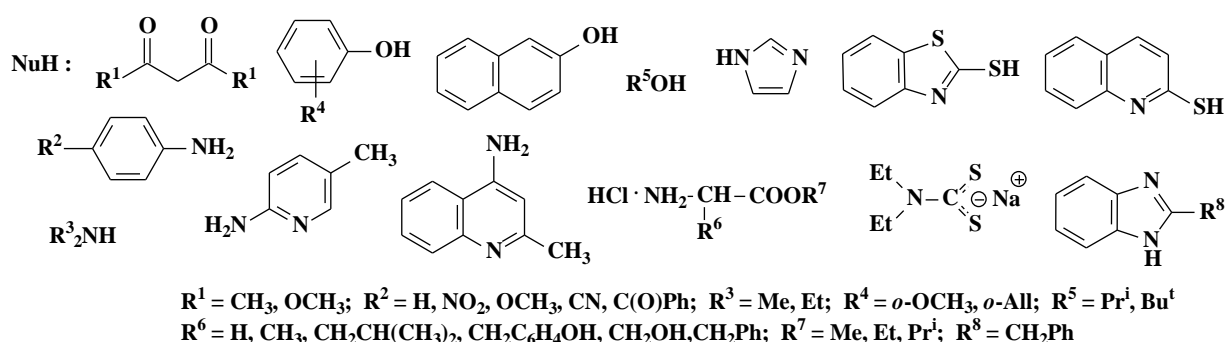


Было показано, что (α -ферроценилалкил)карбонаты (**2**, X=OEt, OMe, OBu^t) могут быть легко генерированы *insitu* из доступных α -ферроценилкарбинолов (**1**) последовательным действием *n*-BuLi и карбонильного соединения (хлорформиатов, карбамоилхлоридов, ангидридов кислот) (Схема 1). Возможность применения карбонатов **2** для осуществления ферроценилалкилирования основана на том, что они самопроизвольно разлагаются уже при комнатной температуре на α -ферроценилкарбокатион (**3**) и карбонат-анион (**4**), из которого при выбросе CO₂ образуется анион X⁻ (**5**). Анион **5** способен депротонировать вводимый в

реакционную смесь предшественник нуклеофила NuH, генерируя нуклеофильную частицу **6**. Финальное взаимодействие нуклеофила **6** с карбокатионом **3** приводит к образованию целевого продукта α -ферроценилалкилирования **7**. В отсутствие внешнего нуклеофила NuH присутствующий в смеси анион **5** может сам взаимодействовать с карбокатионом **3**, образуя FcCH(R)X (X=OEt, OMe, OBu^t, NMe₂).

В работе была определена скорость разложения карбонатов при комнатной температуре. Были получены экспериментальные доказательства генерации карбокатиона **3** и алколюлятиона **5** в реакционной смеси [4] и показано, что с понижением устойчивости образующегося карбокатиона в ряду FcCH(Ph)⁺>FcCH(CH₃)⁺>FcCH₂⁺, возрастает устойчивость соответствующего карбоната [5].

Универсальность (α -ферроценилалкил)карбонатов в качестве реагентов для получения в мягких условиях α -ферроценилалкильных производных показана на примерах реакций с β -дикарбонильными соединениями, ароматическими и алифатическими спиртами и аминами, гетероциклическими аминами, азот- и/или серосодержащими гетероциклами, производными аминокислот и др.; выходы продуктов достигали 98% [5-7]:



В работе исследованы побочные процессы, которые способны протекать при осуществлении реакций ферроценилалкилирования под действием (α -ферроценилалкил)карбонатов и экспериментально доказано присутствие соответствующих побочных продуктов в реакционных смесях. Побочные процессы связаны, в основном, с возможностью присутствия в реакционной смеси одновременно нескольких нуклеофилов и их атакой на ферроценилкарбокатион **3** или на карбонильную группу еще не вступившего в реакцию карбоната **2**. Продемонстрированы пути минимизации вклада нежелательных побочных процессов [6].

Введение ферроценилалкильного фрагмента в такие биологически активные молекулы, как *N*- и/или *S*-содержащие гетероциклы и аминокислоты перспективно с точки зрения ожидаемой от образующихся ферроценилированных продуктов биологической активности.

В данной работе продемонстрирована эффективность применения (α -ферроценилалкил)карбонатов для получения ферроценилалкильных производных имидазола, бензимидазола и их производные (выходы до 79%), алкилирование которых в кислой среде невозможно, поскольку сильноосновные азолы в кислой среде образуют соли и не алкилируются. Также показана возможность ферроценилалкилирования 5-фенилтетразола, 2-меркапто и 2-аминобензотиазолов, индола, 2-меркаптохинолина [7].

Некоторые из полученных ферроценсодержащих азолов были подвергнуты исследованиям на предмет выявления у них способности оказывать влияние на рост растений. Было показано, что ферроценовые производные гетероциклических соединений азольного типа могут представлять интерес для разработки на их основе средств защиты растений для использования в сельском хозяйстве, поскольку они действительно проявляют полезные виды активности (ростостимулирующую, гербицидную, антидотную по

отношению к гербицидам класса сульфонилмочевин), причем проявляют указанные эффекты в очень малых дозах (вплоть до 0,1 г активного вещества на 1 тонну семян кукурузы при предпосевной обработке семян). Показано, что соответствующие азолы, не содержащие ферроценовый фрагмент, не проявляют перечисленные виды активности [7].

Ферроценсодержащие аминокислоты в настоящее время относятся к числу относительно мало доступных производных ферроцена. Ранее предложенные методы получения таких соединений являются многостадийными и не универсальными, поскольку обычно требуют щелочных или кислых условий, что накладывает ограничения на круг используемых субстратов. Использование (α -ферроценилалкил)карбонатов позволяет проводить ферроценилалкилирование производных аминокислот в нейтральных условиях. Взаимодействием карбонатов **2** с гидрохлоридами эфиров аминокислот (глицина, аланина, фенилаланина, лейцина, тирозина, серина) был получен ряд соответствующих ферроценмодифицированных эфиров аминокислот с выходами до 54%, а введение в реакцию NEt_3 позволяет повысить выходы целевых продуктов до 85%. Образовавшиеся смеси диастереомеров в некоторых случаях удалось разделить с помощью колоночной хроматографии. Структуры полученных соединений (позиции алкилирования) были установлены методами двумерной ЯМР спектроскопии (COSY, NOESY, HMBC, HMQS).

Использование (α -ферроценилалкил)карбонатов позволяет осуществлять ферроценилалкилирование широкого круга субстратов в нейтральных условиях и получать продукты формального нуклеофильного замещения гидроксильной группы α -ферроценилкарбинолов на нуклеофил с выходами от удовлетворительных до почти количественных. Реакции α -ферроценилалкилирования карбонатами сопровождаются побочными процессами, вклад которых может быть минимизирован. Ферроценовые производные гетероциклических соединений могут представлять интерес для использования в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, поскольку проявляют полезные виды активности (ростостимулирующую, гербицидную, антидотную по отношению к гербицидам), причем в очень малых дозах.

Список литературы

1. P. Stepnicka, *Wiley*, **2008**, 508.
2. F.A.Larik, A.Saeed, T.A.Fattah, U.Muqadar, P.A.Channar, *Appl. Organomet. Chem.*, **2017**, 31 (7), e3664.
3. В. И. Боев, Л. В. Снегур, В. Н. Бабин, Ю. С. Некрасов, *Успехи химии*, **1997**, 66, 677-699.
4. X.Xu, R.Jiang, X.Zhou, Y.Liu, Sh.Ji, Y. Zhang, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 877-882.
5. E. V. Shevaldina, A. D. Shagina, V. N. Kalinin, A. B. Ponomaryov, A. F. Smol'yakov, S. K. Moiseev, *J. Organometal. Chem.*, **2017**, 1-7, 836-837.
6. E. V. Shevaldina, A. D. Shagina, A. B. Ponomaryov, S. K. Moiseev, *J. Organometal. Chem.* **2019**, 880, 29-38.
7. E. V. Shevaldina, K. A. Opredeleynova, O. A. Chichvarina, Yu. Ya. Spiridonov, A. F. Smol'yakov, P. V. Dorovatovskii, S. K. Moiseev, *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, 33, e5228.

ЦИКЛИЗАЦИИ ТРИАРИЛДИВИНИЛКЕТОНОВ: ОТ АНАЛОГОВ КОМБРЕТАСТАТИНА А-4 ДО ФОТОАКТИВНЫХ ДИАРИЛЭТЕНОВ

А. В. Ядыков¹, А. Е. Ерёмченко², И. В. Сонин², В. З. Ширинян¹

¹Институт Органической Химии им. Н. Д. Зелинского

²Российский Химико-Технологический Университет им. Д. И. Менделеева

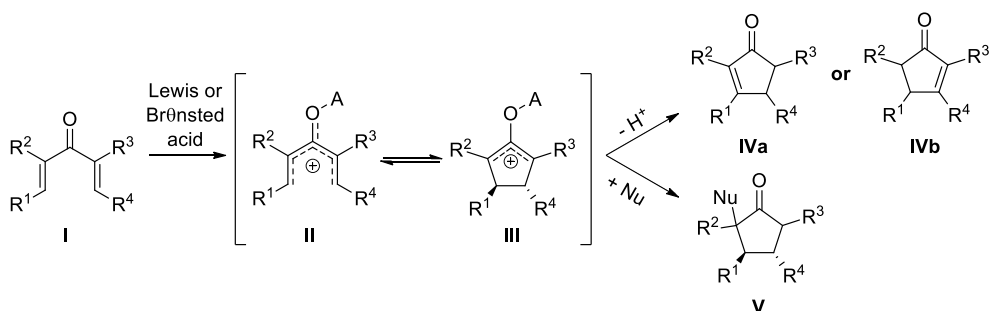
E-mail: antonyadykov@gmail.com

Аннотация работы: Работа посвящена исследованию циклизации триарилдивинилкетонров. Найдено, что в зависимости от поляризуемости молекул дивинилкетона и природы арильных остатков возможны три конкурирующих процесса: классическая циклизация по Назарову, прерванная реакция Назарова и внутримолекулярное алкилирование по Фриделю-Крафтсу. Для контроля хемоселективности процесса проведены теоретические и экспериментальные исследования условий реакции: температура, природа растворителя и катализатора. Предложен "on-water" протокол, включающий диспергирование реакционной смеси с помощью ультразвукового излучения, позволивший синтезировать широкий ряд аналогов комбретастина А-4 и фоточувствительных диарилэтенров.

Ключевые слова: дивинилкетоны; циклизация Назарова; реакция Фриделя-Крафтса; "on water" протокол, комбретастины А-4.

Реакция Назарова является универсальным методом синтеза замещенных циклопентенонов из соответствующих дивинилкетонров. В классическом варианте, реакция Назарова представляет собой кислотнo-катализируемую циклизацию дивинилкетонров **I** с образованием сначала пентадиенильного катиона **II**, последующая 4π-электротермическая циклизация даёт оксиаллильный катион **III**, который элиминируя протон, образует региоизомерные циклопентеноны **IVa** и **IVb** (Схема 1). [1] В последние десятилетия реакция претерпевает бурный рост и активно используется в полных синтезах природных соединений, таких как: (±)-*merrilactone A*, (±)-*rocaglamide*, (±)-*enokipodin B*. [2] Такой подъём стал возможен благодаря применению в качестве катализаторов - кислот Льюиса, а также с использованием поляризованных дивинилкетонров. Последние позволили проводить реакцию с высокой эффективностью и образованием единственного региоизомера двойной связи. Также, большой вклад внесло новая вариация этой циклизации - "прерванная" реакция Назарова. [3,4] Суть данного превращения заключается в захвате образующегося после циклизации оксиаллильного катиона **III** нуклеофильной частицей. Данный атом-экономичный *one-pot* процесс отличается высокой диастереоселективностью, с образованием до 4-х стереоцентров.

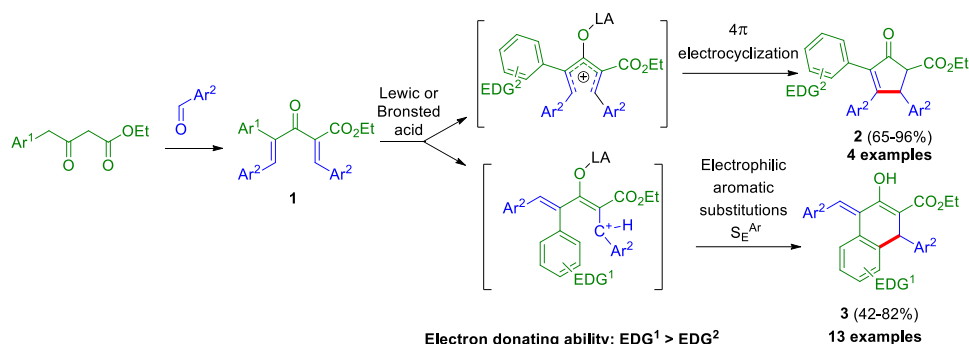
Схема 1.



Наш интерес к данной реакции был вызван возможностью синтеза новых фотоактивных три- и ди- арилциклопентенонов, которые активно исследуются в нашей научной группе [5-

8]. Недавно нами была изучена циклизация поляризованных триарилзамещенных дивинилкетонов **1** и было найдено, что реакция может протекать с образованием как ожидаемых продуктов реакции Назарова - циклопентенонов **3**, так и продуктов внутримолекулярного алкилирования по Фриделю-Крафтсу **2** (Схема 2). Внутримолекулярному алкилированию способствует электроноизбыточный арильный заместитель при карбонильной группе [9].

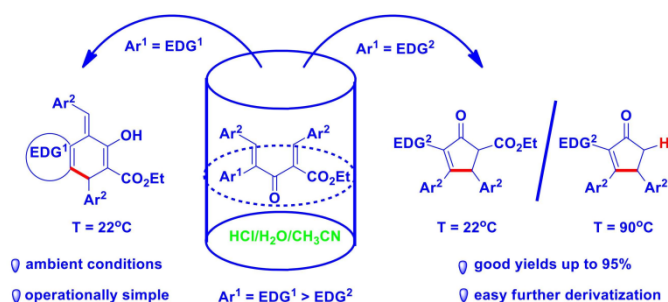
Схема 2.



V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, A. V. Yadykov, L. V. Yaminova, V. V. Kachala, A. I. Markosyan
Org. Lett., 2016, 18, 6260-6263

В продолжении данной работы нами изучена циклизация триарилдивинилкетонов **1** в различных условиях, и был предложен удобный экологически-дружелюбный метод гетерогенного синтеза целевых продуктов в смеси ацетонитрил/вода/соляная кислота (“on water” протокол, Рисунок 1) [10]. Использование ультразвукового излучения позволило ускорить процесс циклизации на порядок (в 30 раз) и целевые продукты были получены с высокими выходами и не требовали дополнительной очистки с помощью колоночной хроматографии. Синтезированные продукты циклизации являются фотоактивными аналогами природного соединения комбретастина А-4, проявляющие сильную цитотоксичность к раковым клеткам, которые можно использовать в фотофармакологии [7]. Это делает водные условия циклизации актуальными, поскольку считается, что использование тяжелых металлов в синтезе лекарственных препаратов всегда оставляет следовые количества металла в продуктах [11]. “On water” протокол стал возможным благодаря нескольким факторам: низкой энергии активации субстратов циклизации, а также их амфифильности, где в качестве липофильной части выступали ароматические заместители, а в качестве гидрофильных карбонильная и карбоксилатная, которые являются реакционными центрами для циклизации.

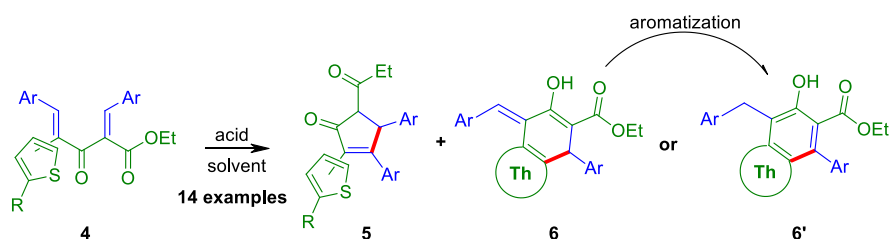
Рисунок 1.



A. V. Yadykov, L. V. Yaminova, M. M. Krayushkin, V. Z. Shirinian
Adv. Synth. Catal., 2021, 363, 251-258

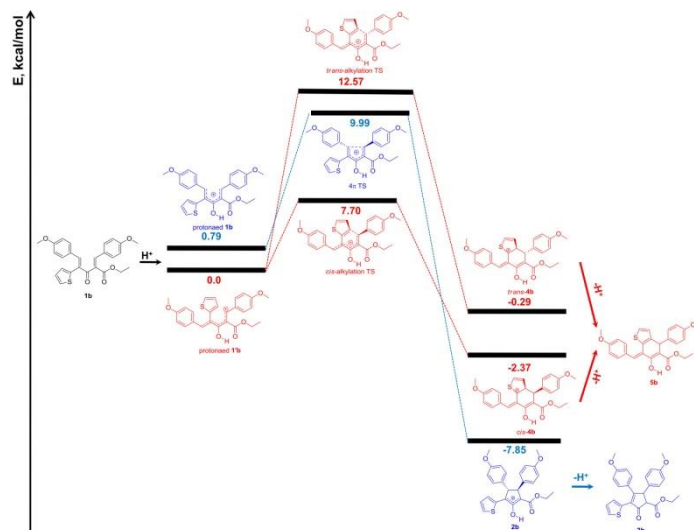
В отличие от бензольных производных, где циклизация дивинилкетонов проходила хемоселективно, реакция дивинилкетонов, содержащих тиофеновый заместитель при карбонильной группе **4** приводила к смеси продуктов реакции Назарова и внутримолекулярного алкилирования (Схема 3). С целью контроля хемоселективности процесса и разработки препаративного метода синтеза целевых соединений было проведено комплексное исследование циклизации дивинилкетонов на основе производных тиофена. Впервые было найдено, что на направление реакции сильно влияет стерический фактор β -заместителей. Стерически затруднённые заместители способствуют протеканию циклизации Назарова, тогда как не объёмистые заместители промотируют внутримолекулярное алкилирование. Было исследовано влияние природы растворителя на направление реакции: неполярные растворители облегчали циклизацию Назарова, а полярные - внутримолекулярное алкилирование.

Схема 3.



Проведенные DFT-расчёты (M06-2X/6-31G(d,p), PCM = CH₂Cl₂) показали, что энергия активации внутримолекулярного алкилирования ниже, чем у реакции Назарова, однако продукт циклизации Назарова термодинамически стабильнее, чем алкилирования (Рисунок 2). Данные расчёты были подтверждены кинетическими экспериментами при низких температурах.

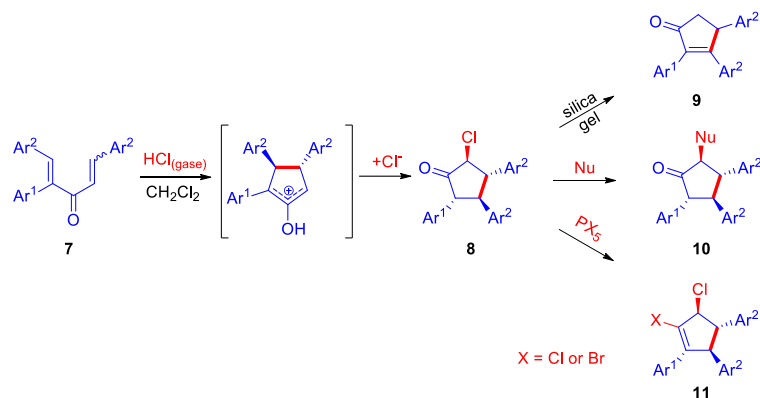
Рисунок 2.



С целью исключения внутримолекулярного алкилирования при циклизации триарилдивинилкетонов нами была исследована циклизация неполяризованных триарилдивинилкетонов **7** (Схема 4). С помощью двумерной ЯМР спектроскопии было доказано образование весьма лабильного продукта "прерванной" реакции Назарова **8** с интересной региоселективностью и высокой диастереоселективностью. Однако попытки очистить продукт с помощью колоночной хроматографии привели к образованию продукта

"классической" реакции **9**, с другой стороны, образующийся циклопентанон **8** можно перехватить более сильным нуклеофилом по реакции S_N1 с образованием стабильных циклопентанонов **10**, либо под действием пентагалогенида фосфора генерировать стабильный винилгалогениды **11**, которые являются достаточно удобными синтонами для реакций кросс-сочетания.

Схема 4.



Таким образом, впервые было показано, что циклизация α -арилзамещенных дивинилкетонов, может проходить не только по классической реакции Назарова, но и по внутримолекулярному алкилированию этого заместителя. Найдено, что на направление реакции влияет не только электронный эффект заместителя и поляризованность дивинилетона, но также геометрия молекулы, природа кислоты и температура реакции. Был разработан экологически-дружелюбный метод циклизации поляризованных триарилдивинилкетонов по "on-water" протоколу. Метод открывает более простой и доступный путь к аналогам комбретастатина А-4 и фотоактивным диарилэтенам.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №18-13-00308П.

Список литературы

1. F. G. West, O. Scadeng, Y.-K. Wu, R. J. Fradette, S. Joy *Comprehensive Organic Synthesis II*, **2014**, 5, 827-866
2. A. J. Frontier, J. J. Hernandez *Acc. Chem. Res.*, **2020**, 53, 1822-1832.
3. T. N. Grant, C. J. Rieder, F. G. West *Chem. Commun.*, **2009**, 5676-5688
4. A. V. Yadykov, V. Z. Shirinian *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 702-723
5. A. V. Zakharov, A. V. Yadykov, A. G. Lvov, E. A. Mitina, V. Z. Shirinian *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 3098-3103
6. A. G. Lvov, M. Mörtel, A. V. Yadykov, F. W. Heinemann, V. Z. Shirinian, M. M. Khusniyarov *Beilstein J. Org. Chem.*, **2019**, 15, 2428-2437
7. A. V. Yadykov, A. M. Scherbakov, V. V. Trofimova, A. G. Lvov, A. I. Markosyan, I. V. Zavarzin, V. Z. Shirinian *Org. Lett.*, **2019**, 23, 9608-9612
8. A. G. Lvov, A. V. Yadykov, K. A. Lyssenko, F. W. Heinemann, V. Z. Shirinian, M. M. Khusniyarov, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 604-609
9. V. Z. Shirinian, A. G. Lvov, A. V. Yadykov, L. V. Yaminova, V. V. Kachala, A. I. Markosyan *Org. Lett.*, **2016**, 18, 6260-6263
10. A. V. Yadykov, L. V. Yaminova, M. M. Krayushkin, V. Z. Shirinian *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, 363, 251-258
11. C. Torborg, M. Beller *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 3027-3043.



КОНКУРСНЫЕ РАБОТЫ
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Д.В. Байбародских¹, Е.А. Никифорова¹, Д.П. Зверев¹, Е.В. Кусакина¹, Р.Р. Махмудов¹,
Н.Ф. Кириллов¹

¹ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет"
E-mail: daniil.bay@gmail.com

Аннотация работы Реактивы Реформатского присоединяются в положение 1,4 сопряженной системы $C=C-C=O$. Первоначальные продукты присоединения в ряде случаев впоследствии внутримолекулярно циклизуются.

Ключевые слова: реакция Реформатского; метил 1-бромциклоалканкарбоксилаты; халконы; хромен-2-оны; спирогетероциклы

Ранее было показано, что в результате взаимодействия карбоциклических реактивов Реформатского с халконами образуются соответствующие продукты присоединения в положение 1,4 сопряженной системы $C=C-C=O$, которые в условиях реакции циклизуются, в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы, давая 4,6-диарил-3,4-дигидро-2*H*-спиро[пиран-3,1'-циклоалкан]-2-оны, проявляющие анальгетическую активность [1-3]. В качестве ключевых интермедиатов в этих реакциях постулируются 1,3-диарил-4,4-три-/тетраметил-5-метоксикарбонилпент-1-ен-1-оксицинкбромиды, которые циклизуются за счет атаки атома кислорода остатка $OZnBr$ на атом углерода метоксикарбонильной группы.

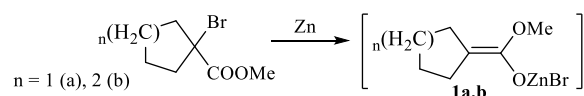


Схема 1. Образование алициклических реактивов Реформатского

Введение в халконы дополнительной гидроксильной группы, способной превратиться в группу $OZnBr$, расширяет синтетические возможности реакции первых с реактивами Реформатского. Как показало изучение взаимодействия халконов на основе салицилового и 5-бромсалицилового альдегидов с цинкорганическими реагентами **1a,b**, первоначальные продукты присоединения циклизуются с образованием не спиро- δ -лактамов **5,6**, а 4-(2-арил-2-оксоэтил)-6-*R*-спиро[хроман-3,1'-циклоалкан]-2-онов **3,4**. Нами предложен механизм образования соединений **3,4** (схема 2).

Циклизация за счет атаки фенолятного атома кислорода на карбонильный атом углерода сложноэфирной группы объясняется большей нуклеофильностью этого атома кислорода по сравнению с енолятным.

Состав и строение синтезированных соединений **3,4** подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектрах соединений присутствуют полосы в области 1765–1750 cm^{-1} , обусловленные валентными колебаниями лактонных карбониллов $C_2=O$ и полосы в области 1686–1664 cm^{-1} , принадлежащие кетонным карбонилам фрагментов $ArC=O$. Отсутствие полосы валентных колебаний гидроксильных групп в ИК спектрах позволяет исключить структуры типа **5,6**. В спектрах ЯМР ¹H наиболее характерными являются двойные дублеты (или триплеты) протонов хромановых циклов C_4 -

Н в области 3.48–3.72 м.д. и двойные дублеты неэквивалентных метиленовых протонов C^4H-CH_2-CO с близкими химическими сдвигами в области 2.91–3.23 м.д. [4,5].

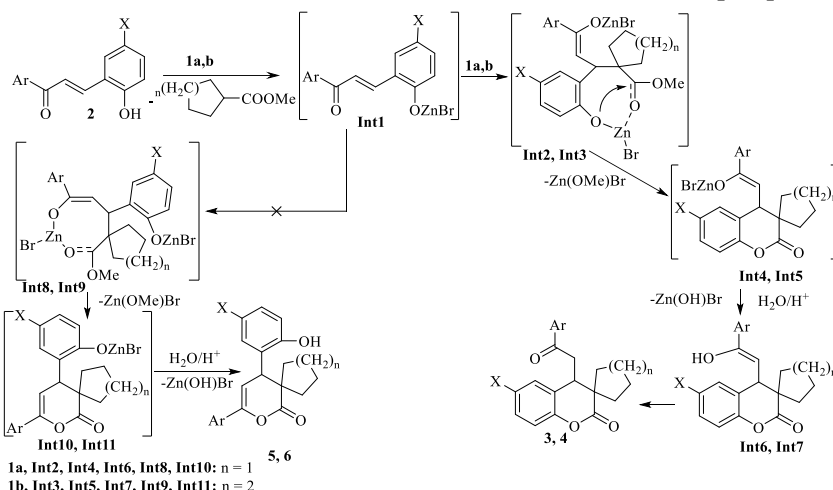


Схема 2. Взаимодействие реактивов Реформатского (**1a,b**) с 1-арил-3-(2-гидрокси-5-R-фенил)проп-2-енонами (**2**)

С целью более точного установления структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ их монокристаллов (рис. 1).



Рисунок 1. Общий вид молекул соединений **3** (n=1, Ar=Ph) (слева) и **4** (n=2, Ar=4-ClC₆H₄) (справа) по данным РСА.

Полученные 4-(2-арил-2-оксоэтил)-6-R-спиро[хроман-3,1'-циклоалкан]-2-оны обладают анальгетической активностью [4,5].

Нами было изучено взаимодействие реактива Реформатского (**1b**), полученного из метил-1-бромциклогексанкарбоксилата и цинка, с 3-арил-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-онами **7**. Было установлено, что неожиданно происходит присоединение к халконам **7** двух молекул реактива Реформатского.

В ИК-спектрах соединений **8** присутствуют две полосы поглощения карбонильных групп – лактонной при 1758 и 1759 cm^{-1} , соответственно, и кетонной при 1682 и 1681 cm^{-1} , соответственно. В спектрах ЯМР 1H этих соединений присутствуют характеристические дублеты протонов лактонного цикла при атомах углерода C^5 с химическими сдвигами 3.43 и 3.40 м.д. и C^4 с химическими сдвигами 5.44 и 5.39 м.д., а интегральная интенсивность мультиплетов, принадлежащих протонам циклогексановых фрагментов, в области 0.95–2.60 м.д. соответствует 20 протонам [6].

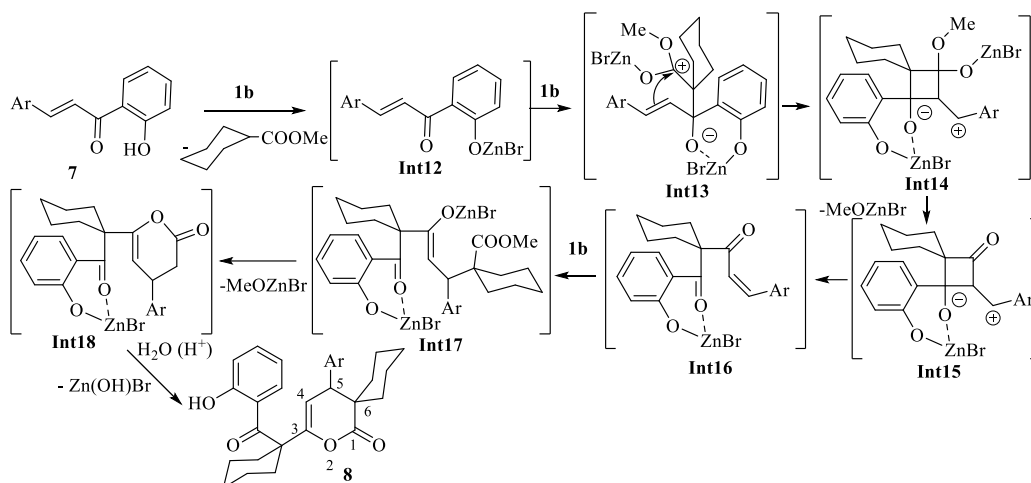


Схема 3. Взаимодействие реактива Реформатского **1b** с 3-арил-1-(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-оном **7**

Для однозначного установления структуры продуктов **8** был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла продукта взаимодействия реактива **1b** с 1-(2-гидроксифенил)-3-фенилпроп-2-ен-1-оном, который показал, что этот продукт представляет собой 3-[1-(2-гидроксibenзоил)циклогексил]-5-фенил-2-оксапиро[5.5]ундец-3-ен-1-он (рис. 2).

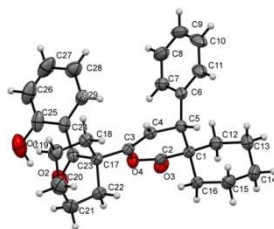


Рисунок 2. Общий вид молекулы соединения **8** (Ar=Ph) по данным РСА

Было исследовано взаимодействие бромцинкенолята (**1b**) с 3,3'-(1,4-фенилен)бис(1-арилпроп-2-ен-1-оном) (**9**), синтезированными из терефталевого альдегида и замещенных ацетофенонов с целью получения новых потенциально биологически активных соединений. Было установлено, что при кипячении в течение 4 часов в смеси бензол:ГМФТА 20:1 при соотношении халкон (**9**) : бромэфир (**1**) 1:1 образуются спиросоединения **10** (схема 4).

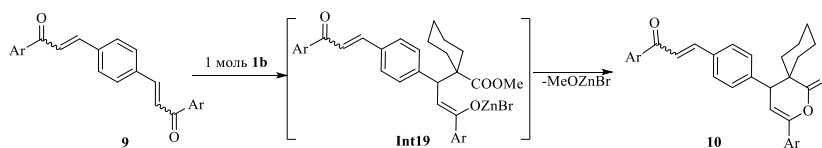


Схема 4. Взаимодействие бромцинкенолята (**1b**) с 3,3'-(1,4-фенилен)бис(1-арилпроп-2-ен-1-оном) (**9**)

3-Арилпропеноил-2-оксохромены подобно халконам имеют в своем составе сопряженную систему C=C-C=O, причем в сопряжении участвуют две активированные двойные углерод-углеродные связи. Поэтому представляло интерес исследовать их взаимодействие с алициклическими реактивами Реформатского. Нами было обнаружено, что присоединение реактивов Реформатского (**1**) к 3-(3-арилпропеноил)хромен-2-оном (**11**), несмотря на присутствие в соединениях **11** двух фрагментов C=C-C=O, происходит исключительно по двойной связи гетероцикла. Циклизации продуктов присоединения, подобно описанной для халконов [1,3], не происходит, и после гидролиза реакционной массы выделены метил 1-[(Z)-3-(E)-3-арил-1-гидроксиаллилиден]-2-оксохромен-4-ил]циклопентанкарбоксилаты **12** и **13** [7].

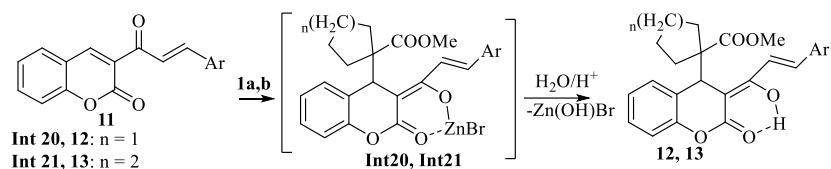


Схема 5. Взаимодействие реактивов Реформатского (1) с 3-(3-арилпропеноил)хромен-2-онами (10)

О том, что кратная связь арилпропеноильного фрагмента соединений **11** не вступает в реакцию присоединения, свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H продуктов **12**, **13** дублетов с химическими сдвигами 6.98–7.02 м.д. и 7.60–7.67 м.д. (J 15.6 Гц), принадлежащих протонам при кратной углерод-углеродной связи в *транс*-положении. Это связано, вероятно, с большей реакционной способностью двойной связи лактонного цикла в соединениях **11**, что было отмечено в работе [8] при изучении их взаимодействия с дибромкетонами и цинком.

Наличие одного набора сигналов спектров ЯМР ^1H полученных соединений **12**, **13**, которые содержат протоны гидроксильной группы в области 12.93–12.97 м. д., а также только одного сигнала протонов хроменового цикла в области 4.40–4.42 м. д. указывает, что полученные соединения существуют полностью в енольной форме. Устойчивость ей, вероятно, придает существующая в молекуле система сопряжений, а также наличие внутримолекулярной водородной связи. О наличии сопряжения карбонильной группы хроменовых фрагментов с двойными углерод-углеродными связями и водородных связей позволяет судить также низкая частота этих карбонильных групп в ИК спектрах (1643–1646 cm^{-1}).

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые гетероциклические и спирогетероциклические соединения, обладающие биологической активностью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90037.

Список литературы

1. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОХ*. **2008**, 78, 1189.
2. Кириллов Н.Ф., Гаврилов А.Г. *ЖОрХ*. **2008**, 44, 975.
3. Кириллов Н.Ф., Махмудов Р.Р., Гаврилов А.Г., Марданова Л.Г., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. Журн.* **2013**, 47, 41.
4. Никифорова Е.А., Байбародских Д.В., Кириллов Н.Ф., Дмитриев М.В., Шуров С.Н. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 395.
5. Никифорова Е. А., Байбародских Д. В., Дмитриев М. В., Зверев Д. П., Кириллов Н. Ф. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1784.
6. Никифорова Е.А., Кириллов Н.Ф., Байбародских Д.В. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 1304.
7. Никифорова Е. А., Байбародских Д. В., Кириллов Н. Ф., Дмитриев М. В., Зверев Д. П. *ЖОрХ*. **2020**, 56, 1845.
8. Щепин В. В., Калюжный М. М., Русских Н. Ю. *ХГС*. **2004**, 1108.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МАГНЕТИЗМ КАТИОННО-АНИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНОИДОВ НА ОСНОВЕ БИСАЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-5-ОНА

Ю.И. Балуда¹, А.Н. Гусев¹, М.А. Крюкова², К.А. Бабешкин³, Н.Н. Ефимов³, М.А. Кискин³

¹Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН

E-mail: yury.baluda@yandex.ru

Синтезирована и исследована методом PCA серия комплексов Ln^{3+} ($Ln = Dy, Tb, Ho, Er, Gd, Sm, Eu$) стетраденатным бисазометиновым лигандом H_2L , полученным конденсацией 3-метил-1-фенил-4-формилпиразол-5-она с 1,2-этилендиамином. Установлено, что соединения имеют катионно-анионное строение и состав $[Ln(Solv)_4L][LnL_2]$. Согласно данным *ac*- и *dc*-магнитометрии, комплексы диспрозия и тербия являются типичными молекулярными магнитами и характеризуются достаточно высоким барьером перемагничивания, достигающим для диспрозия 256 К в нулевом поле и 314 К в постоянном поле 5 кЭ.

Ключевые слова: молекулярный магнетизм; азометины; диспрозий(III); тербий(III); катионно-анионные комплексы.

Введение. Молекулярный магнетизм – динамично развивающаяся область современной магнетохимии, основным объектом изучения которой являются координационные соединения 3d- и 4f-металлов. Часть работ посвящена синтезу чисто неорганических SMM, представляющих собой, как правило, оксометаллические частицы (реже – нитриды металлов), находящиеся в диамагнитной неорганической матрице [1], изолированные внутри молекул фуллерена [2] и иммобилизованные на подложках [3]. Тем не менее, основные усилия по-прежнему прилагаются в направлении синтеза металл-органических комплексов, ввиду разнообразия типов лигандов и способов их химической модификации, возможности целенаправленного получения соединений заданной структуры и тонкой настройки их магнитной анизотропии, а также более мягких условий синтеза соединений и получения монокристаллов, пригодных для объективного установления структуры. В последние годы в данной области достигнуты выдающиеся успехи, в частности, получены мономолекулярные магнетики, обладающие гистерезисом намагниченности при температуре жидкого азота [4]. Однако острой проблемой является химическая неустойчивость веществ, демонстрирующих рекордные характеристики, так как все они представляют собой достаточно экзотические соединения типа металлоценов [4] или комплексов с экстремально низкими КЧ [5] и требуют особых условий синтеза, выделения и хранения. В этой связи задача получения координационных соединений классического типа, структура которых обеспечила бы высокую анизотропию поля лигандов (что является важнейшим фактором реализации свойств SMM), остается актуальной и на данный момент.

Выбор объектов исследования для настоящей работы обусловлен рядом причин. Хорошо известно, что ионы лантаноидов наиболее предпочтительны в качестве металлоцентров молекул-магнитов ввиду сильного спин-орбитального взаимодействия и высоких значений полного углового момента J , благодаря чему потенциально возможные для них величины расщепления в нулевом поле D гораздо выше, чем для переходных металлов. В наибольшей степени это характерно для ионов Dy , Tb , Ho и Er ; также ионы Dy и Er являются крамерсовыми, что способствует минимизации вклада квантового туннелирования намагниченности (КТН) в процессы магнитной релаксации. Комплексы ионов Sm , Gd и Eu представляли интерес как люминофоры (наряду с Tb) и с позиций систематичности исследования. Выбор же в качестве органического лиганда (рис. 1) основания Шиффа,

являющегося производным 1,2-этилендиамина и 3-метил-1-фенил-4-формилпиразол-5-она (аналога β -дикетоннов), связан с тем, что данный лиганд, будучи тетрадентатным, весьма затрудненным стерически и не очень гибким, способен создать вокруг ЦА слабое экваториальное поле, а координация в аксиальном направлении каких-либо молекул, способных образовывать с ЦА достаточно короткие связи, создала бы существенную анизотропию, что позволило бы надеяться на достаточно большие значения D и на проявление медленной магнитной релаксации[6].

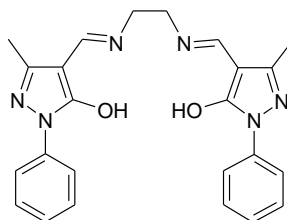


Рис. 1. Структура лиганда H_2L .

Методика эксперимента. Лиганд H_2L был синтезирован путем кипячения этанольного раствора, содержащего 3-метил-1-фенил-4-формилпиразол-5-он и 1,2-этилендиамин в молярном соотношении 2:1, в течение 30 минут и выделен с выходом $\sim 80\%$; охарактеризован методом ИК-спектроскопии. Целевые комплексы Dy, Tb, Ho, Er, Gd, Sm, Eu были получены добавлением к этанольному раствору лиганда нитратов соответствующих элементов и триэтиламина в молярном соотношении 1:1:2 с последующим 15-минутным кипячением. Полученные осадки перекристаллизовывали из ДМФА; таким образом были получены монокристаллы всех комплексов, пригодные для РСА. Поликристаллические образцы были охарактеризованы методами ИК-спектроскопии, ЭА, ТГА. Соединения Dy и Tb были исследованы методами статической и динамической магнитометрии.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, все полученные соединения изоструктурны и образуют кристаллы моноклинной сингонии с практически идентичными значениями параметров элементарной ячейки (в случае комплекса диспрозия $a = 17,54 \text{ \AA}$, $b = 10,44 \text{ \AA}$, $c = 24,73 \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 106,2^\circ$). Исследование показало, что, несмотря на то, что при синтезе металл и лиганд были введены в соотношении 1:1 (с целью получения комплекса с одним экваториально координированным объемным лигандом), произошло также и образование частиц состава LnL_2 , более характерного для комплексов лантанидов с лигандами такого рода; в свою очередь, ион металла, связанный с одним азометиновым лигандом, ожидаемо координировал и молекулы растворителей – ДМФА и воды. В совокупности с тем, что лиганд был подвергнут полному депротонированию, это привело к образованию катионно-анионных комплексов состава $[Ln(DMF)_2(H_2O)_2L][LnL_2]$.

Структура соединения диспрозия представлена на рис. 2. В составе как катионной, так и анионной частиц ион металла имеет КЧ = 8. Второй лиганд в анионной частице и молекулы растворителей в катионной координированы в плоскости, ортогональной плоскости координации первого лиганда; координационный полиэдр в обоих случаях может быть описан как искаженная квадратная антипризма. Расстояние между катионами диспрозия составляет $9,97 \text{ \AA}$, а для других комплексов серии его значение отличается от данного в пределах $0,1 \text{ \AA}$. Установлено, что наиболее короткие связи с металлом катионной частицы ($2,28 \text{ \AA}$) образуют не донорные атомы растворителей, а атомы кислорода лиганда L, образующие угол O-Me-O, равный $146,5^\circ$; связи же Dy-O $_H$ 2O равны $2,37 \text{ \AA}$ и образуют угол O-Me-O, достигающий $152,3^\circ$. В совокупности эти пять атомов образуют симметричную фигуру, подобную квадрату, и довольно близки к общей плоскости. В свою очередь, расстояния между ЦА и атомами кислорода молекул ДМФА, а также азометиновыми атомами азота, значительно больше и равны $2,41 \text{ \AA}$ и $2,54 \text{ \AA}$ соответственно;

при этом углы $O_{DMF}-Me-O_{DMF}$ и $N-Me-N$ составляют всего $70,2 \text{ \AA}$ и $66,2 \text{ \AA}$. Таким образом, можно выделить не ось, а именно плоскость, образованную короткими связями, лежащими под большими углами, что является существенным, так как именно направление самых коротких связей в большинстве случаев определяет тип магнитной анизотропии (осевой либо планарный) и ориентацию оси магнитной анизотропии, либо – реже, - плоскости [6]. Геометрия анионной частицы в целом аналогична, но все связи $Dy-O$ более близки по длине ($2,29 - 2,31 \text{ \AA}$), а связи $Dy-N$ равны $2,56 - 2,59 \text{ \AA}$. Также углы $O-Me-O$ несколько меньше ($144,8^\circ$) и равны между собой, а четыре связи $O-Me$ менее симметричны относительно ЦА; в совокупности отклонение всех пяти атомов от общей плоскости заметно более сильное.

Для остальных комплексов серии длины связей и углы практически идентичны приведенным для $[Dy(DMF)_2(H_2O)_2L][DyL_2]$.

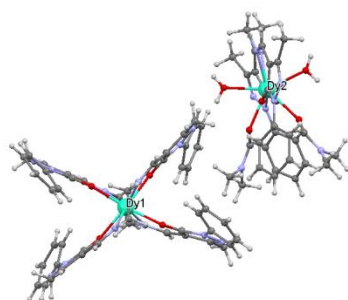


Рис. 2. Строение комплекса $[Dy(DMF)_2(H_2O)_2L][DyL_2]$ по данным РСА.

Исследование магнитной восприимчивости комплексов Dy в переменном магнитном поле осуществлялось при частотах $10 - 10^4$ Гц в диапазоне температур от 2 до 25 К в отсутствие постоянного поля и в поле напряженностью 5 кЭ. Полученные зависимости (изотермы) χ' и χ'' от частоты были аппроксимированы при помощи обобщенной модели Дебая. Функция $\chi''(\nu)$ (рис. 3, а) вплоть до 25 К принимает ненулевые значения и имеет выраженный максимум; при этом смещение максимумов начинает наблюдаться только при $T > 20$ К, что свидетельствует о преобладании КТН как пути магнитной релаксации в низкотемпературном диапазоне. Далее были вычислены значения времен релаксации для различных температур и полученная зависимость аппроксимирована с учетом Орбаховского механизма и КТН. Данная зависимость, будучи построенной в аррениусовых координатах, еще более наглядно демонстрирует переход от термически-активированной релаксации к КТН при снижении температуры (рис. 3, б). Значения констант данных процессов составили: $U_{эфф}/k_B = 256$ К, $\tau_0 = 6,6 \cdot 10^{-10}$ с, $V_1 = 6866$ с⁻¹. Наложение постоянного поля напряженностью 5 кЭ позволило подавить КТН и добиться увеличения эффективного барьера перемагничивания до 314К ($\tau_0 = 6,3 \cdot 10^{-11}$ с); константы прямого процесса $A = 5,2 \cdot 10^{-15}$ и $k = 4$, Рамановского $C = 7,1 \cdot 10^{-5}$ и $n = 5,8$.

Магнитная динамика комплекса Dy более сложна. Он также демонстрирует медленную релаксацию намагниченности как в нулевом поле, так и в поле 5 кЭ, однако зависимость $\chi''(\nu)$ имеет нетривиальный характер: при низких T она кроме основного максимума имеет дополнительное плечо в высокочастотной области, которое сходит на нет или смещается за пределы наблюдаемого диапазона при $T > 5$ К. Основной максимум ниже данной температуры смещения также не претерпевает (что можно объяснить КТН), при этом его значение с ростом температуры увеличивается, что нетипично, а выше 5 К снижается обычным образом. Адекватно аппроксимировать зависимость $\tau(1/T)$ во всем диапазоне T (2 – 15 К) не удалось, а приближение в области максимальных T при помощи уравнения для механизма Орбаха дало значения констант $U_{эфф}/k_B = 85$ К, $\tau_0 = 5,6 \cdot 10^{-8}$ с; в области более низких температур основной вклад вносят КТН и Рамановский механизм релаксации.

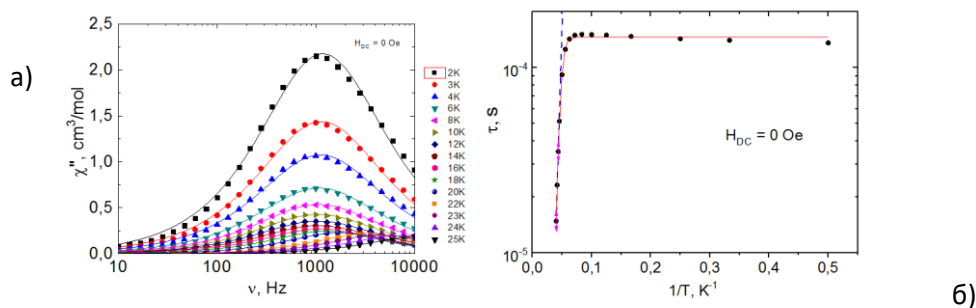


Рис. 3. Зависимости $\chi''(\nu)$ и $\tau(1/T)$ для комплекса Dy. На графике б) красная линия – аппроксимация с учетом Орбаховского механизма и КТН, синяя – только Орбаховского.

Следует отметить, что молекулярные магнетики катионно-анионного строения, особенно на основе РЗЭ, крайне редки – описаны единичные примеры для 3d-металлов [7], однако при этом весьма интересны возможностью сочетания в одном соединении различных по своей природе свойств - к примеру, молекулярного магнетизма и люминесценции. Описанный комплекс Tb, обладая также интенсивной зеленой фотолюминесценцией, может служить примером такого бифункционального соединения.

Выводы. Взаимодействие тетраденатного бисазометинового лиганда на основе 4-формилпиразол-5-она и 1,2-этилендиамина с солями лантаноидов приводит в условиях синтеза к координации с ионом Me как одной, так и двух молекул лиганда и образованию изоструктурных катионно-анионных комплексов. Геометрия обеих частиц достаточно близка; можно предположить, что более выражена магнитная анизотропия катиона, однако для однозначного решения этого вопроса требуется теоретическое моделирование энергетической структуры. Комплекс диспрозия обладает выраженным молекулярным магнетизмом ($U_{\text{эфф}}/k_B = 256$ К при $H = 0$), а основными механизмами релаксации в нулевом поле являются Орбаховский и КТН. Комплекс тербия также является молекулярным магнитом, однако обладает нетривиальной магнитной динамикой, что затрудняет ее математическое описание. В частности, наблюдается два релаксационных процесса на разных частотах, что, предположительно, может быть обусловлено независимой магнитной релаксацией ионов Tb катионной и анионной частиц; для проверки этого предположения необходимо выделение катионного и анионного комплексов в изолированном виде и изучение их магнитных свойств.

Список литературы

1. M. A. Zykin, P. E. Kazin, M. Jansen, *Chem. Eur. J.*, **2020**, 26, 8834.
2. D. S. Krylov, F. Liu, S. M. Avdoshenko [et al.], *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7901.
3. C.-H. Chen, D. S. Krylov, S. M. Avdoshenko [et al.], *Nanoscale*, **2018**, 10, 11287.
4. F. Guo, B. M. Day, Y. Chen [et al.], *Science*, **2018**, 362, 6421, 1400.
5. X. Yao, J. Du, Y. Zhang [et al.], *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 1, 373.
6. L. Ungur, L. F. Chibotaru, *Inorg. Chem.*, **2016**, 55, 10043.
7. C. Rajnák, F. Varga, J. Titiš [et al.], *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 4352.

Благодарности. Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен на оборудовании РЦ РДМИ Научного парка СПбГУ и ЦКП ФМИ ИОНХ РАН; магнетохимические исследования проведены на оборудовании ЦКП ФМИ ИОНХ РАН.

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ 2,2'-ДИПИРИДИЛА С ТРЕХХЛОРИСТОЙ СУРЬМОЙ

В. В. Белов¹

¹Студент, кафедра теоретической и прикладной химии – Южно-Уральский
государственный университет
E-mail: vasya.belov.00@bk.ru

Из трихлорида сурьмы и 2,2'-дипиридила в ацетонитриле синтезированы аддукты 2,2'-дипиридила с трихлоридом сурьмы: $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]^{2+}[\text{OSb}_2\text{Cl}_6]^{2-}$ (**1**) и $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]^{2+} \{[(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2)\text{SbCl}_3]_2[\text{Cl}]\}^{2-}$ (**2**). По данным РСА кристаллы **1** бледно-зеленого цвета состоят из двух типов бипиридилльных катионов и биядерных анионов $[\text{OSb}_2\text{Cl}_6]^{2-}$, в которых два фрагмента SbCl_2 связаны между собой через атом кислорода и два мостиковых атома хлора. Наряду с основным продуктом реакции имело место образование минорных количеств желто-оранжевых кристаллов **2**, состоящих из двух типов бипиридилльных катионов и биядерных хлорсодержащих анионов $\{[(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2)\text{SbCl}_3]_2[\text{Cl}]\}^{2-}$, в которых два сурьмасодержащих фрагмента (искаженный октаэдр) $(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2)\text{SbCl}_3$ связаны между собой через мостиковый атом хлора ($\text{Sb}-\text{Cl}_{\text{мост}}$ 2,59(8) Å), занимающий шестую вершину октаэдра ($\text{Sb}\cdots\text{Cl}$ 3,13(1) Å).

Ключевые слова: аддукт; треххлористая сурьма; 2,2'-дипиридил; реакция присоединения; рентгеноструктурный анализ.

Введение

Органические производные пятивалентной сурьмы достаточно хорошо изучены [1–12]. Гораздо в меньшей степени исследованы производные сурьмы с дипиридилным лигандом [13–22]. Настоящая работа посвящена исследованию взаимодействия трихлорида сурьмы с 2,2'-дипиридилом, определению структурных особенностей полученных соединений методом рентгеноструктурного анализа.

Экспериментальная часть

В работе использовали 2,2'-дипиридил производства фирмы «AlfaAesar».

Синтез аддукта дипиридила $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{Cl}_6\text{Sb}_2\text{O}$ (**1**).

К раствору 135 мг (0,864 ммоль) 2,2'-дипиридила в ацетонитриле прибавляли 200 мг (0,864 ммоль) хлорида сурьмы (III) в 20 мл ацетонитрила, перемешивали и оставляли на ночь. По испарении раствора получили 290 мг (86,6%) бледно-зеленых кристаллов **1** $t_{\text{пл}} = 152,8$ °С.

Кроме основного продукта **1** из реакционной смеси были выделены минорные количества вещества в виде желто-коричневых кристаллов **2**, строение которых было доказано методом рентгеноструктурного анализа. Строение вещества **2** определено с небольшой точностью ($R > 23\%$).

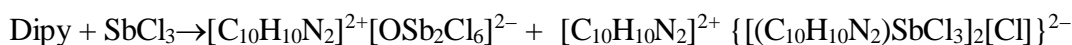
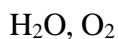
(**2**), $t_{\text{пл}} = 162,0$ °С.

Обсуждение результатов

Известно, что наиболее эффективными методами синтеза бипиридилльных комплексов сурьмы являются методы, в основе которых лежат реакции присоединения и перераспределения лигандов. В первом случае исходными соединениями являются 2,2'-

дипиридил (Dipy) и треххлористая сурьма [13–22]. Данный метод синтеза одностадийный, характеризуется мягкими условиями протекания реакций, высоким выходом и чистотой целевого продукта.

Синтез аддукта дипиридила осуществлен по вышеуказанному методу. Реакцию присоединения между 2,2'-дипиридиллом и треххлористой сурьмой проводили в ацетонитриле при комнатной температуре с последующей перекристаллизацией твердого остатка из смеси тетрагидрофуран–ацетонитрил (4:1 объемн.) для получения кристаллов, пригодных для РСА. Появление атома кислорода в анионе **1** можно объяснить контактом реакционной смеси с кислородом воздуха и парами воды.



12

Соединение **1** представляет собой кристаллы бледно-зеленого цвета с четкой температурой плавления, хорошо растворимые в ароматических углеводородах и полярных растворителях. Строение комплекса подтверждено методами ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В ИК-спектре соединения **1** наблюдаются характеристические полосы колебаний, соответствующие $\nu(\text{CH})$ валентным колебаниям в области 2950–3200 cm^{-1} и интенсивные колебания в области 1220–1625 cm^{-1} , относящиеся к колебаниям ароматических колец. Полосы поглощения высокой интенсивности при 1616, 1600, 1583, 1525 cm^{-1} характеризуют колебания пиридинильной группы. ИК-спектр также содержит характерные полосы деформационных колебаний C–N при 1035 и 991 cm^{-1} .

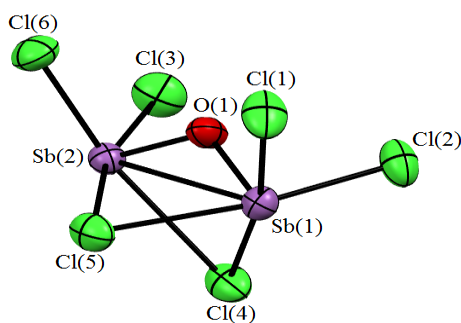


Рис. 1. Строение аниона продукта 1
(атомы водорода не показаны)

Соединение **2** представляет собой кристаллы желто-оранжевого цвета с четкой температурой плавления, хорошо растворимые в ароматических углеводородах и полярных растворителях. Строение аддукта дипиридила с треххлористой сурьмой подтверждено методами ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В ИК-спектре соединения **2** наблюдаются характеристические полосы в области 2950–3200 cm^{-1} , соответствующие $\nu(\text{CH})$ валентным колебаниям. Полосы поглощения высокой интенсивности при 1616, 1602, 1597, 1585, 1525 cm^{-1} характеризуют колебания бипиридинильной группы. ИК-спектр также содержит характерные полосы деформационных колебаний ароматических колец при 1014 и 991 cm^{-1} .

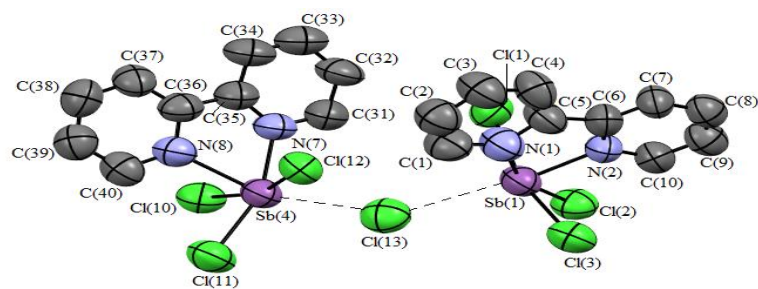


Рис. 3. Структура аниона комплекса 2
(атомы водорода не указаны)

Выводы

Таким образом, в настоящей работе по реакции присоединения получены и структурно охарактеризованы комплексы дипиридила с треххлористой сурьмой. Координационный полиэдр атома сурьмы в соединении **1** – квадратная пирамида с двумя терминальными и двумя мостиковыми атомами хлора в основании и атомом кислорода в пятой вершине, в соединении **2** – мостиковый атом хлора занимает шестую вершину октаэдра, где противоположную вершину занимает один из атомов азота бипиридилноголиганда, второй атом азота которого лежит в экваториальной плоскости с тремя атомами хлора.

Благодарности

Выражаю благодарность профессору В.В. Шарутину за проведенные рентгеноструктурные исследования.

Список литературы

1. Шарутин, В.В. Синтез, реакции и строение арильных соединений пятивалентной сурьмы / В.В. Шарутин, А.И. Поддельский, О.К. Шарутина. // Коорд. химия. – 2020. – Т. 46. – № 10. – С. 579–648.
2. Synthesis, Crystal Structures and *in vitro* Antitumor Activities of Some Arylantimony Derivatives of Analogues of Demethylcantharimide / G.-C. Wang, J. Xiao, L. Yu et al. // J. Organomet. Chem. – 2004. – V. 689, № 9. – P. 1631–1638. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2004.02.015.
3. Синтез и строение цианамиды тетрафенилсурьмы / И.В. Егорова, В.В. Жидков, И.П. Гринишак и др. // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, № 7. – С. 1176–1178.
4. Synthesis, Crystal Structures and *in vitro* Antitumor Activities of Some Organoantimony Arylhydroxamates / G.-C. Wang, Y.-N. Lu, J. Xiao et al. // J. Organomet. Chem. – 2005. – V. 690, № 1. – P. 151–156. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2004.09.002.
5. Spectroscopic and Crystal Structure Data of the Alkali-, Thallium (I) and Onic-salts of Dimethyl-N-trichloroacetylamidophosphate / V.A. Trush, K.E. Gubina, V.M. Amirkhanov et al. // Polyhedron. – 2005. – V. 24, № 9. – P. 1007–1014. DOI: 10.1016/j.poly.2005.01.023.
6. Structure and Dynamic Behavior of Neutral Hexacoordinate Antimony Compounds with Intramolecular Coordination / H. Yamamichi, S. Matsukawa, S. Kojima et al. // Heteroat. Chem. – 2011. – V. 22, № 3–4. – P. 553–561. DOI: 10.1002/hc.20721.
7. Synthesis, Characterization and Structure of Some Arylantimony Ferrocenylacrylates / J.-S. Li, R.-C. Liu, X.-B. Chi et al. // Inorg. Chim. Acta. – 2004. – V. 357, № 7. – P. 2176–2180. DOI: 10.1016/j.ica.2003.12.012.
8. Синтез, структурное и MAS ЯМР (^{13}C , ^{15}N) спектральное исследование комплексов тетрафенилсурьмы с N,N-диалкилдитиокарбаматнымилигандами: проявление

канформационной изомерии / А.В. Иванов, А.П. Пакурина, М.А. Иванов и др. // Докл. акад. наук СССР. – 2005. – Т. 401, № 5. – С. 643–647.

9. Establishing the Coordination Chemistry of Antimony(V) Cations: Systematic Assessment of $\text{Ph}_4\text{Sb}(\text{OTf})$ and $\text{Ph}_3\text{Sb}(\text{OTf})_2$ as Lewis Acceptors / A.P.M. Robertson, S.S. Chitnis, H.A. Jenkins et al. // Chem. – Eur. J. – 2015. – V. 21, № 21. – P. 7902–7913. DOI:10.1002/chem.201406469.

10. Influence of the Catalyst Structure in the Cycloaddition of Isocyanates to Oxiranes Promoted by Tetraarylstibonium Cations / M. Yang, N. Pati, G. Belanger-Chabot et al. // Dalton Trans. – 2018. – V. 47. – P. 11843–11850. DOI:10.1039/C8DT00702K.

11. Tetraphenylantimony(V) 2-Isonitroso-2-(4-methylthiazolyl-2)acetamide: Synthesis, Crystal Structure, and Molecular Structure / K.V. Domasevich, V.V. Skopenko, R. Kempe et al. // Russ. J. Inorg. Chem. – 1998. – V. 43, № 2. – P. 192–195.

12. Шарутин, В.В. Синтез и строение сольвата 1,2-дифенилэтандиондиоксимата бис(тетрафенилсурьмы) с толуолом $\text{Ph}_4\text{SbONC}(\text{Ph})\text{C}(\text{Ph})\text{ONSbPh}_4 \cdot 2\text{PhCH}_3$ 1,2-дифенил(2-окси)этанонксимататетрафенилсурьмы $\text{Ph}_4\text{SbONC}(\text{Ph})\text{CH}(\text{Ph})\text{OH}$ / В.В. Шарутин, О.В. Молокова, О.К. Шарутина // Журн. неорг. химии. – 2013. – Т. 58, № 4. – С. 460–467. DOI:10.7868/S0044457X13040181.

13. Lipka, A. Die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes von Antimontrichlorid und 2,2'-Bipyridin / A. Lipka, H. Wunderlich // Zeitschrift für Naturforschung B: J. Chem. Sci. – 1980 – V. 35b. – P. 1548.

14. Lipka, A. Preparation and Crystal Structures of 2,2'-Bipyridinium Pentachloroantimonate ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{H}_2$) SbCl_5 and of the Metastable Modification of 4,4'-Bipyridinium Pentachloroantimonate ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{H}_2$) SbCl_5 / A. Lipka, H. Wunderlich // Zeitschrift für Naturforschung B: J. Chem. Sci. – 1983 – V. 38b. – P. 1615.

15. Althaus, H. Syntheses and Chemistry of Methylantimony and Methylbismuth Dihalides: An Extended Two-Dimensional Framework in the Crystal Structure of CH_3BiCl_2 and Molecular Units in the Structures of $[\text{CH}_3\text{ECl}_2(2,2'\text{-bipyridine})]$ (E = Sb, Bi) / H. Althaus, H.J. Breunig, E. Lork // J. Organomet. Chem. – 2001. V. 20, № 3. – P. 586–589. DOI: [10.1021/om000749i](https://doi.org/10.1021/om000749i).

16. Preut, H. $1\text{H}^+, 1'\text{H}^+$ -2,2'-Bipyridinium Di- μ -chloro-bis[dichloro(phenyl)antimonate(III)] / H. Preut, F. Huber, G. Alonzo // Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. – 1987. V. 43, № 1. – P. 46–48. DOI: [10.1107/S0108270187097051](https://doi.org/10.1107/S0108270187097051).

17. Ruthenium-Catalysed Oxidative Conversion of Ammonia into Dinitrogen / K. Nakajima, H. Toda, K. Sakata, Y. Nishibayashi // J. Nat. Chem. – 2019. V. 11, № 8. – P. 702–709. DOI: 10.1038/s41557-019-0293-y.

18. Lo, Y.H. Controlling the Properties of a 2,2'-bipy-Platinum Dichloride Complex via Oxidation of a Peripheral Stibine Moiety / Y.H. Lo, F.P. Gabbai // J. Organomet. Chem. – 2019. V. 37, № 15. – P. 2500–2506. DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00296.

19. Strube, A. Übergangsmetallstabilisierte As^{I} - und Sb^{I} -Chelate / A. Strube, G. Huttner, L. Zsolnai. // J. Organomet. Chem. – 1990. V. 399, № 3. – P. 255–266. DOI: [10.1016/0022-328X\(90\)85490-P](https://doi.org/10.1016/0022-328X(90)85490-P).

20. Interaction of SbCl_5^{2-} and Thioether Groups at the Open Coordination Sites of Platinum(II) Diimine Complexes / S. Chatterjee, J.A. Krause, W.B. Connick et al // J. Inorg. Chem. – 2010. V. 49, № 6. – P. 2808–2815. DOI: 10.1021/ic9021917.

21. Complexes of Organoantimony(III) and (V) Halides with Nitrogen Donors / M. Nunn, J. Begley, D.B. Sowerby et al // J. Polyhedron. – 1996. V. 15, № 19. – P. 3167–3174. DOI: [10.1016/0277-5387\(96\)00055-1](https://doi.org/10.1016/0277-5387(96)00055-1).

22. Three-Component Entanglements Consisting of Three Crescent-Shaped Bidentate Ligands Coordinated to an Octahedral Metal Centre / F. Durolo, L. Russo, S. Sauvage et al // Cent. Eur. J. Eng. – 2007. V. 13, № 31. – P. 8749–8753. DOI: 10.1002/chem.200700684.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ КОЛИСТИНА НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СУКЦИНИЛХИТОЗАНА

А.Н.Бокатый^{1,2}, Н.В. Дубашинская², Ю.А.Скорик²

¹Санкт-Петербургский государственный университет

²Институт высокомолекулярных соединений РАН

E-mail: qwezakura@yandex.ru

Разработана методика получения конъюгатов колистина с полимерами (гиалуроновой кислотой и сукцинилхитозаном) при различных степенях замещения для потенциального лечения нозокомиальных инфекций. Изучено влияние мольного соотношения реагентов на степень замещения конъюгата и антимикробная активность.

Ключевые слова: биодоступность; колистин; доставка лекарств; гиалуроновая кислота

Введение.

Появление грамтрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, так называемых ESKAPE-патогенов: (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa и Enterobacter) привело к возвращению в медицинскую практику хорошо известных антибактериальных препаратов, например, колистина сульфата (Col). Col обладает большим терапевтическим потенциалом, поскольку он эффективен против 4 из 6 ESCAPE-возбудителей (K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa и Enterobacter). Col представляет собой смесь декапептидов ColA и ColB, которые состоят из циклического гептапептида с боковой цепью, ацелированной на конце жирной кислотой. ColA и ColB различаются жирными кислотами (6-метилоктановая кислота и 6-метилгептановая кислота соответственно). В настоящее время парентеральное введение Col применяется в медицине для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, включая нозокомиальную пневмонию и бактериемию. Однако медицинское использование Col (особенно у беременных женщин и детей) значительно ограничено из-за его высокой нефротоксичности и нейротоксичности. Одной из стратегий снижения токсичности препаратов является их химическая конъюгация с различными полимерными носителями, в том числе с природными полимерами. Целью данной работы является разработка синтеза конъюгатов Col с полисахарадами гиалуроновой кислотой (HA) и сукцинилхитозаном (SucCS) и изучение их антимикробной активности.

Конъюгаты Col с HA и SucCS были получены методом карбодиимидной химии путем образования амидных связей между аминогруппами Col и карбоксильными группами указанных полимеров.

Экспериментальная часть.

Синтез конъюгата гиалуроновая кислота-колистин (SucCS -Col):

HA-Col были получены следующим способом: HA (0.1 г, 0.44 ммольN) растворяли в 20 мл H₂O, добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC) и N-гидроксисукцинимид (NHS) для активации карбоксильных групп, реакционную смесь перевешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 0.5 мл раствора Col (мольные соотношения реагентов приведены в таблице 1). Реакционную смесь

оставляли при перемешивании на 24 ч при комнатной температуре. Полученный продукт диализовали против 0.9% NaCl в течение двух суток, а затем против H₂O в течение суток лиофилизировали.

Синтез конъюгата сукцинилхитозан-колистин (SucCS-Col):

SucCS-Col были получены следующим способом: SucCS со степенью замещения 58%, синтезированный из хитозана с молекулярной массой 37 кДа и степенью ацетилирования 26%, (0.1 г, 0.36 ммольN) растворяли в 10 мл H₂O, добавляли карбодиимидные активаторы EDC и NHS, реакционную смесь перевешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 0.5 мл раствора Col (мольные соотношения реагентов приведены в таблице 1). Полученную реакционную смесь оставили при перемешивании на 24 ч при комнатной температуре. Полученный продукт диализовали сначала против 0.9% NaCl в течение двух суток, а затем против H₂O в течение суток лиофильносушили.

Таблица 1. Условия синтеза конъюгатов колистина

Образец	Мольное соотношение реагентов.			
	Полимер	EDC	NHS	Col
SucCS-Col-3	1	2	2	0.03
SucCS-Col-5	1	2	2	0.05
SucCS-Col-10	1	2	2	0.1
SucCS-Col-15	1	2	2	0.15
HA-Col-3	1	0.75	0.75	0.03
HA-Col-5	1	0.75	0.75	0.05
HA-Col-10	1	0.75	0.75	0.1
HA-Col-15	1	0.75	0.75	0.15

Результаты и их обсуждение.

Синтезированные конъюгаты были охарактеризованы по степени замещения с помощью спектроскопии ЯМР.

¹H ЯМР спектры HA-Col регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 МГц при температуре 20°C, растворитель D₂O. На рисунке 1 приведен пример ¹H ЯМР спектра HA-Col-5.

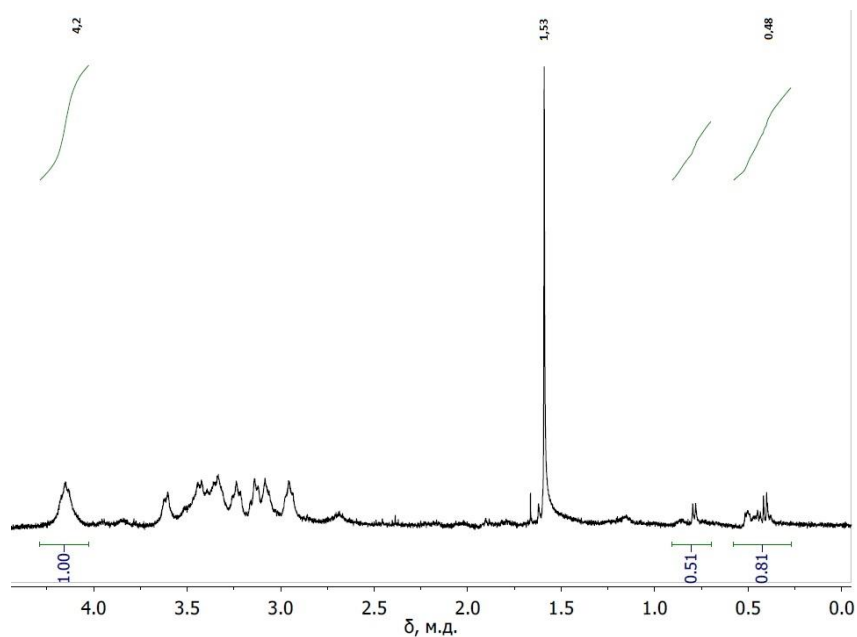


Рисунок 1. ^1H ЯМР спектр HA-Col-5

^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 0.4-1.0 (m, 27.6H), 1.53 (d, 1H), 2.8-3.65 (m, 5H), 4.2 (s, 1H). Сигналы колестины в спектрах конъюгатов в D₂O оказываются сдвинуты в более слабое поле на 0.2-0.3 м.д.

Степень замещения рассчитывали по сигналу 0.48. DS: $0.81/18 \cdot 100\% = 5\%$, где 18 – это количество протонов Solv данной области. Степени замещения составили от 3 до 10% (Таблица 2).

^1H ЯМР спектры SucCS-Col регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400 МГц при температуре 70°C, растворитель D₂O. На рисунке 2 представлен пример спектра конъюгата SucCS-Col-3.

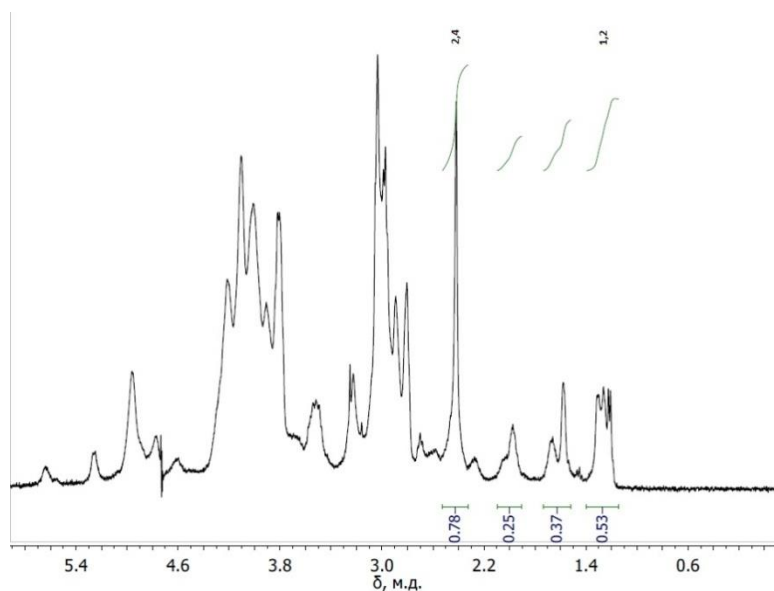


Рисунок 2. ^1H ЯМР спектр SucCS-Col-3

^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1.2-2.1 (m, 35.6H), 2.4 (s, 1H), 2.8-3.3 (m, 14H), 3.5-4.5 (m, 4H), 4.9-5.3 (m, 2H). Сигналы колестины в спектрах конъюгатов в D₂O оказываются сдвинуты в более сильное поле на 0.3-0.4 м.д.

Степень замещения считался по сигналу 1,2.DS: $0.53/18 \cdot 100\% = 3\%$. Степени замещения составили от 3 до 8% (Таблица 2).

Таблица 2. Характеристика конъюгатов по степени замещения

Образец	Мольное соотношение полимер:Col	СЗ, %
SucCS-Col-3	0.03	3
SucCS-Col-5	0.03	4
SucCS-Col-10	0.1	7
SucCS-Col-15	0.15	8
HA-Col_3	0.03	3
HA-Col_5	0.05	5
HA-Col_10	0.1	9
HA-Col_15	0.15	10

Предварительные данные по высвобождению Col из разработанных конъюгатов показали, что Col не высвобождался в среду PBS (pH 7.4, 37°C). В тоже время минимальные ингибирующие концентрации (МИК) конъюгатов в отношении *P. aeruginosa* (1×10^7 КОЕ/мл) были сопоставимы с чистым Col и составляли 1 мкг/мл, что может указывать на сохранение активности антибиотика, несмотря на химическую конъюгацию с полимером.

Заключение.

При помощи метода карбодиимидной химии были получены конъюгаты колистина с полимерами, как видно из полученных результатов колистин практически полностью пришивается к полимерам, при этом степень конъюгирования колистина достигает 70-100%. В дальнейшем планируется провести эксперименты для тестирования антимикробной активности *in vivo* и нефротоксичности. В первую очередь будет изучена антимикробная активность молекул конъюгированных конъюгатов по сравнению с нативными молекулами, чтобы понять будет ли влиять скорость гидролиза конъюгатов на фармакокинетические и фармакодинамические характеристики синтезированных лекарственных систем

Список литературы.

1. Dubashynskaya, N.V.; Skorik, Y.A. Polymyxin delivery systems: Recent advances and challenges. *Pharmaceutics* **2020**, *13*, 83.
2. Stokniene, J.; Powell, L.C.; Aarstad, O.A.; Aachmann, F.L.; Rye, P.D.; Hill, K.E.; Thomas, D.W.; Ferguson, E.L. Bi-functional alginate oligosaccharide-polymyxin conjugates for improved treatment of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Pharmaceutics* **2020**, *12*.

СИНТЕЗ, С-Н-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ И СВОЙСТВА ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, ВКЛЮЧАЮЩИХ АЗОЛО[А]ПИРИМИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ.

Д.А. Газизов¹, Е.Б. Горбунов¹, Г.Л. Русинов¹, В.Н. Чарушин^{1,2}

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

²Уральский федеральный университет имени первого Президента Б.Н. Ельцина

E-mail: gazizov@ios.uran.ru

Разработан эффективный (“зеленый”) метод синтеза азоло-пиримидин-6,7-диаминов, которые впоследствии были удачно использованы в реакциях циклизации, для получения трициклических азолоаннелированных пуриновых и птеридиновых производных.

Изучена реакционная способность триазолоптеридиновой системы в реакциях нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) с рядом C-нуклеофилов. Исследованы антибактериальная и противогрибковая активности, а также фотофизические свойства полученных структур.

Ключевые слова: азолопиримидины, каталитическое гидрирование, С-Н-функционализация, пурины, птеридины.

В последнее время азоло[а]пиримидиновые системы привлекают значительное внимание исследователей из-за широкого спектра их биологической активности [1] и ряда полезных свойств в различных областях техники [2,3]. В тоже время, азолоаннелированные аналоги других важных природных азотсодержащих гетероциклов – пурина и птеридина, представлены в литературе немногочисленными примерами [4,5,6]. Несмотря на это, они успели себя зарекомендовать в качестве перспективных соединений для медицинской химии [7,8], что обуславливает актуальность разработки методов их синтеза и модификации.

Принимая во внимание вышесказанное, нами был разработан эффективный метод синтеза авицинальных диамино-производных азоло[а]пиримидинов **5**, способных к дальнейшим конструктивным превращениям. Предложенный метод заключается в конденсации аминоказолов **2** с 2-[2-(4-метилфенил)гидразинилиден]-3-оксо-пропионитрилом (**3**) с последующим гидрогенолизом азо-группы и, с высокими выходами, приводит к ключевым азолопиримидин-6,7-диаминам **5**. Следует отметить, что стадия гетероциклизации протекает региоселективно (Схема 1). Предложенный подход позволяет использовать в качестве стартовых реагентов широкий ряд аминоказолов, а также отличается высокими выходами, простотой выделения и очистки продуктов. Стоит отметить, что проведение циклизации возможно в условиях отсутствия растворителя, а единственным побочным продуктом на стадии гидрогенолиза является п-толуидин, который после незначительной очистки может быть повторно использован для получения исходного бис-электрофила **3**.

На основе полученных диаминов, нами продемонстрирован синтетический потенциал полученных соединений в реакциях циклизации. Синтезирован ряд новых трициклических конденсированных систем, имеющих в составе молекулы аннелированный имидазольный и пиазинговый циклы (Схема 2).

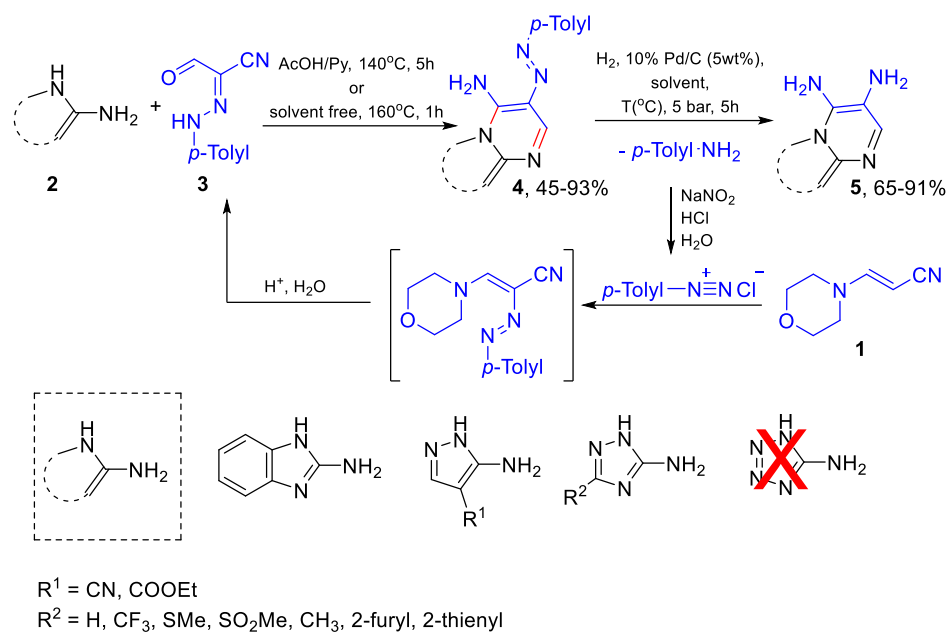


Схема 1

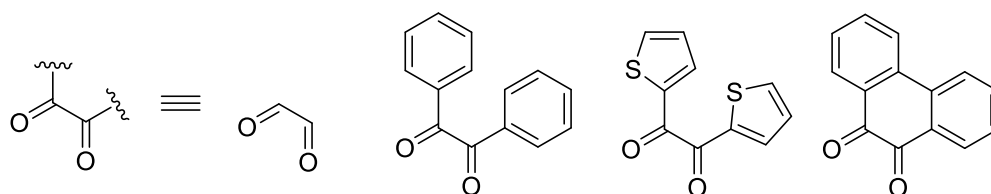
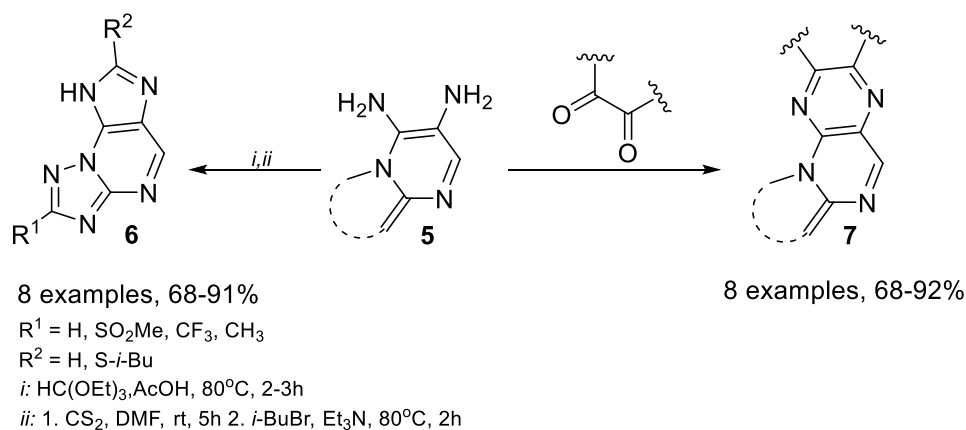


Схема 2

Наиболее привлекательным методом модификации π -дефицитных азароматических систем, в частности пиримидинов, пиазинов и их аналогов, являются реакции нуклеофильного ароматического замещения водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакции). В представленной работе мы исследовали реакционную способность триазолоптеридиновой системы в реакциях нуклеофильного замещения водорода на примере взаимодействия 2-трифторметил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридина с рядом *S*-нуклеофилов. В качестве нулеофилов был использован ряд π -избыточных (гетеро)ароматических и SH -активных соединений. Показано, что процесс сопровождается образованием σ^H -аддуктов при участии незамещенного *S*-атома пиримидинового цикла. Полученные аддукты **8a,b** в дальнейшем были окислены до соответствующих ароматических продуктов реакции $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ (Схема 3).

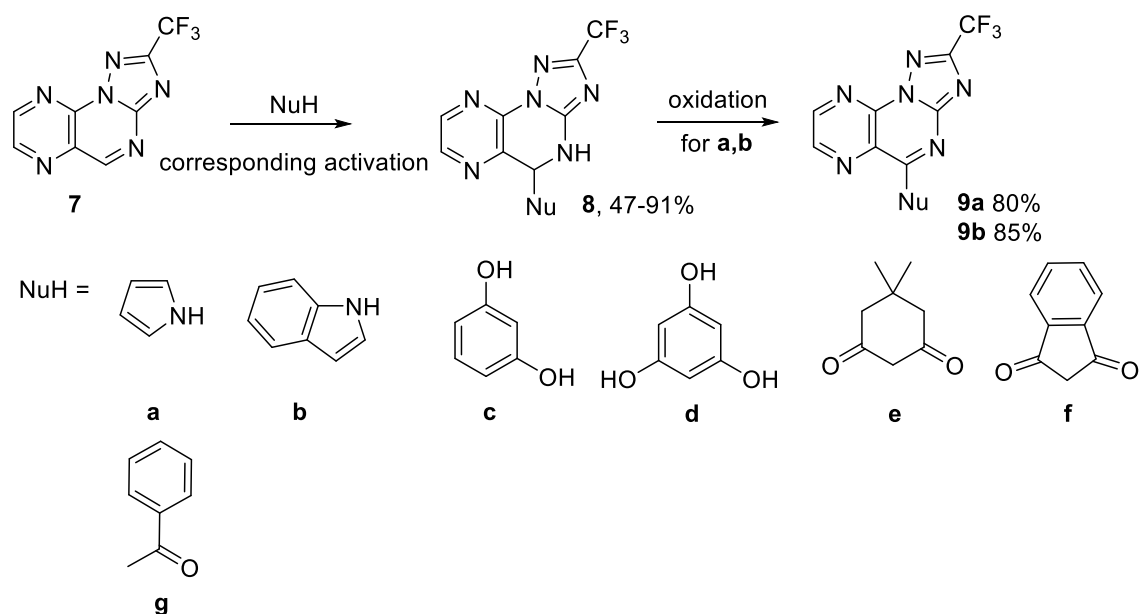


Схема 3

В случае взаимодействия с π -избыточными (гетеро)ароматическими соединениями, в условиях соответствующей активации и последующего окисления, была показана возможность двойной СН-функционализации – по пиримидиновому и пиазиновому циклам. Направление нуклеофильной атаки доказано методом РСА на примерепродукта реакции с тиофеном.

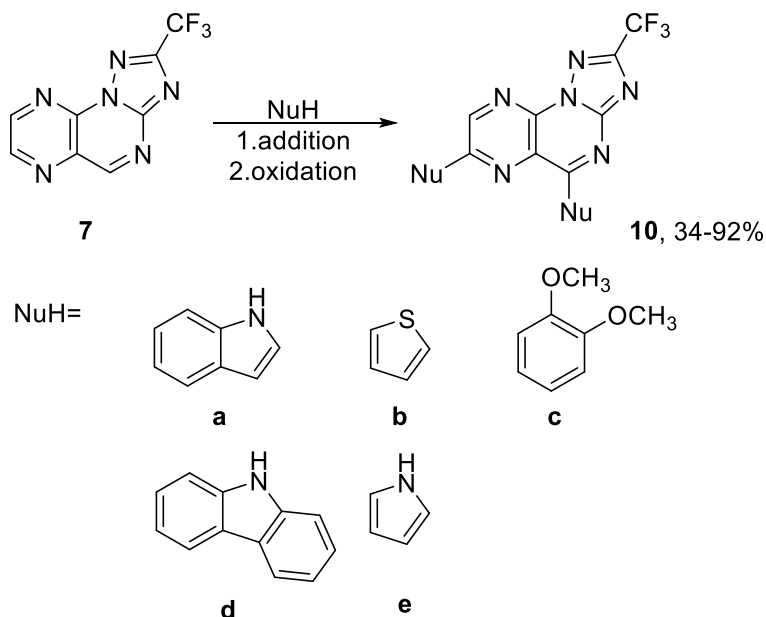
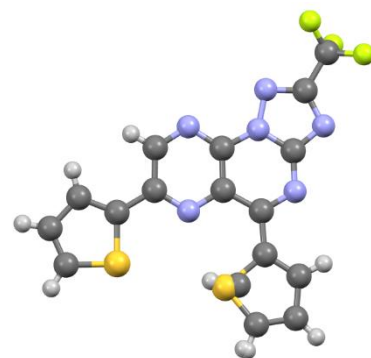


Схема 4

Кроме того, на примере реакции 5,7-(дитиофен-2-ил)-производного с тиофеном продемонстрирована возможность исчерпывающей функционализации азолоптеридина по всем имеющимся в молекуле незамещенным С-атомам(Схема 5).

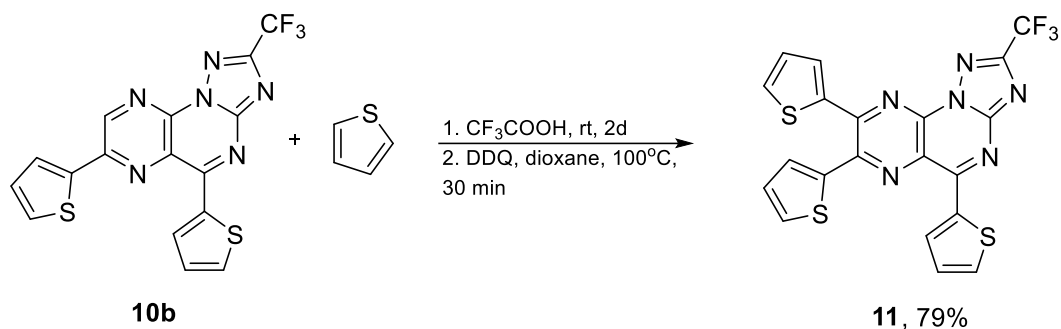


Схема 5

Для полученных производныхазолопурина и азолоптеридина были исследованы антибактериальная и антимикотическая активности, а для азоло[а]птеридинов, содержащих (гет)арильные заместители, фотофизические свойства.

Таким образом, нами разработан удобный подход к синтезу ряда азоло[1,5-а]пиримидин-6,7-диаминов и трициклических соединений на их основе.Исследована прямая СН-функционализациятриазолоптеридиновой системы с использованием реакций нуклеофильного ароматического замещения водорода, открывшая путь к новым производным данной системы.

Список литературы

1. K. Oukoloff, B. Lucero, K.R. Francisco, K.R. Brunden, C. Ballatore, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 165, 332-346.
2. J. Wu, Y. Cheng, J. Lan, D. Wu, S. Qian, L. Yan, Z. He, X. Li, K. Wang, B. Zou, J. You, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 12803–12812.
3. X. Zeng, T. Zhou, J. Liu, K. Wu, S. Li, X. Xiao, Y. Zhang, S. Gong, G. Xie, C. Yang, *Adv. Opt. Mater.*, **2018**, 6, 1801071.
4. J.-C. Castillo, D. Estupiñan, M. Nogueras, J. Cobo, J. Portilla, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 12364-12373.
5. D.A. Gazizov, E.B. Gorbunov, G.L. Rusinov, E.N. Ulomsky, V.N. Charushin, *ACS Omega*, **2020**, 5, 18226-18233.
6. V.V. Fedotov, E.N. Ulomsky, K.V. Savateev, E.M. Mukhin, D.A. Gazizov, E.B. Gorbunov, V.L. Rusinov, *Synthesis*, **2020**, 52, 3622-3631.
7. D. Combs, C.M. Langevine, Y. Qiu, F.C. Zusi, Patent № WO2005011609A2, **2004**.
8. W. Fan, T.F.N. Haxell, M.G. Jenks, N. Kawanishi, S. Lee, H. Liu, M.J. Malaska, J.A. III Moore, Y. Ogino, Y. Onozaki, B. Pandi, M.R. Peel, T. Sakamoto, T. Siu, Patent № WO 2010/104933 A1, **2010**.

САМОСОБИРАЮЩИЕСЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИОННЫЕ РЕШЁТКИ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ КАК НОВЫЙ КЛАССОРГАНИЧЕСКИХ РЕГЕНЕРИРУЕМЫХ И САМОИЗЛЕЧИВАЮЩИХСЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ КИСЛОТ БРЕНСТЕДА. КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИНКАПСУЛЯЦИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ

А. С. Гак^{1,2}, С. А. Кузнецова¹, В. И. Рязанов³, Ю. В. Нелюбина¹, С. М. Юнусов¹, Ю. Н. Белоконь¹

¹ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет наук о материалах

³РХТУ им. Д. И. Менделеева

E-mail: alexandrg03@gmail.com

Получен новый тип гетерогенных, самособирающихся, самоизлечивающихся и регенерируемых дополнительно стабилизированных водородными связями (Charge-Assisted hydrogen bonded organic frameworks SAHOF) кислот Бренстеда на основе ионного взаимодействия полизаряженных органических катионов и анионов, одновременно обладающий способностью инкапсулировать и стабилизировать от дальнейшей самокоагуляции наночастицы металлов.

Ключевые слова: Гетерогенизация, инкапсуляция, стабилизация наночастицы, органический катализ, SAHOF, кислоты Бренстеда,

Введение

Создание новых пористых материалов с однозначной фиксацией групп в пространстве – новое направление современной химии. К таким соединениям относятся МОФы (металлорганические решетки) и СОФы (ковалентные органические решетки). Причина интереса к таким структурам понятна, эти системы лишены недостатков, присущим обычным сшитым полимерным системам, так как обладают регулярной пористой структурой и расположением ключевых центров на фиксированном расстоянии. При введении функционально-активных групп в состав таких решеток возникают гетерогенные каталитические системы, превосходящие по эффективности не только стандартные иммобилизованные катализаторы, но и гомогенные аналоги. Именно регулярное, «кристаллическое» расположение функциональных групп в пространстве и обеспечивает высокую эффективность катализа. К сожалению, МОФы и СОФы трудно синтезируемы и обладают низкой стабильностью. Чрезвычайно важно создать регулярные решетки, в которых бы отсутствовали вышеперечисленные недостатки.

Мы предлагаем синтез нового типа гетерогенных регенерируемых катализаторов на основе ионного взаимодействия полизаряженных органических катионов и анионов, которые могут обладать огромным потенциалом для каталитической химии. В настоящей работе сообщаем о синтезе новых чисто органических, самособирающихся, регенерируемых решеток, дополнительно стабилизированных водородными связями (Charge-Assisted hydrogen bonded organic frameworks SAHOF), путем кислотно-основного взаимодействия коммерчески доступных реагентов (Схема 1). Эти исходные включают производные анилина ((тетраakis-(4-аминофенил)метана, лейко-форму кристаллического фиолетового, бензидин, р-фенилендиамин, тетраakis-(4-сульфофенил)метан и 2,6-нафталиндисульфоновую кислоту. Каталитическая активность полученных решеток F-1a, F-1b, F-1c, F-2, F-3 исследовалась в реакциях раскрытия эпоксидного кольца под действием MeOH и синтеза ацеталей из альдегидов. Кроме того, эти ионные решетки могут быть использованы для

инкапсулирования наночастиц металлов тем самым стабилизируя их от дальнейшей самоагуляции. Полученная таким образом стабильная наносистема Pd@F-2 оказалась чрезвычайно активным катализатором реакций гидрирования и образования связи С-С.

Обсуждение результатов

Все исследуемые решётки были получены простым смешиванием реагентов по схеме 1. Решётка F-1a получена из тетракис-(4-сульфофенил)метана (TAPM) и 2,6-нафталиндисульфоновой кислоты (NDA), F-1b из бензидина и тетракис-(4-сульфофенил)метана (TMPS), F-1c из р-фенилендиамина и TMPS, F-2 из TAPM и TMPS, F-3 из лейко формы кристаллического фиолетового (LCV) и TMPS.

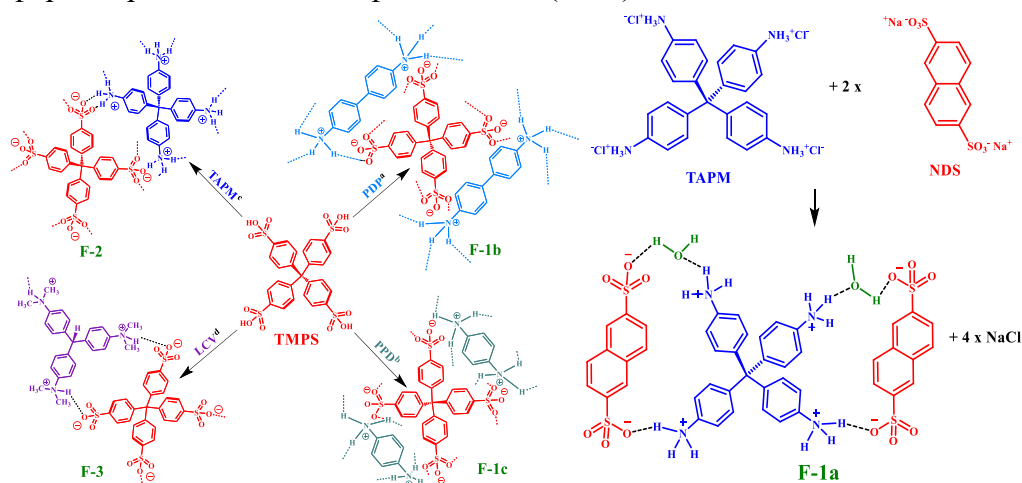


Схема 1 - Синтез решёток F-1a, F-1b, F-1c, F-2 и F-3

Полученные структуры представляют собой практически нерастворимые в неполярных органических растворителях и слабо растворимы в спиртах порошки. Решётки F-1a, F-1b, F-1c, F-2, F-3 были охарактеризованы физико-химическими методами: СЭМ, ЯМР, рентгеноструктурным анализом, ТГА, ДТА и ИК. По данным термогравиметрического анализа, все решётки обладают высокой термической стабильностью. Температура разложения $>280\text{ }^{\circ}\text{C}$ что позволяет использовать их в реакциях, требующих нагрева.

На рисунке 1 представлено СЭМ-изображение решётки F-2, которое показывает морфологию и равномерное распределение серы по поверхности частиц F-2.

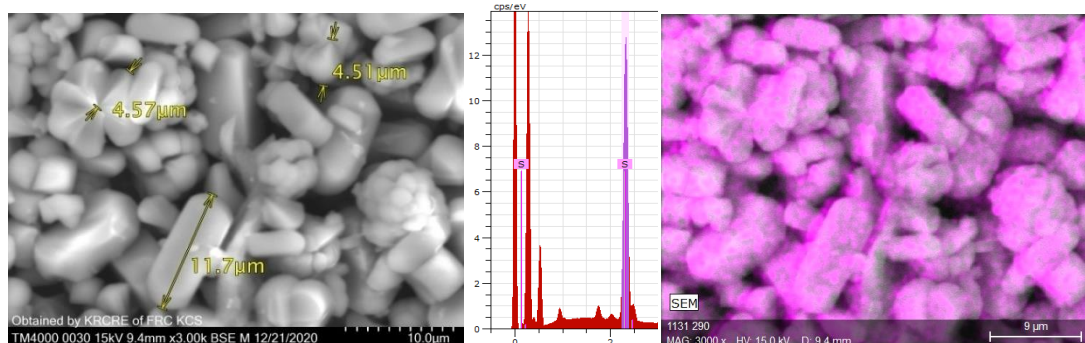


Рис. 1 – Морфология и размеры частиц образца F-2, распределение и «картирование» атомов серы на поверхности частиц образца F-2

На рисунке 2 представлены данные рентгеноструктурного анализа решётки F-2. Как видно матрица поддерживается ионными взаимодействиями и водородными связями

аммониевых и сульфонатных групп. При этом ассоциированные молекулы воды служат в некоторых узлах решетки мостиками между противоположно заряженными группами.

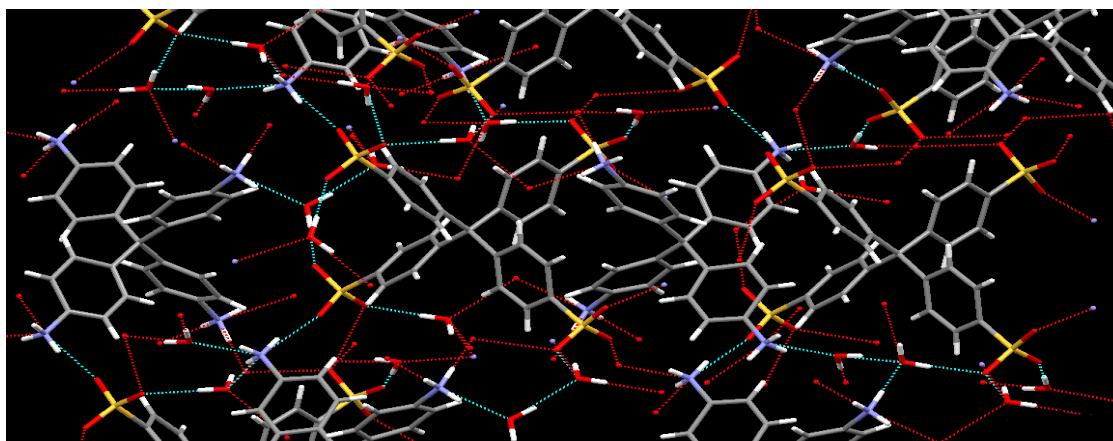


Рис. 2- Структура F-2 по результатам рентгеноструктурного анализа

Было обнаружено, что решётки F-1a, F-1b, F-1c, F-2, F-3 являются гетерогенными кислотами Бренстеда, способными катализировать реакции раскрытия окиси стирола метанолом (Схема 2) и получения ацеталей. Были проведены эксперименты по превращению 10 различных альдегидов в ацетали, выходы достигали 99%. На графике 1 представлены различия в каталитической активности обводнённых и дегидратированных форм F-1a и F-2. В качестве эталона сравнения представлена кинетическая кривая реакции, катализируемой гомогенным катализатором (солью анилина и р-толуолсульфо кислоты (ATSA)). Сравнение каталитической активности решеток и их дегидратированных форм показало принципиальную важность наличие кристаллизационной воды внутри этих решёток. Так в случае F-1a и F-2 вода выступает как ингибитор каталитической активности решеток. Очевидно, кристаллизационная вода выполняет функцию сшивающего агента компонентов решетки, затрудняющей проникновение субстрата к активным центрам.

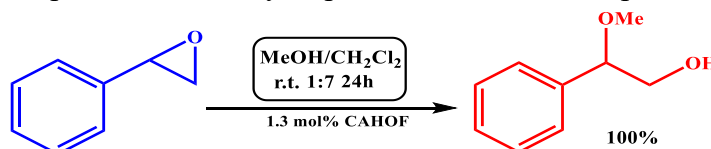


Схема 2 – Реакция раскрытия эпиксидного кольца под действием MeOH

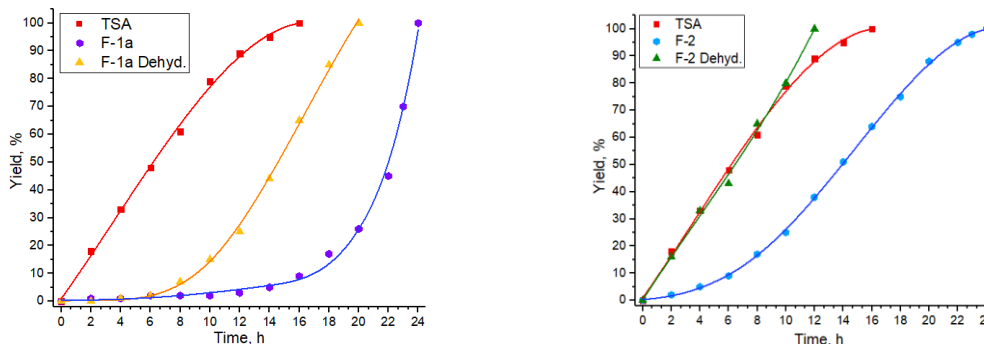


Рис. 3 – Кинетические кривые для реакции раскрытия окиси стирола метанолом, катализируемой решетками F-1a, F-2 и их дегидратированными формами в сравнении с гомогенным аналогом (TSA)

Каталитическая активность остальных решеток гораздо менее чувствительна к дегидратации. Связь этого феномена с кристаллической структурой решеток будет обсуждена в докладе. Таким образом, решётки представляют собой гетерогенные каркасные

структуры, потенциально способные принимать посторонних «гостей». Представляется возможным использование этих решёток для стабилизации наночастиц металлов.

Схема 3 иллюстрирует получение инкапсулированных наночастиц палладия решёткой F-2 (Pd@F-2). Структура предшественника А-1 представлена на Рис.4. Взаимодействие А1 и гиздразиновой солью ТМПС даёт Pd@F-2.

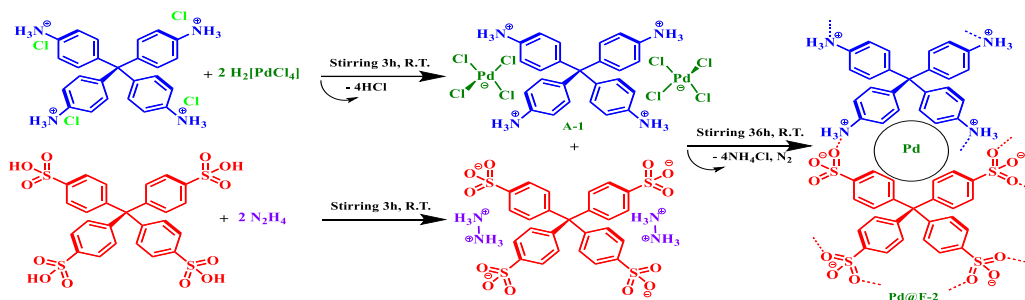


Схема 3 – Получения инкапсулированных решёткой F-2 наночастиц палладия

На рисунке 5 представлены ИК-спектры исходной F-2 и Pd@CAHOF. Как видно решётка F-2 не изменяется после инкапсулирования палладия.

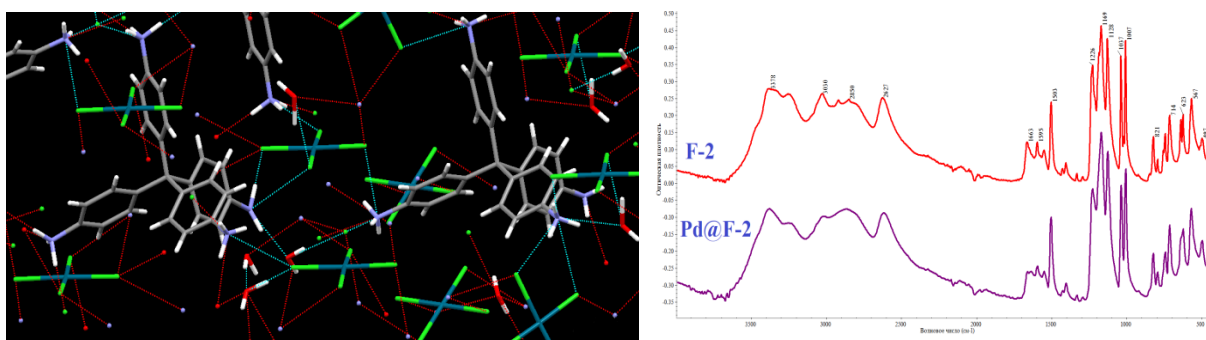


Рис. 4– Структура А-1 согласно данным рентгеноструктурного анализа Рис. 5– Сравнение ИК-спектров F-2 до и после инкапсулирования палладия

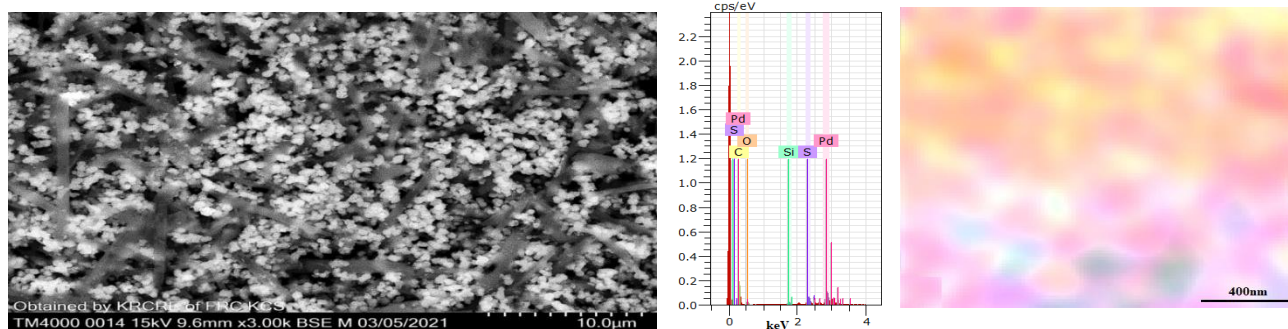


Рис. 6 – СЭМ изображение и картирование палладия на поверхности частиц Pd@F-2

Структура нового материала подтверждена элементным анализом, EDX, ИК-Фурье, СЭМ. По данным СЭМ, наночастицы палладия равномерно распределены по поверхности материала (Рис. 6). Полученный материал проявляет высокую каталитическую активность в реакциях гидрирования ароматических спиртов и альдегидов, сравнимую с активностью известных катализаторов. Выводы и перспективы работы будут обсуждены в докладе.

Список литературы

1. A. Bordet, W. Leitner, Acc. Chem. ACS, 2021.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ СОЛЕЙ ГЕРМАНИЯ С ГЛИЦИНОМ, L-ВАЛИНОМ, β-АЛАНИНОМ И ГИДРОКСИАЛКИЛАМИНАМИ

Гапаненок Д.А.², Лёзов Д.В.¹, Кочина Т.А.¹

¹Институт химии силикатов им. И.В.Гребенщикова РАН, Санкт-Петербург,
Россия

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет), Россия
E-mail: gapanenokd@mail.ru

Аннотация работы:

В данной работе были получены новые производные солей германия с аминокислотами (глицин, L-валин, β-аланин) и гидроксикаламинами. Полученные соединения были охарактеризованы помощью ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H и ¹³C, а также ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Ключевые слова: германий; трансаннулярная связь; оксид германия; гипервалентное состояние; аминокислоты.

Открытие в 1960-х гг. специфической биологической активности германийорганических соединений, инициировало широкие исследования в этой области и поиск новых путей синтеза уже известных и новых соединений гипервалентного германия. Наиболее яркими представителями соединений гипервалентного германия являются герматраны – внутрикомплексные трициклические германиевые эфиры триэтанолamina с общей формулой $XGe(OCH_2CH_2)_3N$.

Эти соединения примечательны еще и тем, что содержат внутримолекулярную трансаннулярную координационную связь $N \rightarrow Ge$, длина и прочность которой определяется природой электроотрицательных заместителей, окружающих центральный атом германия. Природа заместителя определяет также специфическую биологическую активность этих соединений. [1]

Германийсодержащие соединения находят широкое применение в различных областях науки и техники, например как полупроводники, катализаторы при получении полиэфиров и полиолефинов, для изготовления оптических волокон для средств телекоммуникации, линз и стекол для ИК-спектроскопии.

В последнее время соединения германия из-за своей фармакологической активности нашли применение и в медицине. Среди биологических свойств соединений германия можно отметить способность обеспечивать перенос кислорода в тканях организма, повышать его иммунный статус, проявлять противоопухолевую активность.

Исаев А.Д. с сотрудниками запатентовали новый способ получения производного GeO_2 с амино- и карбоновыми кислотами в воде. Они показали, что оксид германия легко взаимодействует с аминокислотами и карбоновыми кислотами.

Такие соединения стабильны в твердом и жидком виде, обладают высокой биологической активностью. [2]

Недавно получены производные 1-герматранол-гидрата с карбоновыми кислотами последовательной реакцией диоксида германия с триэтаноламином и карбоновыми

кислотами в средне-ксилола и изопентанола: 1-ацилоксигерматраны с заместителями в ацильной группе $RC(O)$, $R = CH_3$, $2-MeC_6H_4CH_2OCH_2$, C_6H_5 , $2-NO_2C_6H_4$. Доказано, что топочимическая реакция (нагревание реакционного остатка в вакууме), способствует повышению выхода 1-ацилоксигерматранов. [3]

Нами была поставлена цель, получить и исследовать строение и свойства производных солей германия с глицином, L-валином, β -аланином и гидроксиалкиламинами. В качестве исходных гидроксиалкиламинов были использованы: триэтанолламин, диэтанолламин, трис(гидроксиметил)аминометан, бис(2-гидроксиэтил)-амино-трис(гидроксиметил)метан, N,N,N',N'-тетракис(2-гидроксиэтил)этилендиамин.

Рассмотрим путь синтеза новых производных солей германия с глицином, L-валином, β -аланином и гидроксиалкиламинами, на примере реакции с глицином. На первой стадии была получена соль германия с глицином при молярном соотношении реагентов 1:1 (рис. 1). Реакцию проводили в воде при нагревании ($90^\circ C$). На второй стадии к раствору полученной соли были добавлены гидроксиалкиламины. Образование атранового цикла рассмотрено на примере синтеза соли германия с глицином и триэтанолламина (рис. 2).

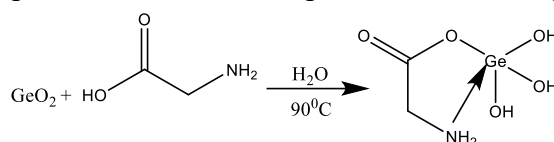


Рисунок 1. Схема синтеза соли германия с глицином

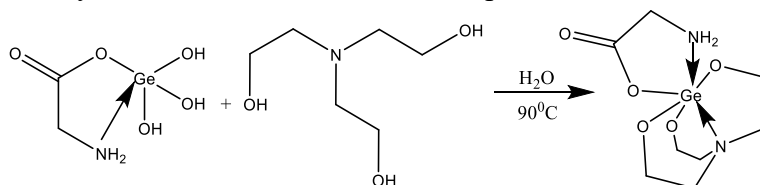


Рисунок 2. Схема получения производного 1-герматранол-гидрата

Таким образом были получены производные солей германия с аминокислотами и последующем их взаимодействии с гидроксиалкиламинами. Исследование 1-герматранол-гидрата и его аналогов с аминокислотами, является шагом к открытию новых перспективных соединений, которые будут обладать специфической биологической активностью.

1. М.Г. Воронков, Т.А. Кочина, Г.С. Елисеев // ФХС. 2012. Т. 38. № 6. С. 921-925
2. Пат. 2476436 Рос. Федерация № 2012102525/04. Комплексные соединения германия с аминокислотами и карбоновыми кислотами / Исаев А.Д., Манашеров Т.О., Амбросов И.В., Мателло С.К.; заявл. 25.01.12; опубл. 27.02.13, Бюл. № 6. 29 с.
3. В.П. Барышок, Н.Т.З. Взаимодействие гидрата 1-герматранола с карбоновыми кислотами // Физика и химия стекла. 1995. Т. 32. № 4. С. 152-155

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества»

ПОСТМОДИФИКАЦИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ МОНО-, БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ОЛЕФИНОВ. СИНТЕЗ, ЗАКОНОМЕРНОСТИ, СВОЙСТВА.

В. А. Жигарев, Ю. И. Денисова, М. Л. Грингольц

Институт нефтехимического синтеза имени А. В. Топчиева РАН

E-mail: zhigarev@ips.ac.ru

Аннотация работы. Изучено влияние строения метатезисных полимеров в постмодификации методами полимераналогичных превращений и реакций макромолекулярного кросс-метатезиса. Показано, что разработанные методы постмодификации позволяют регулировать термические, кристаллические и газоразделительные свойства полимеров в широких пределах.

Ключевые слова: Метатезисная полимеризация с раскрытием цикла; Постмодификация; Полимераналогичные превращения; Макромолекулярный кросс-метатезис; Газопроницаемость.

Постполимеризационная модификация макромолекул является одним из эффективных методов получения материалов с заданными свойствами. Перспективными объектами постмодификации выступают полимеры, синтезированные по реакции метатезисной полимеризации циклоолефинов [1]. Наличие двойных связей в основной цепи метатезисных полимеров создает основу для управления их свойствами как путем полимераналогичных превращений, так и с помощью межцепных макромолекулярных реакций. Обзор литературы показывает, что работы по постмодификации метатезисных полимеров носят фрагментарный характер, практически отсутствуют исследования закономерностей протекания превращений в зависимости от природы полимера. Вместе с тем, особенности таких реакций в значительной степени определяются строением модифицируемого полимера.

В настоящей работе, в качестве объектов исследования синтезированы метатезисные полимеры на основе трех серий мономеров с постепенным усложнением структуры: моно-, би- и трициклоолефинов, в том числе незамещенных и с различным типом и числом кремнийсодержащих заместителей (Схема 1). На их основе получен ряд полимеров закономерно изменяемого строения, как основной цепи, так и боковых заместителей для исследования особенностей протекания постмодификации и в перспективе изменения свойств модифицированных полимеров. Среди целевых свойств – газоразделительные, термические, адгезионные, барьерные, и др.

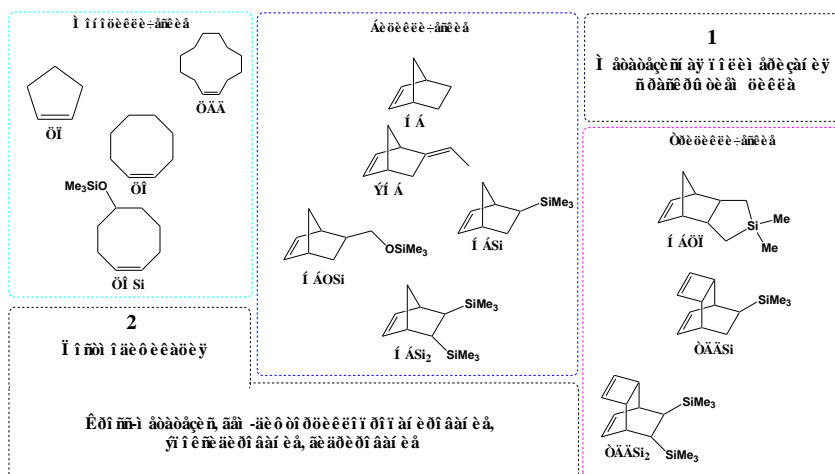


Схема 1 – Исходные мономеры и направления их превращений

В исследовании использовали известные и коммерчески доступные мономеры, такие как циклопентен, циклооктен, норборнен, этилиденнорборнен, а также специально синтезировали новые мономеры: 5-триметилсилокси-1-циклооктен (ЦОSi), 4,4-диметилтрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-4-силадецен-8 (НБЦП), бис-ненасыщенные трициклодекадиены 7-триметилсиллил-трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-3,9-диен (ТДДСi) и 7,8-бис(триметилсиллил)-трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-3,9-диен (ТДДСi₂) (схема 1).

Полимеризацию мономеров проводили по схеме циклораскрывающего метатезиса в присутствии Ru-карбеновых катализаторов Граббса 1-го (ГрI) и 2-го (ГрII) поколений (Схема 2). Подобраны условия получения высокомолекулярных продуктов с высокими выходами (82-99%) и различным содержанием цис- и транс- двойных связей в полимерной цепи. В процессе метатезисной полимеризации трициклодекадиенов происходит раскрытие двойной связи только напряженного циклобутенового фрагмента с сохранением устойчивого в метатезисе шестичленного цикла. Таким образом, получен ряд метатезисных полимеров с закономерно изменяемым строением основной и боковой цепей (Схема 2).

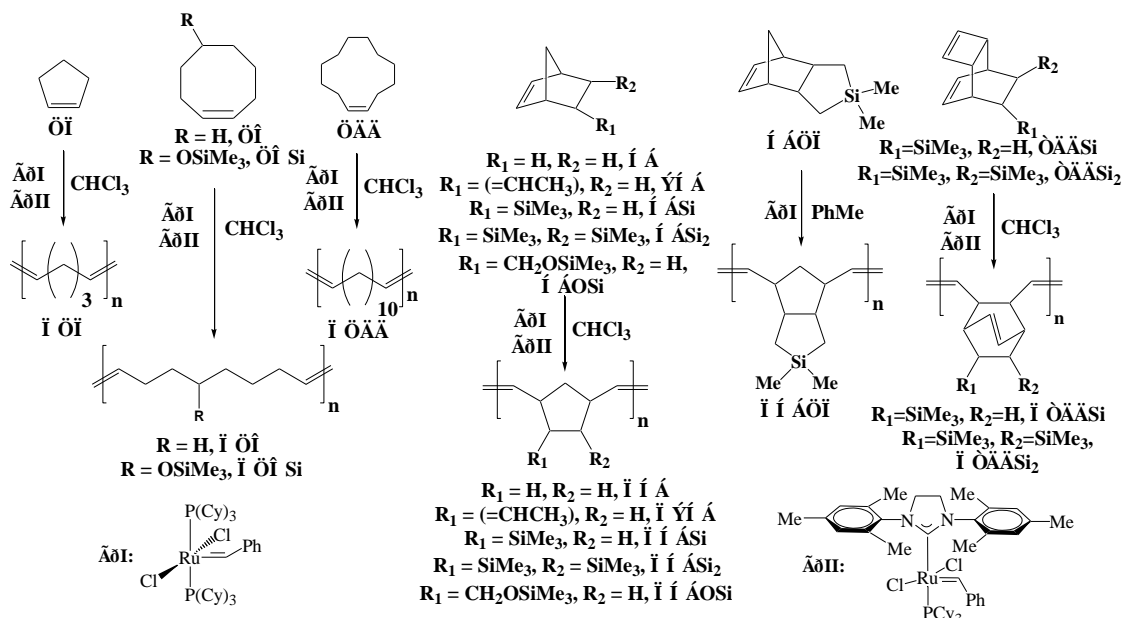


Схема 2 – Синтез исходных полимеров метатезисной полимеризацией моно-, би- и трициклоолефинов

Постмодификацию синтезированных полимеров осуществляли по двойным связям путем полимераналогичных реакций и межцепного макромолекулярного кросс-метатезиса. Полимераналогичные превращения включали стехиометрическое гидрирование толуолсульфонилгидразидом (Схема 3-1), эпоксирирование под действием м-хлорпербензойной кислоты (Схема 3-2), гем-дифторциклопропанирование (ДФЦ) с помощью высокотемпературного источника дифторкарбена - хлордифторацетата (Схема 3-3а) и более мягкого реагента Рупперта-Пракаша (CF₃SiMe₃) (Схема 3-3б).

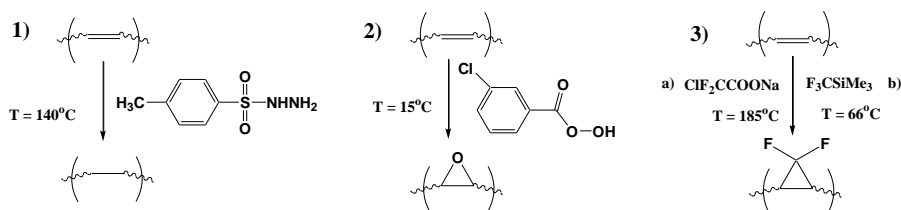


Схема3 – Постмодификация двойных связей полимеров путем полимераналогичных реакций гидрирования (1), эпексидирования (2) и гем-дифторциклопропанирования (3)

Ранее нами было показано, что при постмодификации полинорборненов объемный Me_3Si -заместитель экранирует двойную связь, в результате чего в ряду ПНБ–ПНБSi–ПНБSi₂ скорость эпексидирования и степень ДФЦ уменьшаются [2]. В данной работе синтезирован новый ПНБЦП, кремнийсодержащая группа в котором находится на один атом углерода дальше от двойной связи по сравнению с ПНБSi (Схема 2). На примере его ДФЦ показано, что менее экранированные двойные связи ПНБЦП легче подвергаются модификации по сравнению с ПНБSi [3]. Модификация поли(этиленнорборнена), содержащего две двойные связи в мономерном звене, позволяет вводить в полимер большее число модифицирующих эпокси- и ДФЦ-фрагментов. Эпексидирование и ДФЦ ПЭНБ протекают легче, чем для ПНБSi, но труднее, чем в ПНБ, что, вероятно, объясняется меньшим экранирующим влиянием менее объемного этиленового заместителя в сравнении с Me_3Si -группой. Более сложное поведение в постмодификации демонстрируют политрициклодекадиены (ПТДДСi и ПТДДСi₂), степень ДФЦ которых составляет до 25%. В них обе двойные связи оказываются экранированными: эндоциклическая $\text{C}=\text{C}$ – рядом находящейся Me_3Si -группой, а внутрицепная $\text{C}=\text{C}$, по-видимому, объемным бициклическим фрагментом мономерного звена.

Вторым направлением постмодификации, изученным в данной работе, является новая макромолекулярная реакция кросс-метатезиса между гомополимерами с двойными связями в основной цепи. Метод позволяет контролировать свойства образующихся статистических мультиблок-сополимеров (МБС) введением сегментов различных полимеров с требуемыми свойствами. Синтезированы новые МБС с блоками разной жесткости реакцией кросс-метатезиса между эластомерными (ПЦП, ПЦДД, ПЦОSi) и стеклообразными (ПНБ, ПНБSi, ПНБSi₂, ПНБОSi) полимерами (Схема 4).

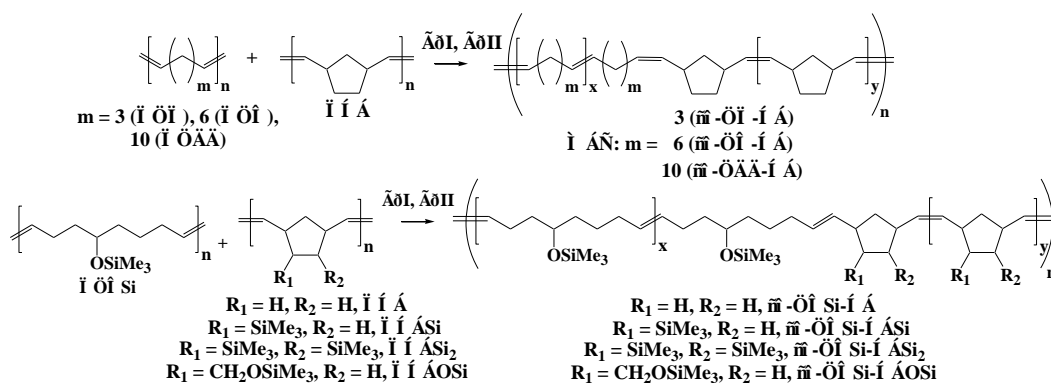


Схема 4 – Постмодификация метатезисных полимеров по реакции макромолекулярного кросс-метатезиса между эластомерными и стеклообразными полимерами

В ряду ПЦП – ПЦО – ПЦДД показано, что эффективность кросс-метатезиса со стеклообразным ПНБ в значительной степени зависит от длины насыщенного алифатического фрагмента мономерного звена. Одной из основных особенностей реакции полиалкенамеров является то, что в ходе кросс-метатезиса, помимо межцепного обмена, протекает внутримолекулярный метатезис с замыканием цикла и образованием циклоолигомеров. В случае с ПЦО образование циклоолигомеров удается подавить увеличением концентрации полимеров в реакционной смеси. Для ПЦП равновесие реакции сместили в сторону формирования сополимера как путем повышения концентрации

гомополимеров, так и понижением температуры реакции. Найдено, что кросс-метатезис с участием ПЦДД требует повышенной температуры проведения реакции, так как при $T < 40^{\circ}\text{C}$ он не растворяется в стандартных органических растворителях. Введение Me_3Si -заместителя, как и в случае полимераналогичных превращений, приводит к уменьшению активности двойных связей. Активность ПЦОSi в кросс-метатезисе с полинонборненами падает в ряду ПНБ, ПНБSi, ПНБSi₂. Наличие силокси-заместителя в ПНБОSi и ПЦОSi также приводит к уменьшению активности двойных связей, при сравнении с незамещенными ПНБ и ПЦО.

Изучены термические и газоразделительные свойства модифицированных полимеров. Гидрирование приводит к снижению температур стеклования стеклообразных полимеров и увеличению $T_{\text{ст}}$ эластомеров, степень изменения может достигать 100°C . Эпоксидирование и ДФЦ увеличивают $T_{\text{ст}}$ полимеров. Более тонким методом регулирования термических свойств выступает кросс-метатезис, благодаря которому удается получать сополимеры с широким интервалом температур стеклования и степени кристалличности путем подбора пар гомополимеров и изменением средних длин блоков в МБС. В зависимости от природы и количества вводимых сегментов можно регулировать термические свойства сополимеров, как в сторону понижения, так и повышения температур стеклования, плавления и степени кристалличности.

Эпоксидирование существенно понижает газопроницаемость полимеров, значительно повышая идеальные селективности разделения. Введение в структуру мономерного звена стеклообразных метатезисных полимеров дифторциклопропанового фрагмента приводит к увеличению проницаемости газов, и незначительному снижению идеальных селективностей разделения. В случае эластомерного ПЦП дифторциклопропановый фрагмент наоборот снижает газопроницаемость полимера. Во всех случаях улучшается стабильность полимеров при хранении. Начаты исследования газоразделительных свойств МБС.

Таким образом, впервые изучено влияние строения метатезисных полимеров в постмодификации методами полимераналогичных превращений и реакцией макромолекулярного кросс-метатезиса. Установлен ряд активности полимеров на основе моно- би- и трициклических мономеров. Найдено существенное влияние стерической нагрузки на постмодификацию внутрицепных двойных связей. Показано, что разработанные методы постмодификации позволяют регулировать термические, кристаллические и газоразделительные свойства полимеров в широких пределах.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 20-33-90158 и 20-03-00703.

Список литературы

1. K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Elsevier, **1997**, 496.
2. A. A. Morontsev, V. A. Zhigarev, R. Y. Nikiforov, N. A. Belov, M. L. Gringolts, E. S. Finkelshtein, Yu. P. Yampolskii, *Eur. Polym. J.*, **2018**, *99*, 340.
3. V. A. Zhigarev, A. A. Morontsev, R. Y. Nikiforov, M. L. Gringolts, N. A. Belov, N. G. Komalenkova, V. G. Lakhtin, E. S. Finkelshtein, *Polym. Sci. Ser. C.*, **2019**, *61*, 107.

СИНТЕЗ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ГИДРОКСИАЛКИЛАМИНОВ С СОЛЯМИ ПИРОМЕЛЛИТОВОЙ И ТЕРЕФТАЛЕВОЙ КИСЛОТ

Посвящается 100-летию со дня рождения академика РАН М.Г. Воронкова

Д. А. Завьялова^{1,2}, Ю. А. Кондратенко¹, Кочина Т.А.¹

¹ *Институт химии силикатов им. И.В.Гребенщикова РАН*

² *Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

E-mail: Starshova18@gmail.com

Впервые синтезированы и охарактеризованы гидрометаллатраны на основе комплексов гидроксиалкиламинов TEA, TRIS, TPA, BIS-TRIS с солями Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) пиромеллитовой и терефталевой кислот.

Ключевые слова: *металл-органические каркасные структуры, атраны, гидрометаллатраны, биометаллы, пиромеллитовая кислота, терефталевая кислота.*

Металл-органические каркасные структуры (МОКС, с англ. metal-organic frameworks (MOFs)) представляют собой класс кристаллических материалов, содержащих координационные связи между катионами переходных металлов и мультидентатными органическими линкерами. МОКС имеют модульное строение и благодаря этому характеризуются огромным разнообразием возможных структур, что создает широкий простор для разработки материалов с уникальными свойствами [1]. МОКС могут быть успешно применены в таких областях, как хранение, очистка и разделение газовых смесей, катализ, химическая сенсорика, биомедицина и др. Особенно следует выделить возможность использования МОКС в качестве носителей лекарственных препаратов [2]. Для этого они должны обладать низкой токсичностью, биоразлагаемостью, биосовместимостью и устойчивостью по отношению к воде.

Перспективным направлением является разработка новых МОКС на основе соединений класса атранов. Атраны – это органические, элементоорганические и координационные производные трис(2-гидроксиэтил)амин N(CH₂CH₂OH)₃ (TEA) и его ближайших структурных аналогов. Исследования этих соединений, начатые в 1970-х годах под руководством академика М.Г. Воронкова, позволили выявить в их ряду малотоксичные соединения с иммуномодулирующим, адаптогенным и ростостимулирующим действием [3]. Благодаря этому атраны находят применение в медицине и сельском хозяйстве (препарат мивал, трекрезан(крезацин), мигуген и др.). Координационные соединения гидроксиалкиламинов с солями металлов, названные М.Г. Воронковым гидрометаллатранами, являются представителями класса атранов и представляют собой моно-, би- или полиядерные комплексы, содержащие би- или трициклические атрановые фрагменты. МОКС могут быть получены на основе гидрометаллатранов благодаря полиидентатности TEA и использования других полиидентатных лигандов, таких, например, как ди- и поликарбоновые кислоты. Например, в работе [4] получен МОКС на основе гетероядерного полимерного комплекса [Cu₂(H₂TEA)₂(PMA)Na₂(H₂O)₄] \cdot 10nH₂O с использованием в качестве линкеров TEA и тетракарбоновой пиромеллитовой кислоты. Синтезированный комплекс оказался селективным гомогенным катализатором для

окисления циклогексана и циклопентана в мягких условиях (перекись водорода, H₂O/MeCN, комнатная температура, атмосферное давление).

Цель настоящей работы заключалась в получении новых МОКС на основе координационных соединений гидроксиалкиламинов с Cu(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) солями пиромеллитовой и терефталевой кислот.

Выбор пиромеллитовой (1,2,4,5-бензолтетракарбоновая кислота, ПРМА) и терефталевой (1,4-бензолдикарбоновая кислота, ТРН) кислот был обусловлен тем, что благодаря содержанию четырех или двух карбоксильных групп соответственно, эти соединения являются перспективными органическими линкерами для построения МОКС.

В качестве исходных гидроксиалкиламинов (НАА) были использованы ТЕА, трис(2-гидроксипропил)амин (ТРА), бис(2-гидроксиэтил)аминотрис(гидроксиметил)метан (BIS-TRIS) и трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) представленные на рисунке 1.

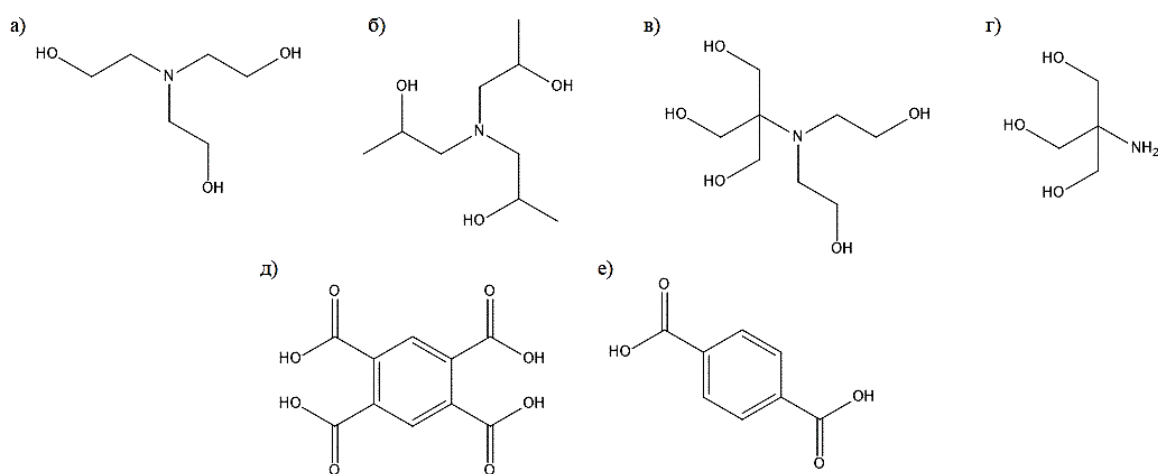


Рисунок 1. Исходные лиганды: гидроксиалкиламины – а) ТЕА; б) ТРА; в) BIS-TRIS; г) TRIS и карбоновые кислоты – д) ПМА; е) ТРН для получения МОКС

Для получения комплексов были использованы два подхода, основанные на: 1) получении Cu(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) солей пиромеллитовой и терефталевой кислот $[M_2(PMA) \cdot mH_2O]_n$ и $[M(TRN) \cdot mH_2O]_n$ ($m = 5, 6, 7$) соответственно и их последующем взаимодействии с гидроксиалкиламинами и 2) получении комплексов гидроксиалкиламинов с неорганическими солями Cu(II), Co(II), Ni(II) и Zn(II) и их последующем взаимодействии с пиромеллитовой или терефталевой кислотами.

Синтезированные комплексы, представленные в таблице 1, были охарактеризованы методами ИК и электронной спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Таблица 1. Условия реакции и состав синтезированных комплексов 1-15

№	M _n X	НАА	Соотношение M _n X : НАА	Раствор-ль	Вы-ход, %	Предполагаемый состав
1	Cu ₂ PRM	ТРА	1:2	H ₂ O	77	[Cu(N(CH ₂ CH(OH)CH ₃) ₃)](PRM)

2	Cu ₂ PRM	TRIS	1:2	H ₂ O	69	[Cu(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃) ₂](PRM)
3	Cu ₂ PRM	BIS-TRIS	1:2	H ₂ O	71	[Cu((HOCH ₂ CH ₂) ₂ N(C(CH ₂ OH) ₃) ₂)](PRM)
4	CuTPH	TEA	1:1	H ₂ O	91	[Cu(N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂)](TPH)
5	CuTPH	TRIS	1:1	H ₂ O	95	[Cu(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃)](TPH)
6	CuTPH	TRIS	1:3	H ₂ O/CH ₃ OH	72	[Cu(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃) ₂](TPH)
7	Co ₂ PRM	TPA	1:2	H ₂ O	83	[Co(N(CH ₂ CH(OH)CH ₃) ₃)](PRM)
8	Co ₂ PRM	TRIS	1:3	H ₂ O	69	[Co(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃)](PRM)
9	CoTPH	TEA	1:2	H ₂ O	85	[Co(N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃)](TPH)
10	CoTPH	TPA	1:2	H ₂ O	68	[Co(N(CH ₂ CH(OH)CH ₃) ₂)](TPH)
11	Ni ₂ PRM	TPA	1:2	H ₂ O	75	[Ni(N(CH ₂ CH(OH)CH ₃) ₃)](PRM)
12	Ni ₂ PRM	TRIS	1:3	H ₂ O	94	[Ni ₂ (NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃) ₂](PRM)
13	ZnTPH	TEA	1:2	H ₂ O	82	[Zn(N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃)](TPH)
14	ZnTPH	TRIS	1:2	H ₂ O/CH ₃ OH	87	[Zn(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃)](TPH)
15	ZnTPH	TRIS	1:3	H ₂ O/CH ₃ OH	96	[Zn(NH ₂ C(CH ₂ OH) ₃) ₂](TPH)

ИК спектры комплексов характеризуются наличием уширенных полос валентных колебаний $\nu(\text{OH})$ групп с максимумами в области 3389-3209 см^{-1} . Полосы при значениях волнового числа 2975-2850 см^{-1} относятся к валентным колебаниям $\nu(\text{CH})$, $\nu(\text{CH}_2)$, $\nu(\text{CH}_3)$ групп гидроксиалкиламинов, а также РМА или ТРН лигандов. Валентные колебания при 1577-1557 см^{-1} и 1382-1367 см^{-1} относятся к карбоксильным группам РМА или ТРН. Данные ИК спектроскопии синтезированных координационных соединений **1-15** представлены в таблице 2.

Таблица 2. Отнесение основных полос в ИК спектрах комплексов **1-15**, см^{-1}

Комплекс	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{CH}_3)$, $\nu(\text{CH}_2)$, $\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}_{\text{Ar}})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1	3379	2973, 2931, 2884	-	1637, 1487, 1457	1577	1376
2	3352	2928, 2886	2710	1623, 1485, 1462	1562	1382
3	3259	2940, 2895	-	1482, 1451	1572	1369
4	3209	2975, 2867	-	1469, 1451	1568	1382
5	3389	2933, 2854	2650, 2764	1608, 1562 1468	1585	1368
6	3352	2922, 2941	2694	1608, 1502, 1464	1568	1375
7	3258	2938, 2881	-	1621, 1487, 1456	1576	1374

8	3351	2931	2691	1627, 1536, 1487, 1450	1574	1375
9	3209	2975, 2867	-	1559, 1497, 1487, 1458	1568	1382
10	3263	2971, 2880	-	1653, 1497, 1459	1574	1367
12	3249	2946	2694	1484, 1456	1560	1369
13	3223	2944, 2850	-	1650, 1484, 1459	1566	1380
14	3372	2930, 2874	2709	1515, 1474, 1456	1557	1378
15	3350	2944	2694	1608, 1507, 1461	1560	1381

На настоящий момент синтезированные комплексы **5**, **13**, **14** были выделены в виде кристаллов и сданы в РЦ «Рентгенодифракционные методы исследования» СПбГУ для изучения их кристаллической структуры.

На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ПСПбГМУ в данный момент исследуется противомикробная активность комплексов **1**, **8**, **12** и **13**.

Таким образом, используя два подхода был получен широкий ряд новых представителей гидроталлатранов на основе комплексов гидроксиалкиламинов (TEA, TPA, TRIS и BIS-TRIS) с солями Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) пиромеллитовой и терефталевой кислот. Дальнейшие структурные исследования позволят установить являются ли синтезированные гидроталлатраны представителями класса металл-органических каркасных структур.

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования» и «Методы анализа состава вещества».

Список литературы

1. Бутова В.В., Солдатов М.А., Гуда А.А., Ломаченко К.А., Lamberti C. *Успехи химии*, **2016**, 85, 3, 280-307.
2. Jingrong Zhou, Gan Tian, Lijuan Zeng, Xueer Song, Xiu-wu Bian. Nanoscaled Metal-Organic Frameworks for Biosensing, Imaging, and Cancer Therapy. *Adv. Healthcare Mater*, **2018**, 7, 1800022.
3. Воронков М.Г., Барышок В.П. Атраны – новое поколение биологически-активных веществ. *Вестник Российской академии наук*, **2010**, 80, 985-992.
4. Y. Y. Karabach, A. M. Kirillov, M. Haukka, M. N. Kopylovich, A. J.L. Pombeiro, Copper(II) coordination polymers derived from triethanolamine and pyromellitic acid for bioinspired mild peroxidative oxidation of cyclohexane. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2008**, 102, 1190–1194.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С СОЕДИНЕНИЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ УГЛЕРОД-АЗОТ В СОСТАВЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА

Д.П. Зверев¹, Е.А. Никифорова¹, Д.В. Байбародских¹, Р.Р. Махмудов¹, Н.Ф. Кириллов¹

¹ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет"

E-mail: mitia.zwerev@ya.ru

Аннотация работы: В результате взаимодействия метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка с 2,4-диарил-1-ароил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепинами или 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазолом происходит разрыв гетероциклической системы с последующей рециклизацией и формированием новых спирогетероциклических продуктов. Структура продуктов подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, предложен механизм их образования. Полученные продукты проявляют биологическую активность.

Ключевые слова: реакция Реформатского; метил 1-бромциклоалканкарбоксилаты; бензодиазепины, оксадиазолы, спирогетероциклические соединения

Реактивы Реформатского, полученные из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, взаимодействуют с основаниями Шиффа, давая спироазетидиноны [1,2] или бис(спироазетидиноны) в случае соединений с двумя двойными связями углерод-азот [3,4]. Spiроазетидин-2-оновый фрагмент входит в состав природных и синтезированных соединений, которые обладают биологической активностью [5].

При взаимодействии этих реактивов с 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолином, который можно рассматривать как циклический азометин, образуются 7,8-диметокси-4,5-дигидроспиро[азето[2,1-*a*]изохинолин-1,1'-циклоалкан]-2(9*bH*)-оны (алкан = пентан, гексан или гептан), а в случае метилового эфира 1-бромциклобутанкарбоновой кислоты – 9',10'-диметокси-7',11*b'*-дигидро-2'*H*,4'*H*,6'*H*-диспиро[циклобутан-1,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3',1''-циклобутан]-2',4'-дион [6].

В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие реактивов Реформатского **1c** 2,4-диарил-1-ароил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепинами (**2**), и 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазолом (**5**), также имеющими двойную связь C=N в составе гетероциклического фрагмента.

Реактивы Реформатского **1a-d** получены взаимодействием метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислоты α-бромизомасляной кислоты с цинком по схеме 1.

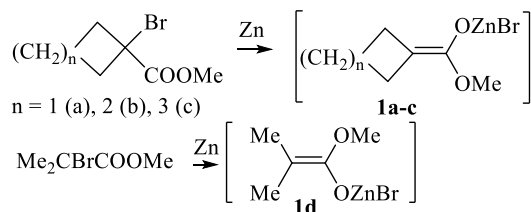


Схема 6. Образование реактивов Реформатского **1a-d**

Ранее было установлено, что 1-бензоил-2,4-диарил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепины способны образовывать системы, содержащие β-лактамы

фрагмент, а именно азето[1,2-*d*]-бензо[*b*][1,4]дiazепины, при взаимодействии с ацилхлоридами в присутствии триэтиламина [7-10].

Однако, при взаимодействии бензодиазепинов (**2**) с алициклическими реагентами Реформатского **1b,c** образования ожидаемых спиро{азето[1,2-*d*]бензо[*b*][1,4]дiazепин-2,1'-циклоалкан}-1-онов **3** не произошло.

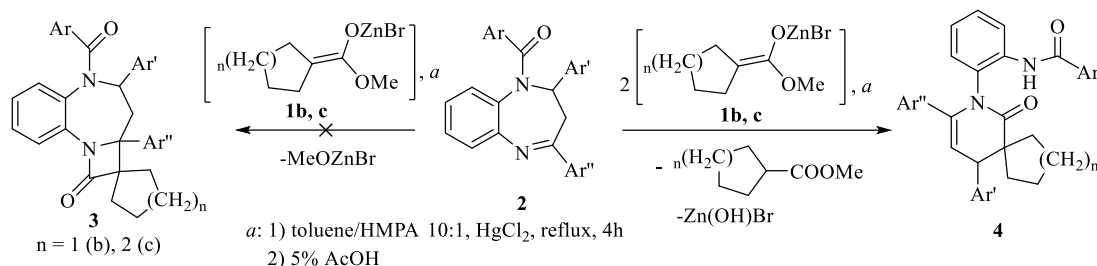


Схема 7. Взаимодействие алициклических реагентов Реформатского с 2,4-диарил-1-ароил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепинами

Для однозначного установления структуры полученных продуктов был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла продукта взаимодействия 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепина с цинкорганическим реагентом **1c**, который показал, что полученный продукт представляет собой *N*-(2-(1-оксо-3,5-дифенил-2-азаспиро[5.5]ундец-3-ен-2-ил)фенил)бензамид **4** (Рис. 1).

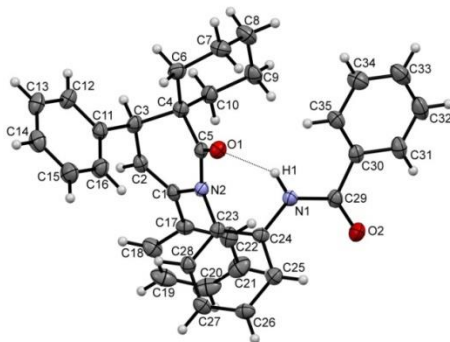


Рисунок 3. Общий вид молекулы соединения **4** ($n = 2, \text{Ar} = \text{Ar}' = \text{Ar}'' = \text{Ph}$) по данным РСА

Нами предложен механизм образования продуктов **4** (схема 4) [11]:

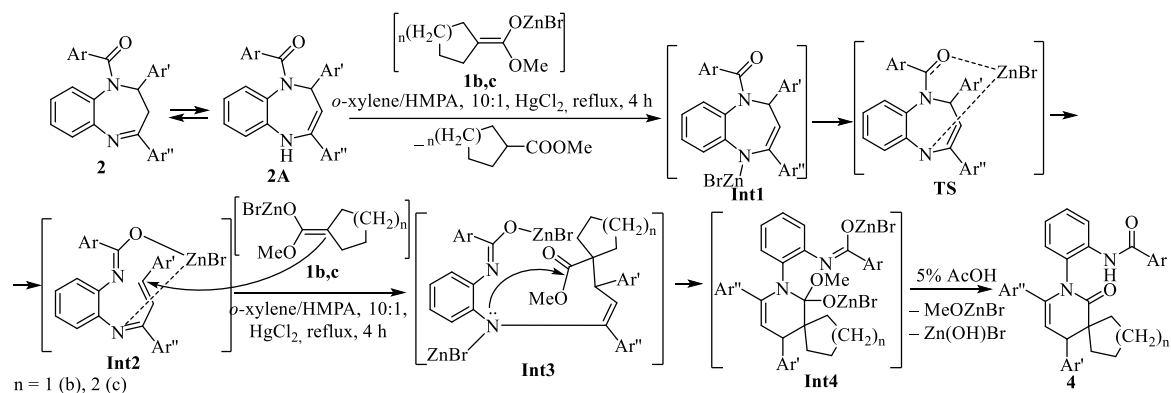


Схема 8. Схема механизма реакции алициклических реагентов Реформатского с 2,4-диарил-1-ароил-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*b*][1,4]дiazепинами

Два набора сигналов в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений связаны с образованием ротамеров из-за затрудненного вращения объемного заместителя при атоме азота в лактамном фрагменте.

2,5-Дифенил-1,3,4-оксадиазол (**5**) имеет формально две связи $\text{C}=\text{N}$ и может присоединить две молекулы реактива Реформатского. Однако, изучение взаимодействия реактивов Реформатского **1a-c** с соединением **5**, показало, что в ходе данного взаимодействия также, как и в описанном выше случае, не образуются соединений, содержащих азетидиноновый фрагмент. Как показали наши исследования, неожиданно в результате реакции субстрата **5** с реактивами Реформатского **1b,c** были выделены 4,4-дизамещенные 3-фенил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-оны **7**. Для подтверждения образования продуктов **7** взаимодействием реактива Реформатского **1d**, полученного из метил α -бромизобутирата и цинка, было получено соединение **7d**, синтезированное ранее Dagli D.J. с соавторами [12] взаимодействием *S*-фенил 2-фенил-3,3-диметилтиолглицидата с гидразином. В случае же взаимодействия соединения **5** с цинкброменолятом **1a** был получен сокристаллизат 4-фенил-2,3-дiazаспиро[4.3]окт-3-ен-1-она **7a** с 3-фенил-1,4,5,6-тетрагидропирано[2,3-*c*]пиразолом **8** (схема 4).

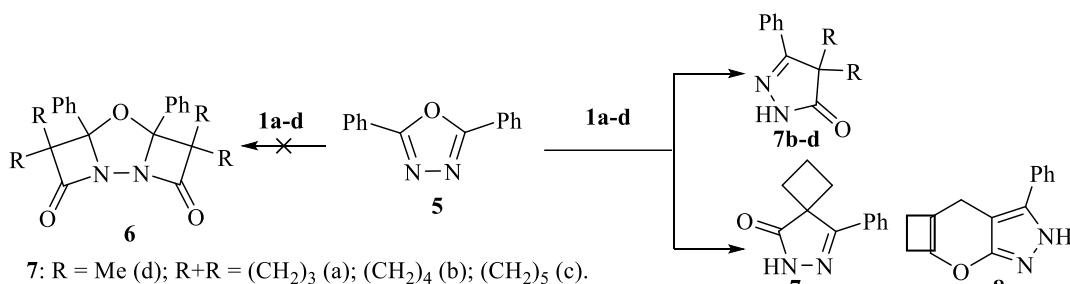


Схема 9. Взаимодействие реактивов Реформатского **1a-d** с 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазолом **5**

Состав и строение соединений подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. С целью более точного установления структуры синтезированных соединений был проведен рентгеноструктурный анализ продуктов (рис. 2).

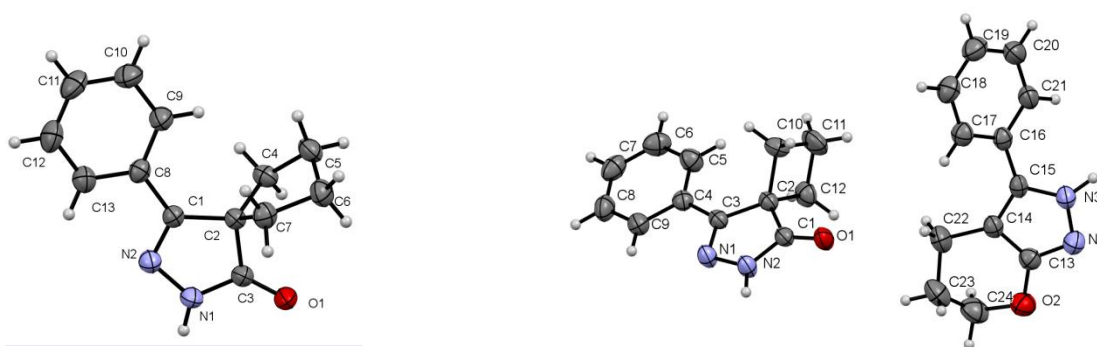


Рисунок 2. Общий вид молекулы **7c** ($n = 2$) (слева) и сокристалла **7a·8** (справа) по данным РСА

Нами был предложен возможный механизм взаимодействия реактивов Реформатского с оксадиазолом **5**, подтвержденный расчетами энергетических, геометрических и электронных характеристик возможных интермедиатов методом теории функционала плотности на примере взаимодействия соединения **5** с цинкорганическим реагентом **1a** (функционал B3LYP, базис 6-311G(d)) (схема 5) [13]. Образование продукта **8**, вероятно, происходит в результате перегруппировки продукта **7a** из-за напряженности спиросистемы, состоящей из

циклобутанового и пиразолонового фрагментов. Образование подобных продуктов описано в работах[14, 15].

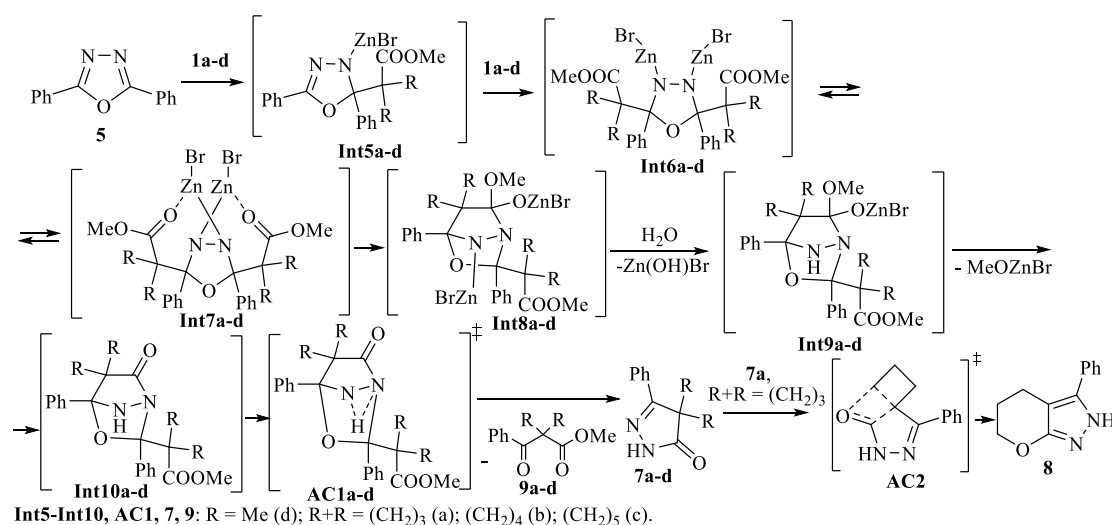


Схема 10.

Схема механизма реакции реактивов Реформатского **1a-d** с 2,5-дифенил-1,3,4-оксадиазолом **5**

Была исследована аналгетическая активность ряда синтезированных соединений и установлено, что они проявляют активность на уровне эталонного препарата метамизола натрия или превосходят его.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые спирогетероциклические соединения, обладающие биологической активностью.

Список литературы

1. Н.Ф.Кириллов, В.В. Щепин, *ЖОХ*, **2005**, *75* (4), 629–631.
2. В.В.Щепин, В.С.Мелехин, Н.Ф. Кириллов, *ЖОрХ*, **2007**, *43* (11), 1637–1639.
3. N. F.Kirillov, E. A.Nikiforova, D. V.Baibarodskikh, T. A.Zakharova, L. S. Govorushkin, *J. Chem.*, **2019**, Article ID 7496512.
4. A.Jarrahpour, E.Ebrahimi, *Molecules*, **2010**, *15* (1), 515–531.
5. Bari S.S., Bhalla A., Spirocyclic β -Lactams: Synthesis and Biological Evaluation of Novel Heterocycles, Ed. Banik B., in: *Heterocyclic Scaffolds I. Topics in Heterocyclic Chemistry*, Berlin, Heidelberg, Springer **2010**, 22, 49–99.
6. E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov, V. S. Melekhin, P.A. Slepukhin, *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 393.
7. H. Wang, X. Zhou, J. Xu, S. Jin, Y. Li, A.S.C. Chan, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1031.
8. J. Xu, G. Zuo, W.L. Chan, *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 636
9. X. Huang, J. Xu, *Heteroat. Chem.* **2003** *14*, 564.
10. B. Insuasty, J. Quiroga, R. Abonia, H. Insuasty, H. Escobar, E. Diaz, M. Nogueras, *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 347.
11. Е.А. Никифорова, Д.П. Зверев, М.В. Дмитриев, С.Н. Шуров, Н.Ф. Кириллов, *ХГС*. **2021**, *57*(1), 92.
12. D.J. Dagli, R.A. Gorski, J.Wemple, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1741.
13. E.A. Nikiforova, N.F. Kirillov, D.V. Baibarodskikh, S.N. Shurov, M.V. Dmitriev, D.P. Zverev, *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 248
14. S.J. Etheredge, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1990.
15. C.F. Wilcox Jr., G.C. Whitney, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2933.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ)-Б-ПОЛИ(D,L-ЛАКТИДА) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.А. Кадина^{1,2}, Е.В. Разуваева¹, Н.Г. Седуш^{1,2}, С.Н., Чвалун^{1,2}

¹Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН

²НИЦ «Курчатовский институт»

E-mail: ju.kadina@yandex.ru

Аннотация работы

На основе блок-сополимеров mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n методом замены растворителей получены наночастицы, средний размер которых составил от 30 до 60 нм. Наибольшее содержание и эффективность загрузки противоракового препарата оксалиплатина были получены для блок-сополимера mPEG₁₁₃-P(D,L)LA₆₂с самым коротким гидрофобным блоком составили 3,8 масс. % и 76 %, соответственно. Наночастицы mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n, ненагруженные оксалиплатином, не проявляют выраженного цитотоксического эффекта по отношению к клеточным линиям MCF7, SW480, WI38 и A549, а загрузка оксалиплатина в наночастицы mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n уменьшает IC₅₀ препарата с 15 мкМ до 3 мкМ.

Ключевые слова: биосовместимые блок-сополимеры; наночастицы; системы доставки лекарств, оксалиплатин; цитотоксичность.

Введение.

Способность к самоорганизации в наноразмерные агрегаты в водной среде в совокупности со свойствами биосовместимости и биоразложения обуславливает высокий интерес к линейным амфифильным блок-сополимерам, содержащим гидрофильный полиэтиленоксидный блок и гидрофобный полилактидный блок (PEG-PLA) для применения в медицине и фармацевтике [1]. Одним из основных направлений изучения самоорганизации блок-сополимеров такого состава являются разработка не только профилактических, но и эффективных терапевтических вакцин, которые могут лечить как инфекционные заболевания (ВИЧ, туберкулез и др.) так и неинфекционные заболевания (рак), а также аутоиммунные заболевания и аллергии [2].

Инкапсулирование противораковых лекарственных соединений в наночастицы на основе полимеров позволяет увеличить их растворимость, стабильность, биодоступность, обеспечить длительное время циркуляции в кровотоке, активное или пассивное накопление в целевых клетках и тканях, регулировать кинетику высвобождения, тем самым повышая эффективность противораковой терапии и снижая нежелательные побочные эффекты [3]. Комплексы на основе платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин и др.) – широко используемые химиотерапевтические средства для лечения различных типов рака [4]. В качестве систем по доставке оксалиплатина исследован широкий спектр носителей на основе ПЭГилированных липосом дистеароилфосфатидилэтаноламина [5], наночастиц блок-сополимеров полиэтиленгликоля и поли(глутаминовой кислоты) [6], наночастиц полилактида, стабилизированных Tween80 [7] и др., некоторые из которых находятся на стадии клинических исследований [5]. Несмотря на большое количество разработанных наноразмерных комплексов полимер-оксалиплатин с использованием различных полимеров, ни один из них на данный момент не получил одобрения FDA. Исследование блок-сополимеров на основе полиэтиленгликоля и полилактида (PEG-PLA) в качестве носителей оксалиплатина практически не представлено в литературе [8]. Кроме того, нет данных о

взаимосвязи между химической структурой сополимеров PEG-PLA и способностью этих наночастиц загружать оксалиплатин.

Наночастицы PEG-PLA демонстрируют множество преимуществ в качестве носителей оксалиплатина: варьирование строения, соотношения и состава гидрофильных и гидрофобных блоков в исходных макромолекулах позволяет направленно регулировать размер, морфологию и свойства получаемых на их основе наночастиц, а также влиять на эффективность загрузки в них лекарственного агента. Целью работы является изучение влияния гидрофобно-гидрофильного баланса амфифильных блок-сополимеров этиленоксида и D,L-лактида на структуру и морфологию образующихся наночастиц в водной суспензии, а также на эффективность загрузки лекарственного средства.

Результаты.

Методом одностадийной полимеризации с раскрытием цикла (рисунок 1) получены линейные двойные амфифильные блок-сополимеры этиленоксида и D,L-лактида ($m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$), с молекулярной массой полилактидного блока от 5 до 100 кДа.

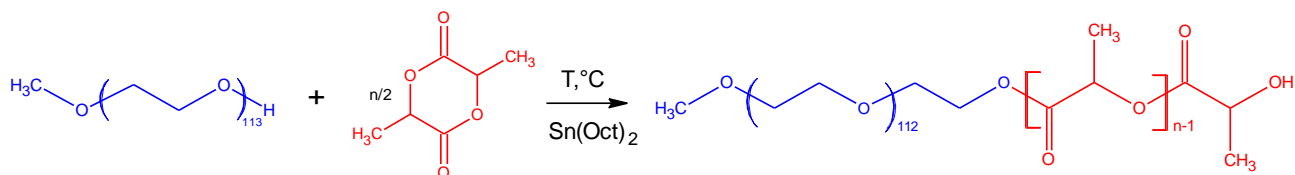


Рисунок 1 – Схема синтеза двойных блок-сополимеров $m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$.

Для адресной доставки за счет EPR-эффекта гидродинамический диаметр наночастиц должен находиться в диапазоне 10 – 200 нм [10]. Наночастицы на основе сополимеров $m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$, не содержащие лекарств и содержащие лекарственные средства, были получены методом замены растворителя (нанопреципитации) с ацетоном в качестве органического растворителя (рисунок 2 б) [11]. Схема получения водных суспензий блок-сополимеров представлена на рисунке 2: навеску (10-50 мг) блок-сополимера $m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$ растворяли в 10 мл ацетона, затем к раствору по каплям добавляли 10 мл бидистиллированной воды при перемешивании. Органический растворитель удаляли выпариванием в течение 2-4 часов при комнатной температуре. Для получения наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$, нагруженных оксалиплатином (рисунок 2 а), 2,5 мг оксалиплатина (5 масс. % по отношению к количеству блок-сополимера) предварительно растворяли в воде. Затем наночастицы получали аналогичной описанной выше методике. Удаление остатков органического растворителя и свободного лекарства проводили центрифугированием суспензий (40000 g, 30 мин) с последующим диспергированием в воде или диализом в течение 30 минут.



Рисунок 2 – Формула оксалиплатина (а); Схема получения водных суспензий $m\text{PEG}_{113}\text{-P}(\text{D,L})\text{LA}_n$ (б).

Обсуждение результатов.

Полученные суспензии исследованы комплексом методов, включающих динамическое светорассеяние (ДСР), просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ) и малоугловое рентгеновское рассеяние (МУРР). Установлено, что основная фракция представлена индивидуальными наночастицами, увеличение звеньев гидрофобного блока $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$ с 62 до 173 приводит к увеличению гидродинамического радиуса с 16 до 28 нм. Методом ПЭМ показано, что частицы имеют сферическую морфологию, а увеличение длины выше 173 звеньев не приводит к изменению размеров, преобладающей является фракция частиц с диаметром 40 нм. Добавление 5 масс. % оксалиплатина не оказывает влияние на значения гидродинамического радиуса и ζ -потенциала наночастиц.

Исследование суспензий блок-сополимеров методом МУРР показало, что парные функции распределения $P(R)$, представленные на рисунке 3 а, имеют форму колокола с максимумом R , смещенным на расстояния меньше половины максимального размера рассеивающих объектов $D_{\max}/2$, что можно отнести к структуре полученных наночастиц «ядро-корона». Рассчитанные на основании малоугловых кривых значения Rg/R составили 0.81-0.96, поскольку полученные значения превышают значения для частиц с постоянной плотностью было предположено, что наночастицы имеют более высокую электронную плотность во внутренней части, чем во внешней части. По данным малоугловых кривых в координатах Кратки получено, что загрузка лекарственного средства приводит к увеличению интенсивности рассеяния $I(s)$ наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$ по сравнению с наночастицами без лекарств, что может быть вызвано увеличением средней электронной плотности наночастиц из-за включения оксалиплатина. По графикам Гинье было установлено, что значения радиуса инерции (Rg) нагруженных оксалиплатином наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$ не отличаются от значений Rg наночастиц без лекарственного средства. На основании результатов МУРР предположено, что в процессе получения суспензий противораковый препарат адсорбируется преимущественно на границе раздела «ядро-корона», соответственно наибольшая загрузка была достигнута для образца с наибольшей площадью поверхности раздела ядро-корона и наибольшим значением плотности прививки гидрофильных цепей $m\text{PEG}_{113}$ на поверхности ядра.

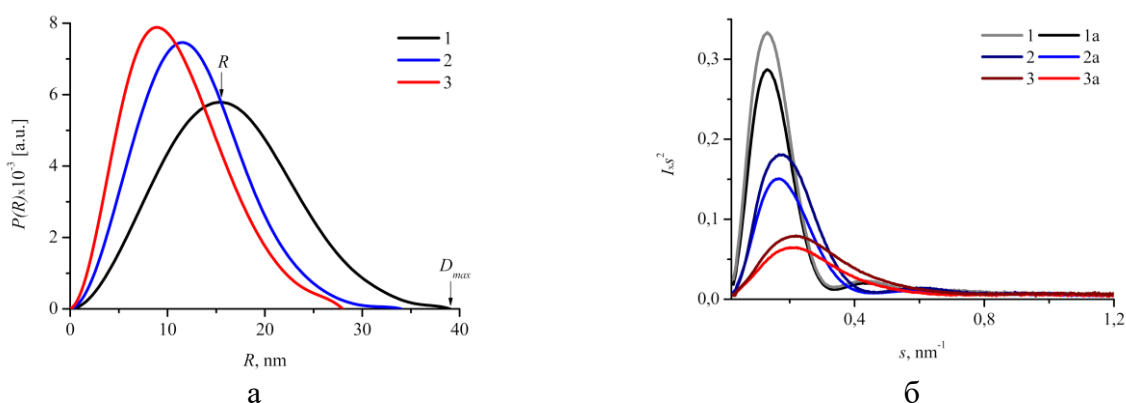


Рисунок 3—Парные функции распределения $P(R) - R$ для наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$: 1 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{173}$, 2 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{135}$, 3 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{62}$ (а); Графики Кратки для нагруженных оксалиплатином (1, 2, 3) и свободных от лекарств (1а, 2а, 3а) наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$: 1 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{173}$, 2 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{135}$, 3 - $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_{62}$ (б).

Для серии суспензий mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n, где n = 62, 181, 560 и 980, были проведены исследования их цитотоксического эффекта по отношению к клеточным линиям MCF7, SW480, WI38 и A549. Наночастицы mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n, ненагруженные оксалиплатином, не проявляют выраженного цитотоксического эффекта по отношению ко всем линиям клеток. Исследование цитотоксического эффекта для суспензий mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n с 5 масс. % оксалиплатина, показало, что наряду с многократным уменьшением IC₅₀ по сравнению с чистым оксалиплатином, наибольшая эффективность была продемонстрирована на клеточной линии A549, соответствующей клеткам аденокарциномы легкого человека.

Выводы.

Было исследовано влияние длины гидрофобного блока наночастиц mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n на структуру, размер, морфологию и эффективность загрузки лекарственного средства. Обнаружено, что в водном растворе сополимеры mPEG₁₁₃-P(D,L)LA_n, где n = 62–173 мономерных звена, образуют сферические наночастицы с гидродинамическим диаметром от 32 до 56 нм. Методом МУРР была подтверждена структура «ядро-корона» полученных наночастиц блок-сополимеров. Увеличение длины полилактидного блока (с 62 до 173 звеньев) приводит к уменьшению площади границы раздела ядро-корона с $2.7 \cdot 10^{20}$ до $1.5 \cdot 10^{20}$ нм²/г, уменьшению плотности прививки гидрофильных цепей mPEG₁₁₃ на поверхности ядра с 1.6 до 1 нм⁻² и снижению загрузки оксалиплатина с 3,8 до 1,5 масс.%. Размер и структура полимерных наночастиц являются ключевыми характеристиками, которые следует учитывать при разработке целевых наноформулировок противораковых агентов. Разработанный препарат оксалиплатина на основе наночастиц mPEG₁₁₃-P(D,L)LA₆₂ размером 32 нм, с загрузкой 3,8 масс.% препарата и эффективностью инкапсуляции 76%, можно рассматривать в качестве перспективного кандидата для лечения различных видов рака. Использование комплекса полимерных наночастиц на основе блок-сополимеров этиленоксида и D,L-лактида с оксалиплатином обеспечивает возможность достижения аналогического эффекта ингибирования роста клеток при использовании меньших концентраций противоракового препарата оксалиплатина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-73-10079).

Список литературы

1. S. Sur, A. Rathore, V. Dave, *Nano-Structures & Nano-Objects*, **2019**, 20, 100397.
2. D. J. Irvine, M. C. Hanson, K. Pakhra, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 11109.
3. T.S. Grandhi, K. Rege, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2014**, 811, 157.
4. A. Khoury, K.M. Deo, *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, 207, 111070.
5. H.S. Oberoi, N.V. Nukolova, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2013**, 65, 1667.
6. H. Cabral, N. Nishiyama, *J. Control. Release.*, **2005**, 101, 223.
7. Z. Cui, Y. Sun, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **2013**, 41, 227.
8. H. Wei, S. Xu, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **2015**, 43, 258.
9. H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6844.
10. K. Letchford, H. Burt, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2007**, 65, 259.
11. H. Fessi, *Int. J. Pharm.*, **1989**, 55, 1.

СИНТЕЗ, ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АЛКЕНИЛСУЛЬФАНИЛНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ

Е. В. Калита¹, Д. Г. Ким¹, О. С. Ельцов², К. А. Корляков³, В. В. Шарутин¹

¹ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (НИУ)»

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

³ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»

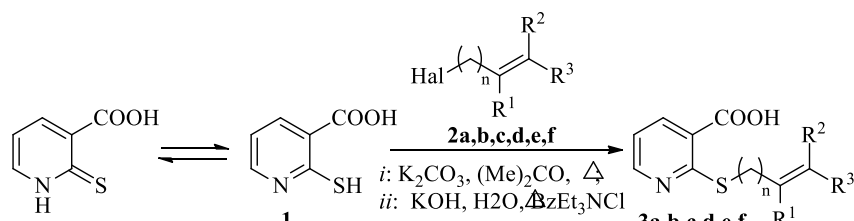
E-mail: berdnik_lena@mail.ru

Аннотация работы Алкилирование 2-меркаптоникотиновой кислоты аленилгалогенидами протекает с образованием 2-алкенилсульфанилникотиновых кислот. Галогенциклизацией 2-алкенилсульфанилникотиновых кислот бромом и иодом получены 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиниевые и 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиниевые системы. 2-Металлил- и 2-(2-бромаллил)сульфанилникотиновые кислоты обладают антибактериальным действием против *Staphylococcus Aureus*.

Ключевые слова: 2-меркаптоникотиновая кислота; галогенциклизация; 2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиниевые системы; 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиниевые системы; антибактериальная активность.

Никотиновая (3-пиридинкарбоновая) кислота и ее производные обладают высокой биологической активностью. Провитамин В5 используется в лечении пеллагры и обладает слабым противотуберкулезным действием, диэтилаид никотиновой кислоты (кордиамин) применяется для лечения нарушений кровообращения, амиды 5-гидроксиникотиновой кислоты являются эффективными анти-ВИЧ препаратами [1-5]. Целью настоящей работы является синтез 2-алкенилсульфанилникотиновых кислот и изучение их реакций с галогенами, а также исследование антибактериального действия против *Staphylococcus Aureus*.

Ранее [6] было осуществлено алкилирование 6-метил-2-меркаптоникотиновой кислоты 3-бромпропаном и 3-бромциклогексаном, которое протекает исключительно по атому серы. В настоящей работе нами осуществлено алкилирование 2-меркаптоникотиновой кислоты (**1**) 3-бром-1-пропаном (**2a**), 3-хлор-2-метил-1-пропаном (**2b**), 2,3-дибром-1-пропаном (**2c**), 1-бром-3-метил-2-бутеном (**2d**), *транс*-(3-хлор-1-пропенил)бензолом (**2e**), 4-бром-1-бутеном (**2f**) в системах ацетон-К₂СО₃ или Н₂О-ВzEt₃NCI-КОН. Реакции протекают с образованием 2-аллилсульфанилникотиновой кислоты (**3a**), 2-(2-металлил)сульфанил-никотиновой кислоты (**3b**), 2-(2-бромаллил)сульфанилникотиновой кислоты (**3c**), 2-пренилсульфанилникотиновой кислоты (**3d**), 2-циннамилсульфанилникотиновой кислоты (**3e**), 2-(бут-3-енил)сульфанилникотиновой кислоты (**3f**).

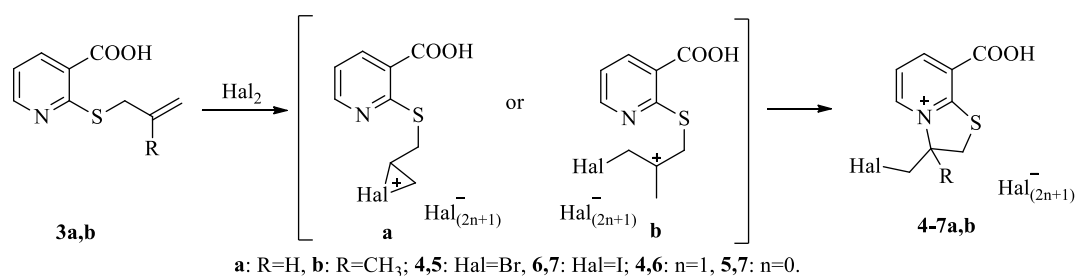


a: Hal=Br, R¹=R²=R³=H, n=1; b: Hal=Cl, R¹=CH₃, R²=R³=H, n=1; c: Hal=R¹=Br, R²=R³=H, n=1;

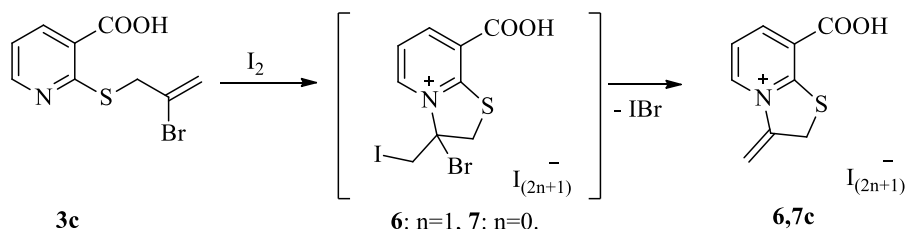
d: Hal=Br, R¹=H, R²=R³=CH₃, n=1; e: Hal=Cl, R¹=R²=H, R³=Ph, n=1; f: Hal=Br, R¹=R²=R³=H, n=2

В масс-спектрах сульфидов **3a-f** присутствуют пики молекулярного иона. В спектрах соединений **3d-f** наблюдаются осколочные ионы, соответствующие образованию ион-радикала 2-меркаптоникотиновой кислоты с m/z 155. Для соединений **3a**-с характерно наличие пиков $[M-CH_3]^+$, $[M-SH]^+$ и $[M-CH_3SH]^+$. В спектрах ЯМР 1H алкенилсульфидов **3a-e** сигналы протонов пиридинового кольца находятся в области 7.13-8.65 м.д., а у бутенилсульфида **3f** смещены в сильное поле на 0.20-0.47 м.д., что, по-видимому, обусловлено удаленностью двойной связи от кольца.

Ранее было показано [6], что взаимодействие 2-аллилсульфанил-6-метилникотиновой кислоты с бромом и иодом в хлороформе протекает региоселективно с образованием дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиновых систем. Нами показано, что аллилсульфид **3a** и метилаллилсульфид **3b** реагируют с двукратным избытком галогена также с аннелированием пятичленных циклов и образованием тригалогенидов 3-галогенметил-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния **4,6a,b**. При обработке трибромидов **4a-f** ацетоном образуются бромиды **5a-f**, которые выпадают из раствора. При взаимодействии трииодидов **6a-f** с иодидом натрия в ацетоне образуются иодиды **7a-f**.



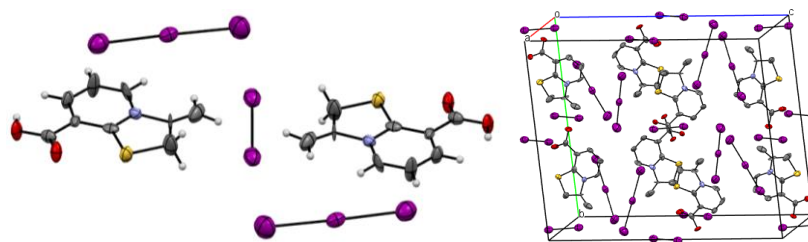
Нами обнаружено, что иодирование бромаллилсульфида **3c** протекает с элиминированием молекулы I_2 и образованием полииодида 8-карбокси-3-метилено-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**6c**), который удалось исследовать методом РСА.



По данным РСА полииодид **6c** кристаллизуется в виде состава $2Cat^+[I_3^- \cdots I_2 \cdots I_3^-]$. При рассмотрении иодного фрагмента в кристалле **6c** можно выделить centrosymmetric зигзаги $[I(2)I(3)I(4)]^- \cdots I(1)I(1) \cdots [I(2)I(3)I(4)]^-$ в виде комплекса двух трииодид-анионов с молекулярным иодом. Расстояние $I(1) \cdots I(2)$ намного больше (3.358 Å), чем в среднем характерно для изолированных пентаиодид-анионов (3.147 Å) [7]. Угол в зигзаге $I(1)-I(2)-I(3)$ составляет 84.72°. Таким образом, молекула иода участвует в галогенной связи, где донором электронной плотности выступает терминальный атом трииодид-аниона.

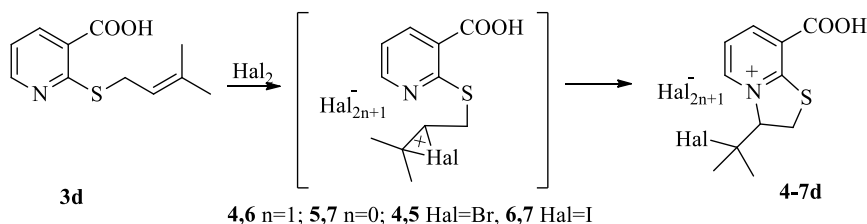
Полное отнесение сигналов 1H и ^{13}C иодида **7c** выполнено на основе анализа данных спектров 2D $^1H-^{13}C$ gHMBC, $^1H-^{13}C$ gHSQC и $^1H-^{15}N$ gHMBC. Так, наиболее информативными в спектре 2D $^1H-^{13}C$ gHMBC являются кросс-пики C-3/H-4, H-2, H-5; C-9/H-2, H-5, H-7; C-8/H-6; C-5/H-6, H-7. В спектре 2D $^1H-^{13}C$ gHSQC наблюдаются кросс-пики, характерные для прямых C-H взаимодействий: C-2/H-2, C-4/H-4, C-5/H-5, C-6/H-6 и C-7/H-7. В спектре $^1H-^{15}N$ gHMBC наблюдаются кросс-пики атома азота пиридинового цикла и

протонов Н-4, Н-2, Н-5 и Н-6, которые позволили также определить значение его химсдвига (213.6 м.д.).

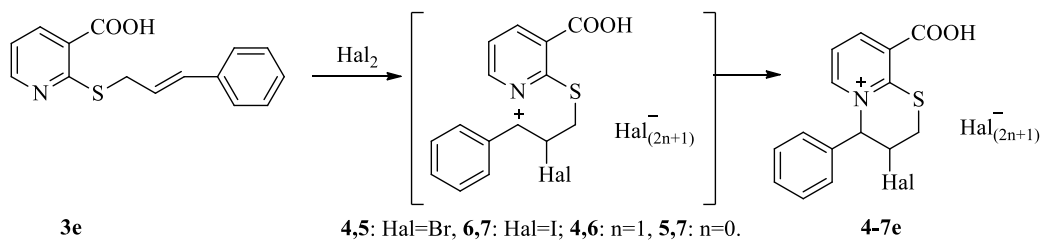


Рисунок– Общий вид полииодида**6c** и фрагмент кристаллической упаковки (РСА)

Известно, что *S*-пренильные производные 4-метил-1,2,4-триазол-3-тиона [8], 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2(3*H*)-тиона [9] и 6-гидроксипиримидин-2-тиона [10] реагируют с галогенами с аннелированием шестичленных циклов, а взаимодействие 2-пренилсульфанилхинолинов с иодом [11] протекает с замыканием пятичленного цикла и образованием [1,3]тиазоло[3,2-*a*]хинолиниевых систем. Нами найдено, что при взаимодействии пренилсульфида**3d** с бромом и иодом протекает также как с 2-пренилсульфанилхинолином, через галогенониевый катион, в котором из-за стерических препятствий более вероятна атака на β -углеродный атом. При этом получены неизвестные ранее тригалогениды 3-(1-галоген-1-метилэтил)-8-карбокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния (**4di** и **6d**).

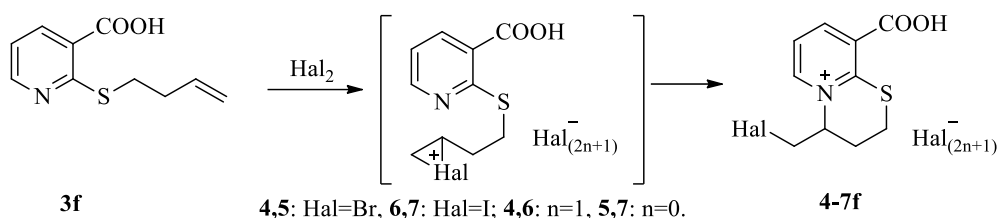


Нами впервые осуществлено взаимодействие *транс*-2-циннамилсульфида **3e** с бромом и иодом, при этом найдено, что образуются галогениды 9-карбокси-3-галоген-4-фенил-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиния **4-7e**. По-видимому, реакция протекает через промежуточный бензильный катион.



Взаимодействие бутенилсульфида**3f** с бромом и иодом протекает с образованием тригалогенидов 4-галогенметил-9-карбокси-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[2,1-*b*][1,3]тиазиния (**4f** и **6f**).

В спектре ЯМР ^1H бромида **5f** сигнал протона H^4 образует мультиплет при 5.39 м.д., слабopольный сдвиг которого обусловлен соседством с N^+ . Характерными в спектре ^{13}C являются химсдвиги углеродов C^4 ($\delta_{\text{C}} = 65.14$ м.д.), смещенного в слабое поле из-за соседства с N^+ , и $\text{C}^{4'}$ ($\delta_{\text{C}} = 22.23$ м.д.), у которого наблюдается заметный сдвиг в сильное поле, что обусловлено экранирующим влиянием "тяжелого" атома галогена.



В патенте РФ [12] описаны тиазолопиридины **7b** и **7c**, которые обладают высокой противогрибковым действием против *Candida Albicans* и *Aspergillus Niger*, в сочетании с антибактериальным действием против *Staphylococcus Aureus*. В настоящей работе для исследования антибактериального действия 2-металлилсульфанилникотиновой кислоты **3b** и 2-(2-бромаллил)сульфанилникотиновой кислоты **3c** использовали культуру *Staphylococcus Aureus*. Контролем служило известное антибактериальное средство – цефазолин. Процент подавления площади сектора *Staphylococcus Aureus* составил 70 и 80 % соответственно для сульфидов **3b** и **3c**. Период действия 5 дней, так как по краям через 5 дней возникает биопленка. Также у исследуемых веществ было выявлено подавление биопленкообразования.

Таблица - Подавление биопленкообразования культур микроорганизмов (мм).

Исследуемая культура	Соединения		Контрольный препарат - цефазолин
	3b	3c	
<i>Staphylococcus Aureus</i>	18.3±0.9	22±0.5	15±1.4

Полученные нами вещества **3b** и **3c** проявили активное действие в отношении подавления биопленкообразования и роста колоний бактерий, чем используемый в практической медицине цефазолин.

Список литературы

1. И. Ф. Фаляхов, Р. З. Гильманов, Ф. Г. Хайрутдинов, Е. С. Петров, Т. Н. Собачкина, *Вестн. КТУ*, **2012**, *16*, 186.
2. Э. Лукевиц, *ХГС*, **1995**, *6*, 723.
3. В. М. Березовский. Химия витаминов. М.: *Пищев. промышл.*, **1973**, 632.
4. Р. З. Гильманов, И. Ф. Фаляхов, Е. С. Петров, Ю. В. Филиппов, Б. С. Федоров, *Вестн. КТУ*, **2012**, *15*, 82.
5. Пат. С07Д213/65 РФ, Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, Н. П. Коновалова, С. М. Алдошин, А. Е. Сашенкова; заяв. 2005119520, опубл. 24.06. **2005**.
6. А. М. Шестопалов, Л. А. Родиновская, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, *ХГС*, **1990**, *2*, 256.
7. Р. Н. Svensson, L. Kloo, *Chem. Rev.*, **2003**, *5*, 1649.
8. Е. С. Ильиных, Д. Г. Ким, *ХГС*, **2011**, *5*, 766.
9. Н. М. Судолова, Д. Г. Ким, П. А. Слепухин, В. Н. Чарушин, *ХГС*, **2010**, *11*, 1744.
10. Н. Ю. Сливка, Ю. И. Геваза, В. И. Станинец, *ХГС*, **2004**, 776.
11. Д. Г. Ким, Е. А. Вершинина, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, *ЖОрХ*, **2015**, *9*, 1338.
12. Пат. RU 2717943 С1 РФ, Е. В. Калита, К. Ю. Петрова, Д. Г. Ким, К. А. Корляков; заяв. 2019128323; опубл. 27.03. **2020**, Бюл. № 9. - 9 с.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ИЗОЦИАНИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЗОЛОТА(I)

А. С. Кетова, А. А. Еремина, М. А. Кинжалов
Санкт-Петербургский государственный университет
E-mail: st063849@student.spbu.ru

В работе изучены моно- и бисизоцианидные комплексы золота(I) с (поли)галогензамещенными арилизоцианидными лигандами. По данным РСА в твердой фазе в твердой фазе соединения агрегируют с образованием комбинации ауروفильных взаимодействий и галогенных связей.

Ключевые слова: комплексы золота; изоцианиды; галогенные связи; металлофильные взаимодействия.

Современная тенденция в создании нового поколения востребованных функциональных материалов основывается на использовании соединений переходных металлов. За последнее два десятилетия область применения золотосодержащих материалов неуклонно расширялась благодаря тому, что координационные соединения золота проявляют уникальные каталитические, светоизлучающие, фармацевтические и другие практически полезные свойства [1-3]. Склонность золота(I) к линейной координации и способность образовывать ауروفильные взаимодействия $Au \cdots Au$, являющиеся частным случаем металлофильных взаимодействий, делает координационные соединения золота(I) перспективными супрамолекулярными строительными блоками в создании металлорганических материалов. В частности, в создании светоизлучающих материалов перспективными соединениями являются изоцианидные комплексы золота(I). Линейная геометрия изоцианидного лиганда способствует образованию коротких контактов $Au \cdots Au$ в твердом состоянии, что приводит к наблюдаемой интенсивной люминесценции изоцианидных комплексов золота [2].

В работе изучены моно- и бисизоцианидные комплексы золота(I) с (поли)галогензамещенными арилизоцианидными лигандами (Рисунок 1). Выбор (поли)галогензамещенных арилизоцианидов обусловлен тем, что в твердой фазе соединения могут агрегировать с образованием комбинации ауروفильных взаимодействий и галогенных связей [4]; при этом тип и энергия галогенных связей будут выступать структуроопределяющим фактором, задающим общий мотив упаковки и тем самым определяющий параметры агрегатно-индуцированной люминесценции [5, 6]. Моноизоцианидные комплексы **2a-h** синтезированы взаимодействием $[AuCl(THT)]$ с эквивалентным количеством соответствующего изоцианида в соответствии с методикой [7], бисизоцианидные **3a-c** – взаимодействием $[AuCl(THT)]$ с двукратным количеством соответствующего изоцианида в присутствии избытка KPF_6 . Строение полученных соединений установлено на основании данных комплекса физико-химических методов анализа (ESI-MS, ИК-спектроскопии, 1H , $^{13}C\{^1H\}$ спектроскопии ЯМР, спектроскопии люминесценции), также соединения **2a-c, e, f** охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа.

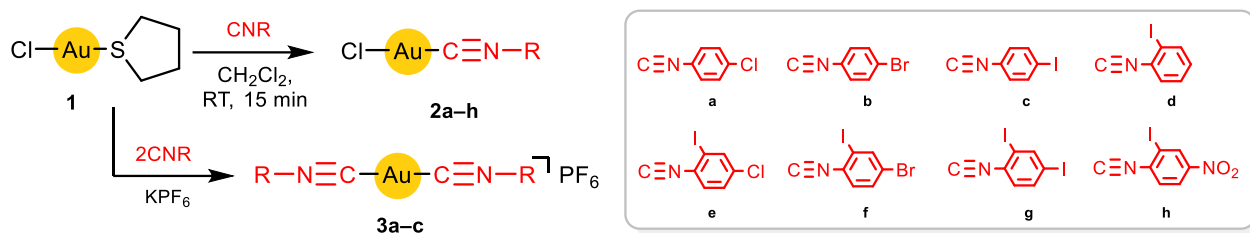


Рисунок 1. Схема синтеза галогенидных комплексов золота(I) с изоцианидными лигандами

Соединения **2b** и **2c** изоморфны. В данных кристаллах наблюдается несколько типов нековалентных взаимодействий. Димеризации молекул **2b** и **2c** происходит за счет ауروفильных взаимодействий (**2b**: 3.266 Å; **2c**: 3.279 Å). Димеры объединены в протяженные цепи за счет образования галогенных связей (рисунок 2). Это можно утверждать, поскольку расстояние между атомами галогенов в **2bd**(Br•••Cl) = 3.487 Å меньше суммы их Ван-дерваальсовых радиусов $R_{vdw}(\text{Br}) + R_{vdw}(\text{Cl}) = 3.58 \text{ \AA}$ [8]. Угол $\angle(\text{C}-\text{Br}\cdots\text{Cl}) = 158.06^\circ$ близок к 180° , из чего можно сделать вывод, что Br является донором ГС. В случае **2c**, галогенная связь образуется между йодом в фенильном кольце изоцианидного фрагмента и хлоридным лигандом, связанным с золотом, типа $\text{C}-\text{I}\cdots\text{Cl}-\text{Au}$: $d(\text{I}\cdots\text{Cl}) = 3.536 \text{ \AA}$ ($R_{vdw}(\text{I}) + R_{vdw}(\text{Cl}) = 3.73 \text{ \AA}$).

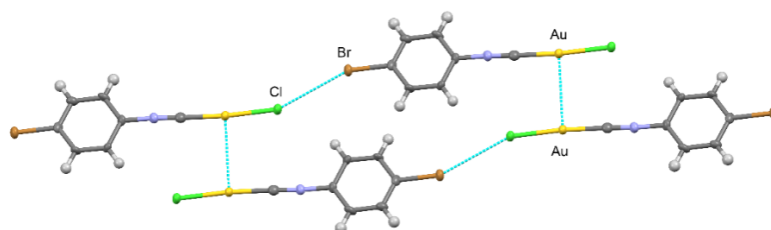


Рисунок 2. Фрагмент структуры соединения **2b**.

Соединение **2a** образует 2D структуры за счет образования слабой водородной связи $\text{C}-\text{H}\cdots\text{Cl}-\text{Au}$. Хотя расстояние $\text{Au}\cdots\text{Au}$ больше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов предложенных Бонди ($d(\text{Au}\cdots\text{Au}) = 3.841 \text{ \AA}$), они меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов предложенных Алварез – последние считаются наиболее корректными для анализа взаимодействий с атомами металлов. На основании чего можно сделать вывод о наличии ауروفильных взаимодействий в структуре (рисунок 3).

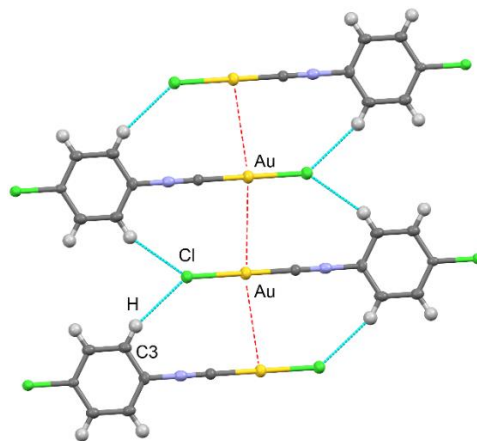


Рисунок 3. Фрагмент структуры соединения **2a**.

Соединения **2e** и **2f** не являются изоструктурными, имея при этом схожее строение. Для обоих соединений характерно образование димеров за счет ауорофильных взаимодействий (**2e**: 3.305 Å; **2f**: 3.282 Å) и контактов Cl...C-Низоцианогруппы (рисунок 4).

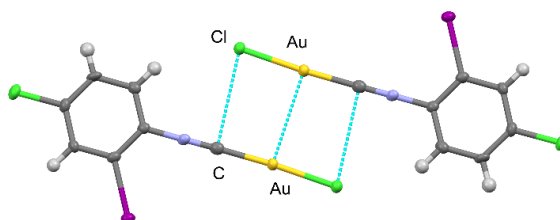


Рисунок 4. Фрагмент структуры соединения **2e**.

По данным РСА все полученные комплексы имеют линейное строение координационной сферы металлоцентра, что хорошо соответствует имеющимся представлениям о строении комплексов золота(I). В структурах комплексов с галогензамещенными ароматическими изоцианидами можно проследить образование супрамолекулярных димеров, 1D и 2D полимеров.

Таким образом, исследование комплексов золота(I) с (поли)галогензамещенными арилизоцианидными лигандами показало, что в твердой фазе они могут агрегировать с образованием комбинации ауорофильных взаимодействий и галогенных связей. Фотофизические характеристики данных соединений изучаются в настоящее время.

Исследование проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-73-10022) и с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследований», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Образовательный ресурсный центр по направлению химия», «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

Список литературы

1. Alyabyev, S.B. and I.P. Beletskaya, *Russ. Chem. Rev.*, **2017**. 86(8): p. 689-749.
2. Seifert, T.P., et al, *Nanoscale*, **2020**. 12(39): p. 20065-20088.
3. Mora, M., M.C. Gimeno, and R. Visbal, *Chemical Society Reviews*, **2019**. 48(2): p. 447-462.
4. Kinzhalov, M.A., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**. 57(39): p. 12785–12789.
5. Koshevoy, I.O., M. Krause, and A. Klein. *Coord. Chem. Rev.*, **2020**. 405: p. 213094.
6. Wang, W., Y. Zhang, and W.J. Jin, *Coord. Chem. Rev.*, **2020**. 404: p. 213107.
7. Kinzhalov, M.A., et al., *Organometallics*, **2017**. 36(20): p. 3974–3980.
8. Bondi A, *J. Phys. Chem.*, **1964**. Vol. 68, № 3. P. 441–451.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПИРИДИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ И КОМПЛЕКСОВ CU(II) С НИМИ

А.Э. Колесников, Г. А. Летыгин, К. А. Смирнова

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
Институт «Международный Томографический Центр» СО РАН

E-mail: a.kolesnikov@g.nsu.ru

Синтезирована библиотека новых стабильных пиридил-замещенных нитроксильных радикалов и гетероспиновых комплексных соединений на их основе. Установлено, что некоторые комплексы проявляют обратимые спиновые переходы при температуре, близкой к комнатной, а также их кристаллы обладают высокой механической устойчивостью.

Ключевые слова: нитроксильные радикалы; магнетохимия; многоспиновые системы.

К настоящему времени получено большое количество соединений на основе металлов с гексафторацетилацетонатными лигандами и нитроксильными радикалами. Среди данных систем, особый интерес представляют гетероспиновые комплексы, способные при внешнем воздействии претерпевать структурные трансформации, сопровождающиеся спиновыми переходами.

К таким соединениям относятся гетероспиновые комплексы $Cu(hfac)_2$ с *мета*-пиридил-замещенными нитронилнитроксильными (L^R), содержащие циклический димерный фрагмент $[Cu(hfac)_2L^R]_2$. Первым примером послужил тетраядерный комплекс $Cu(hfac)_2$ с нитронилнитроксильным (L) состава $[Cu(hfac)_2]_4L_2$, представляющий собой циклический димер $[Cu(hfac)_2L]_2$ с двумя дополнительными $Cu(hfac)_2$ экзоциклическими фрагментами. Данный комплекс впервые для $Cu(II)$ -нитроксильных комплексов демонстрировал магнитное поведение, сходное со спин-кроссовером в температурном интервале 70-140 К. Такое необычное магнитное поведение требовало исследования строения соединения, как до перехода, так и после него. Однако охлаждение кристаллов ниже 100 К приводило к их растрескиванию, что не позволяло определить структуру соединения при низкой температуре [1].

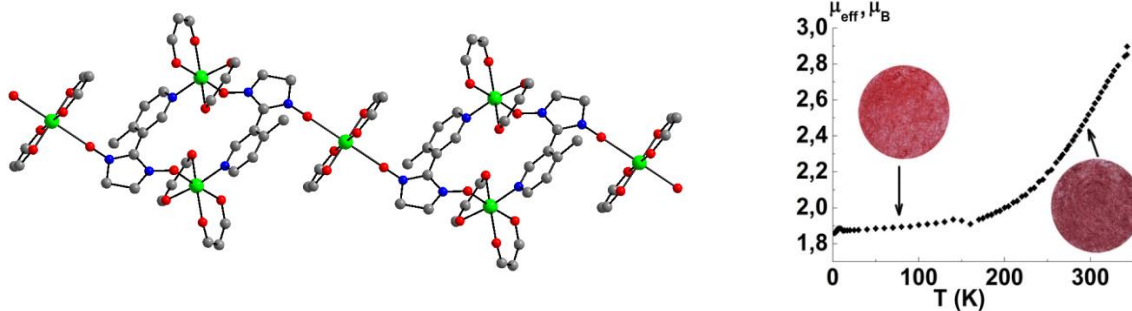


Рис.1. Фрагмент цепи $\{[Cu(hfac)_2]_2L^{Me_2}[Cu(hfac)_2]\}_\infty$, и зависимость $\mu_{eff}(T)$.

Недавно в нашей лаборатории [2] было обнаружено, что введение алкильного заместителя, в частности метильной группы, в 4-ое положение пиридинового кольца молекулы нитроксила оказалось благоприятным фактором для образования цепочно-полимерного комплекса $\{[Cu(hfac)_2]_2L^{Me_2}[Cu(hfac)_2]\}_\infty$, в которых димеры $[Cu(hfac)_2L^R]_2$ объединены в цепь фрагментами $\{Cu(hfac)_2\}$, связанными с ними посредством не участвующих в формировании димера атомами ONO нитронилнитроксильного

фрагмента. Данный комплекс демонстрирует обратимый спиновый переход при температуре близкой к комнатной, который сопровождается изменением окраски от красной до бордовой при переходе от низкотемпературной фазы к высокотемпературной (рис. 1).

Несомненным достоинством подобных комплексов в отличие от $[\text{Cu}(\text{hfac})_2]_4\text{L}_2$ оказалась высокая механическая устойчивость их кристаллов, которая предотвращает их разрушение в ходе фазовых превращений. Это позволяет исследовать и сопоставлять особенности строения высоко- и низкотемпературных фаз с магнитными характеристиками соединения.

Таким образом, варьирование структуры исходного органического парамагнитного лиганда – эффективный инструмент воздействия на характеристики наблюдаемых спиновых переходов. В случае с пиридинами, несущими в третьем положении парамагнитный фрагмент, вопрос о влиянии заместителя в *para*-положении гетероцикла на структуру и магнитные свойства гетероспиновых комплексов на их основе остается малоизученным и требует детального исследования.

На сегодняшний день исследователям доступен весьма ограниченный набор методов, позволяющий вводить в молекулу 2-имидазолин-3-оксид-1-оксильный фрагмент. Самый распространенный синтетический подход – метод Ульмана [3]. К раствору или суспензии карбонильного соединения в воде прибавляют сернокислую соль 2,3-бис-(гидроксиамино)-2,3-диметилбутана, после завершения конденсации раствор нейтрализуют NaHCO_3 и отфильтровывают образующийся 1,3-дигидроксиимидазолин. Таким образом, главной задачей данной работы является синтез новой библиотеки никотиновых альдегидов, замещенных по 4-му положению.

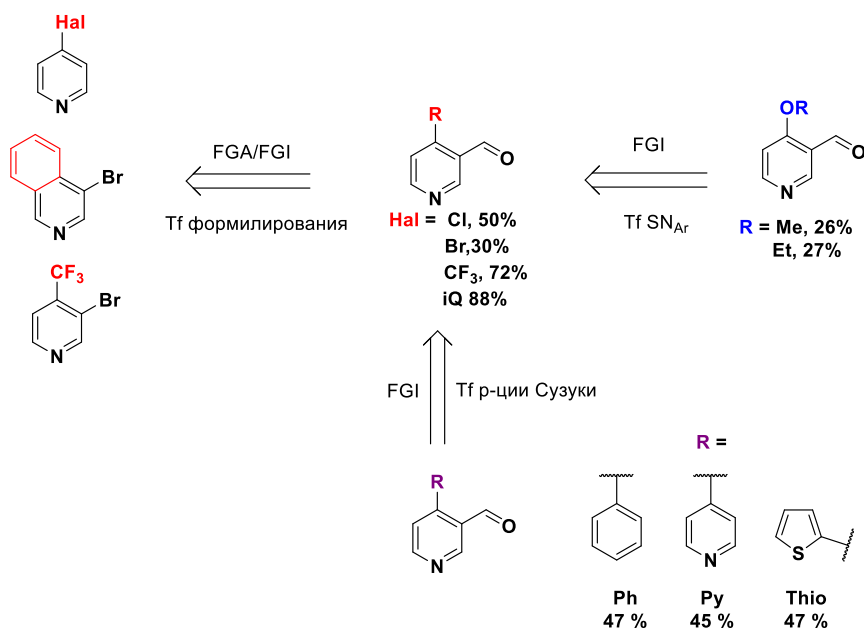


Схема 1. Синтез библиотеки никотиновых альдегидов.

Целевые лиганды были получены по методу Ульмана. Для этого была синтезирована библиотека никотиновых альдегидов путем формилирования замещенных по 4-му положению пиридинов ($\text{R} = \text{Cl}, \text{Br}, i\text{Q}, \text{CF}_3$) и модификацией данного 4-го положения посредством реакций каталитического кросс-сочетания ($\text{R} = \text{Ph}, \text{Thio}, \text{Py}$) и ароматического замещения ($\text{R} = \text{OMe}, \text{OEt}$).

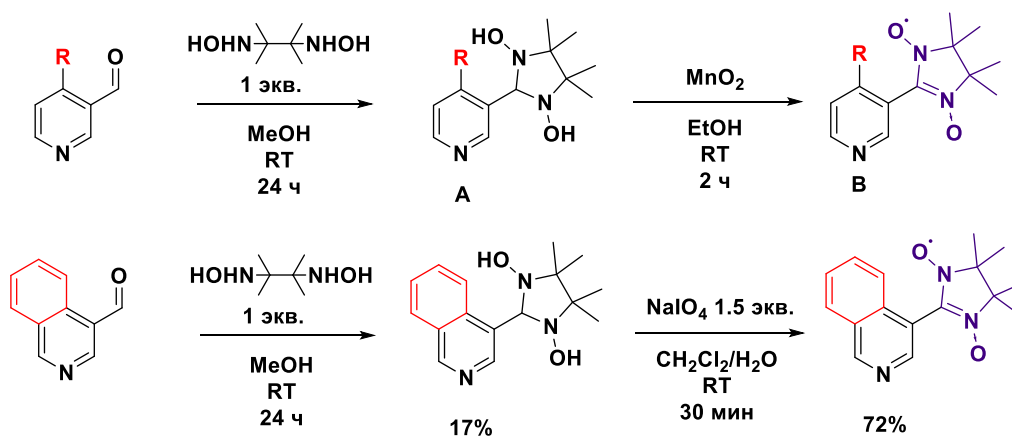


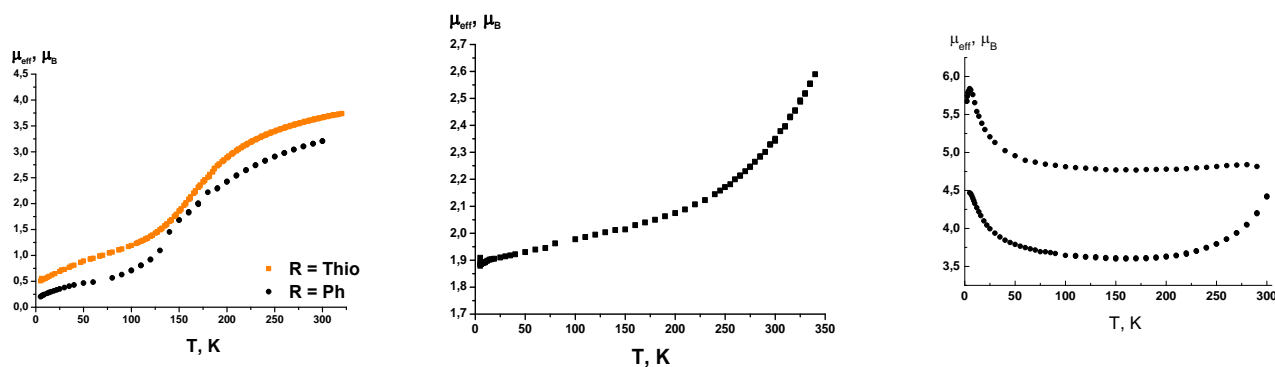
Схема 2. Синтез целевых лигандов.

R	Cl	Br	CF ₃	OMe	OEt	Ph	Thio	Py
A, %	85	80	25	76	58	81	60	85
B, %	96	95	57	93	70	95	96	95

Таблица 1. Выходы продуктов конденсации (А) и их окисления (В).

Окисление диоксидом марганца или периодатом натрия соответствующих 1,3-дигидроксиимидазолидинов позволило получить желаемые радикалы практически с количественным выходом. Соединения были получены в виде качественных темно-фиолетовых монокристаллов, что позволило установить их структуру методом РСА, а также характеризовать стандартными физико-химическими методами.

При смешивании эквимольных количеств парамагнитного лиганда L^R (R = OMe, Cl, BrThio, Ph) и Cu(hfac)₂ в ацетоне и последующем снижением растворимости медленной диффузией *n*-гептана кристаллизуется гетероспиновый комплекс циклического димерного строения [Cu(hfac)₂L^R]₂.



а)

в)

Рис. 2. Зависимость μ_{eff} (Т) для а) [Cu(hfac)₂L^{Ph, Thio}]₂, б) [[Cu(hfac)₂]₂L^{OMe}]₂[Cu(hfac)₂]_∞, в) [Cu(hfac)₂L^{iQ}]₂•2CH₂Cl₂.

По данным РСА во всех случаях атом кислорода лиганда (O_{NN}) занимает аксиальное положение в Ян-Теллеровском тетраэдрическом окружении меди. Введение в структуру парамагнитного лиганда арильного фрагмента L^R (R = Ph, Thio) способствовало значительному уменьшению в комплексах при T = 296 К длины связи Cu–O_{NN} до 2.135(2)–

2.249(4) Å соответственно. При понижении температуры происходит обращение Ян-Теллеровской оси, и расстояние Cu–O_{NN} сокращаются до 1.99 Å, что приводит к сильному антиферромагнитному взаимодействию в обменном кластере в области 120–200 К (рис. 2а).

Взаимодействием Cu(hfac)₂ с L^{OMe} в соотношении 2:1 был получен комплекс, изоструктурный ранее описанному в нашей лаборатории цепочечному полимеру для R=Me. Для данного соединения также наблюдается схожий обратимый спиновый переход в области температур 250-300 К (рис. 2б).

В реакции Cu(hfac)₂ с L^{iQ} при соотношении реагентов равном 1:1 в хлористом метиле был получен сольват [Cu(hfac)₂L^{iQ}]₂•2CH₂Cl₂, твердая фаза которого состоит из двух кристаллографически независимых димеров с расстояниями Cu–O_{NN} 1.964(2) и 2.337(2) Å соответственно. Магнетохимическое исследование данного соединения показало, что при нагревании образца от 5 К в интервале температур от 225 К до 300 К происходит спиновый переход, который при последующем охлаждении уже не проявляется. Вероятно, данный эффект связан с потерей сольватных молекул при нагревании с образованием новой фазы и требует дополнительного исследования (рис. 2в).

Таким образом, в рамках данной работы:

- Осуществлен синтез новых стабильных пиридил-замещенных нитроксильных радикалов L^R, где R = Cl, Br, CF₃, OMe, OEt, Ph, Py, Thio, iQ.

- Установлено, что комплексы [Cu(hfac)₂L^R]₂ (R = Ph, Thio) и {[Cu(hfac)₂]₂L^{OMe}}[Cu(hfac)₂]_∞ проявляют обратимые спиновые переходы, сопровождающиеся сменой окраски образца от коричневой до бордовой, при температуре, близкой к комнатной, а также их кристаллы обладают высокой механической устойчивостью.

- Обнаружен необратимый спиновый переход для [Cu(hfac)₂L^{iQ}]₂•2CH₂Cl₂ предположительно связанный с потерей сольватных молекул при нагревании образца.

Авторы выражают свою искреннюю **благодарность** д.х.н. Романенко Г.В. – за выполнение РСА; к.х.н. Богомякову А.С. – за магнетохимические измерения; ЦКП НИОХ СО РАН – за микроанализ и запись спектров ЯМР, ГХ-МС, ЭСП.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 17-13-01022).

Список литературы

1. F. Lanfranc de Panthou, E. Belorizky, R. Calemczuk, D. Luneau, C. Marcenat, E. Ressouche, P. Turek, P. Rey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1247.
2. S. E. Tolstikov, N. A. Artiukhova, G. V. Romanenko, A. S. Bogomyakov, E. M. Zueva, I. Y. Barskaya, V. I. Ovcharenko, *Polyhedron.*, **2015**, *100*, 132.
3. J. H. Osiecki, E. F. Ullman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1078.

ПОЛУСЭНДВИЧЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ 9 ГРУППЫ МЕТАЛЛОВ С N,N'-ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРОВ CF₃-КАРБЕНОИДНОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ИНДОЛОВ

С. С. Кувшинова¹, Ю. В. Нелюбина¹, Д. А. Логинов¹

¹ *Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, Москва, Россия*
E-mail: sskuvshinovass@gmail.com

*Синтезирован и охарактеризован ряд циклопентадиенильных комплексов металлов 9 группы с общей формулой [CrM(N,N'-лиганд)Br]PF₆ (M = Rh, Ir; N,N'-лиганд = 2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин). Полученные соединения, а также родственные им производные трис(пиразолил)бората [CrCoTr]PF₆ и [Cr*MTp]PF₆ (M = Co, Rh, Ir) эффективно катализируют CF₃-алкилирование N-(пиримидин-2-ил)индола в C2- или C3-положения. Трис(пиразолил)боратный анион был впервые использован в качестве N,N'-лиганда при активации C-H связи.*

Ключевые слова: металлы 9 группы; N,N'-лиганды; C-H активация; гомогенный катализ.

Введение

Циклопентадиенильные d⁶-комплексы металлов 9 группы в паре с N-содержащими хелатными лигандами образуют обширный класс соединений, обладающих значительным структурным разнообразием. Именно поэтому такие комплексы могут быть эффективны в качестве катализаторов C-H активации.

В настоящей работе описаны стратегии синтеза как новых, так и уже известных полусэндвичевых комплексов кобальта, родия и иридия с N,N'-лигандами (2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин, трис(пиразолил)борат). Было изучено их строение, а также каталитическая активность в реакции региоселективной CF₃-функционализации N-(пиримидин-2-ил)индола по C2- или C3-положениям. Особое внимание уделено выяснению взаимосвязи между структурой комплекса и его каталитической активностью, селективностью.

Результаты работы и их обсуждение

Для получения комплексов [CrM(N,N'-лиганд)Br]PF₆ (M = Rh, Ir; N,N'-лиганд = 2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин) мы использовали общий подход, основанный на реакциях N,N'-лигандов с легкодоступными бромидами [CrMBr₂]_n и последующим обменом противоиона на PF₆⁻.

Полученные 2,2'-бипиридиловые и 1,10-фенантролиновые комплексы устойчивы на воздухе и являются влагостойкими твердыми веществами. Структуры [CrRh(2,2'-бипиридил)Br]PF₆ и [CrIr(1,10-фенантролин)Br]PF₆ определяли методом рентгеновской дифракции (рис. 1 и 2).

Используя в качестве лиганда трис(пиразолил)борат, мы получили неидентифицируемые смеси продуктов, вместо ожидаемых катионов [CrMTp]⁺. Поэтому для последующих каталитических исследований мы использовали только хорошо известные трис(пиразолил)боратные комплексы [Cr*MTp]PF₆ (M = Co, Rh, Ir) и [CrCoTr]PF₆ [1-3].

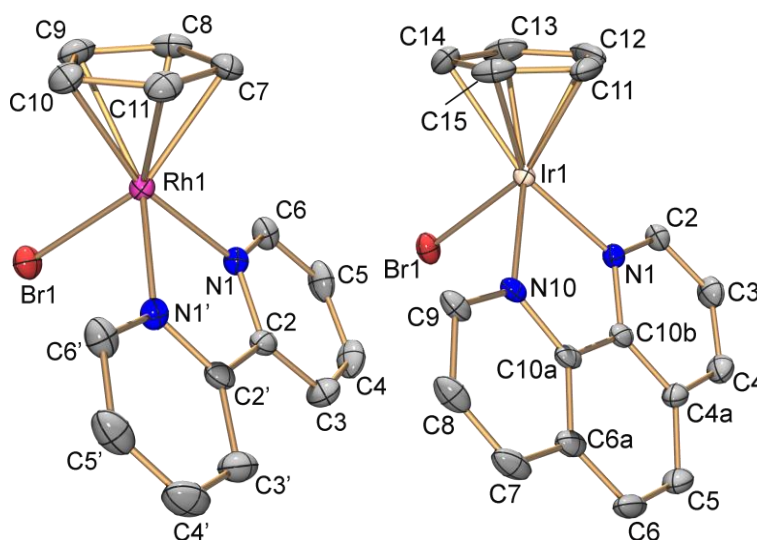


Рисунок 1.

Структура катиона $[\text{CpRh}(2,2'\text{-бипиридил})\text{Br}]^+$.

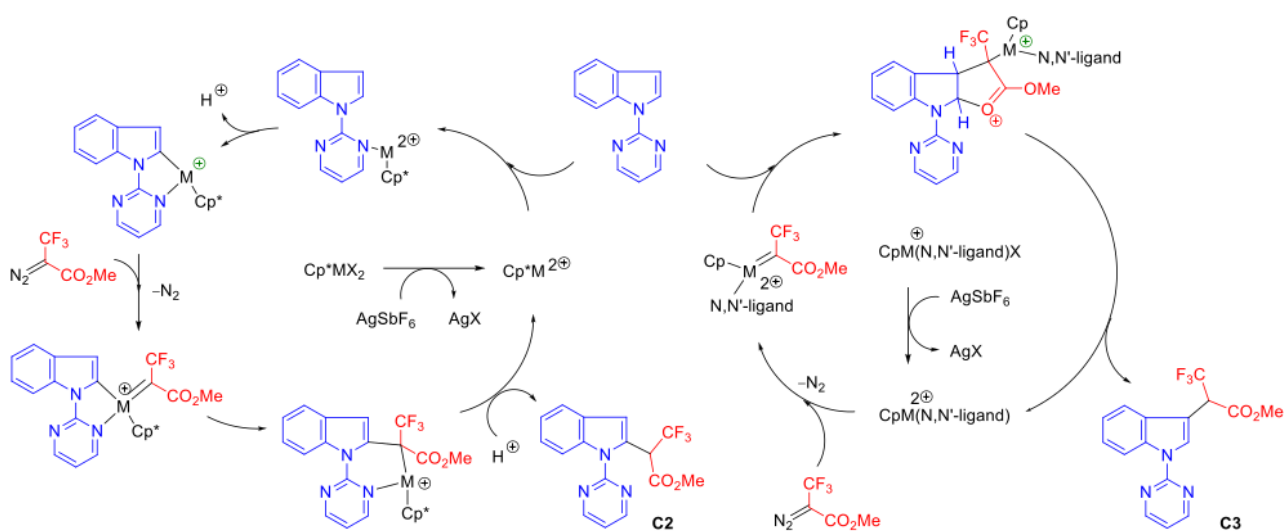
Рисунок 2.

Структура катиона $[\text{CpIr}(1,10\text{-фенантролин})\text{Br}]^+$.

Для проверки каталитической активности и селективности полученных комплексов в качестве модельной реакции использовали алкилирование N-(пиримидин-2-ил)индола метил-3,3,3-трифтор-2-дiazопропионатом. В качестве добавки для удаления галогенов использовали AgSbF_6 в количестве 10 мол. %.

Известно, что комплексы $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ ($\text{M} = \text{Co}, \text{Rh}, \text{Ir}$) катализируют эту реакцию с образованием C2-продукта. Данное направление реакции реализуется при хелатирующем содействии пиримидиновой группы и требует трех свободных координационных мест у атома металла: (1) для координации с направляющей группой, (2) для активации C-H и (3) для образования металл-карбенового комплекса (Схема 1, слева).

Напротив, мы обнаружили, что комплексы с 2,2'-бипиридилными и 1,10-фенантролиновыми лигандами демонстрируют высокую региоселективность исключительно для получения C3-алкилированного индола, причем каталитическая активность наиболее высока для родиевого комплекса $[\text{CpRh}(1,10\text{-фенантролин})\text{Br}]\text{PF}_6$.



Хелатообразующий механизм

(3 вакантных координационных места)

Металл-карбеноидное внедрение

(1 вакантное координационное место)

Схема 1. Два возможных пути реакции CF_3 -функционализации N-(пиримидин-2-ил)индола.

Мы предполагаем, что комплексы с N,N'-лигандами работают через металл-карбеноидное внедрение по связи C-H в наиболее нуклеофильном положении C3, для которого достаточно только одного свободного координационного места (Схема 1, справа) [4]. Данный тип лиганда прочно связан с атомом металла, тем самым, блокируя свободные координационные центры на нем. Реакция идет без участия пиримидиновой группы, что значительно отличает механизм данной реакции от хелатообразующего (Схема 1, слева).

Трис(пиразолил)боратные комплексы [CrCoTr]PF₆ и [Cr*MTp]PF₆ (M = Rh, Ir) показали ту же селективность, что и производные 2,2'-бипиридила и 1,10-фенантролина, предполагая, что Tr может действовать как N,N'-лиганд. Хотя этот анион координирован в изученных комплексах по k³-типу, он может подвергаться изомеризации k³ – k², чем обеспечивает свободное координационное место у атома металла для каталитических процессов. Интересно отметить, что комплекс [Cr*CoTr]PF₆ проявлял противоположную селективность с преимущественным образованием C2-алкилированного индола, что свидетельствует о полном отщеплении трис(пиразолил)боратного лиганда в этом случае.

Выводы

Легкодоступные циклопентадиенильные комплексы металлов 9-й группы с N,N'-лигандами (2,2'-бипиридил, 1,10-фенантролин и трис(пиразолил)борат) оказались эффективными катализаторами CF₃-карбеноидного алкилирования N-(пиримидин-2-ил)индола в положение C3. Высокая селективность новых каталитических систем обеспечивается прочным связыванием N,N'-лигандов с атомом металла и, следовательно, исключением направляющей пиримидиновой группы из пути реакции в результате блокирования свободных координационных центров. В случае трис(пиразолил)боратных комплексов в результате изомеризации лиганда k³ – k² образуется одно свободное координационное место, необходимое для образования активных карбеновых интермедиатов.

Список литературы

1. T.J. Brunker, A.R. Cowley, D. O'Hare, *Organometallics*, **2002**, 21, 3123–3138.
2. R.J. Restivo, G. Ferguson, D.J. O'Sullivan, F.J. Lalor, *Inorg. Chem.*, **1975**, 14, 3046–3052.
3. E. Carmona, A. Cingolani, F. Marchetti, C. Pettinari, R. Pettinari, B.W. Skelton, A.H. White, *Organometallics*, **2003**, 22, 2820–2826.
4. S.S. Kuvshinova, A.F. Smol'yakov, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov, D.A. Loginov, *Mendeleev Commun.*, **2018**, 28, 359–361.

ОПТИМИЗАЦИЯ И АНАЛИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ЧАСТИЦ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНА

М. Р. Моллаева¹, Н. Г. Яббаров¹, М. Б. Сокол¹, М. В. Фомичева¹, Е. Д. Никольская¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

E-mail: mollaevamariia@gmail.com

Аннотация работы: Разработана технология получения частиц на основе полимера молочной и гликолевой кислот, содержащих комплексы тетрафенилпорфирина и $FeCl_3$ или $MnCl_3$. Полученные частицы проанализированы по физико-химическим и биологическим параметрам. Показана взаимосвязь между сродством связывания комплекса полимер-металлопорфирин и общим содержанием металлопорфирина в полученных частицах и профиль его высвобождения из частиц.

Ключевые слова: опухолевые заболевания; полимерные частицы; металлопорфирины; константа связывания.

Введение: Опухолевые заболевания находятся на втором месте по смертности населения в мире, поэтому разработка новых лекарственных форм препаратов представляется актуальной задачей [1]. В настоящее время в терапии опухолевых заболеваний активно применяются препараты, индуцирующие окислительный стресс. Известно, что у опухолевых клеток значительно нарушен баланс окислительно-восстановительной системы в сторону образования активных форм кислорода (АФК), таким образом, повышение уровня таких форм за счет оксидантов может привести к гибели опухолевых клеток [2]. Каталитическая терапия является одним из перспективных методов лечения опухолевых заболеваний, её механизм основан на взаимодействии комплекса переходного металла и субстрата окисления, в результате которого образуются АФК, индуцирующие повреждение и гибель опухолевых клеток [3]. Комплексы $FeCl_3$ или $MnCl_3$ и тетрафенилпорфиринов ($FeCl_3TPP$ и $MnCl_3TPP$) были выбраны в качестве катализаторов окисления, поскольку соединения данного ряда находят широкое применение в фотодинамической терапии опухолевых заболеваний, активно исследуются в качестве радиопротекторов и химиотерапевтических препаратов [4-5]. Отсутствие токсических эффектов позволило выбрать аскорбиновую кислоту в качестве субстрата окисления [6]. С целью повышения растворимости $FeCl_3TPP$ и $MnCl_3TPP$, данные соединения включали в полимер молочной и гликолевой кислот (ПМГК). Данный полимер является биоразлагаемым и расщепляется на первичные мономеры молочной и гликолевой кислот, метаболизирующиеся в цикле тракарбоновых кислот [7]. Частицы, полученные на основе ПМГК, имеют длительный период полувыведения и способны пассивно накапливаться в опухолевых тканях после их системного введения благодаря «эффекту повышенной проницаемости и удерживания» [8]. Таким образом, получение полимерных частиц, содержащих $FeCl_3TPP$ или $MnCl_3TPP$, для применения в каталитической терапии является перспективным направлением для лечения злокачественных новообразований.

Результаты работы:

Обсуждение: Для получения полимерных частиц с $FeCl_3TPP$ и $MnCl_3TPP$ использовали метод одинарного эмульгирования. С целью поиска оптимального состава для получения частиц было исследовано влияние различных параметров (табл.1) на физико-химические свойства частиц. При выборе состава полимерных форм ориентировались на четыре главных

параметра: общее содержание металлопорфиринов в частицах (ОС), степень включения металлопорфирина в частицы (СВ), средний диаметр частиц (РЧ), индекс полидисперсности (ИП) и дзета-потенциал (ДП).

Таблица 1. Параметры получения ПЧ, содержащих FeСІТФП и MnСІТФП и сводные данные физико-химических показателей полученных ПЧ.

№ партии полученных частиц		1	2	3	4	5
ПВС, масс. %		1	1	1	2	0.5
Тип гомогенизации		УЗ	погружной	УЗ+погружной	УЗ	УЗ
FeСІТФП	ОС,%	7.9	6.8	6.5	7.1	6.9
	СВ,%	68.4	44.9	47.8	63.1	59.3
	РЧ,нм	192.0	231.3	624.8	254.5	295.0
	ДП,мВ	-12.5	-14.7	-17.8	-22.8	-15.7
	ИП	0.13	0.32	0.25	0.11	0.15
MnСІТФП	ОС,%	5.2	3.3	4.1	6.3	3.0
	СВ,%	49.3	27.9	30.4	42.9	35.3
	РЧ,нм	226.6	308.2	389.9	319.4	282.7
	ДП,мВ	-12.5	-10.6	-14.3	-15.2	-9.6
	ИП	0.21	0.34	0.29	0.19	0.21

При получении частиц с FeСІТФП и MnСІТФП оставляли неизменным соотношение MeП/ПМГК – 1:10, в качестве органической фазы использовали хлороформ, соотношение органической фазы к водной составило 1:20, в то время как концентрация стабилизатора (поливинилового спирта, ПВС) и тип гомогенизатора варьировались. Средний диаметр полученных частиц, содержащих FeСІТФП, составил 337 нм, MnСІТФП – 344 нм. Известно, что размер ПЧ менее 500 нм позволяет частицам проникать в сосудистую сеть новообразования и эффективно накапливаться в опухолевых тканях [9]. Дзета-потенциал полученных ПЧ находится в диапазоне от -22.8 мВ до -12.5 мВ. Для эффективного попадания ПЧ в опухолевые клетки, ПЧ должны обладать дзета-потенциалом в диапазоне от -15 мВ до -5 мВ, поскольку небольшой отрицательный заряд ПЧ способствует снижению уровня неспецифического взаимодействия с мембранами клеток [10]. Все образцы характеризуются низким показателем индекса полидисперсности, что свидетельствует о мономодальном распределении по размерам полученных частиц. Формирование эмульсии является одним из ключевых аспектов эмульсионного метода, поскольку размер капель эмульсии непосредственно связан с размером получаемых частиц [11]. Результаты

экспериментов (табл. 1) показали, что частицы, полученные с помощью только ультразвуковой гомогенизации, обладают более высоким общим содержанием и степенью включения (FeСІТФП/MnСІТФП-1,4,5). Присутствие ПВС в водной фазе способствует стабилизации эмульсии частиц и препятствует их агрегации. Для повышения уровня стабилизации молекулы поверхностно-активного вещества должны покрывать поверхность частиц на границе органическая/водная фаза [12]. Использование 1% ПВС способствует образованию частиц, содержащих FeСІТФП и MnСІТФП с минимальным средним диаметром (190-220 нм) и удовлетворительными показателями общего содержания (7.9%, 5.2%) и степени включения (69%, 50%). Таким образом, установлено, что применение ультразвука позволяет существенно увеличить общее содержание и степень включения MeП в частицы и уменьшить средний диаметр частиц. Использование 1% ПВС способствовало формированию частиц со средним размером около 200 нм.

Сферическая форма частиц была подтверждена с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Методом ИК спектроскопии было подтверждено наличие взаимодействий между металлопорфинами и полимером. Кинетика высвобождения FeСІТФП и MnСІТФП из полимерной матрицы была исследована в физиологических условиях в фосфатно-солевом буфере (рис. 1Б). Было показано, что полимерные формы, содержащие FeСІТФП и MnСІТФП, демонстрируют схожий профиль высвобождения, соответствующий двухфазному, в первые 40 мин отмечается быстрое высвобождение FeСІТФП и MnСІТФП из полимерной матрицы, сменяющееся постепенным высвобождением. Далее, через 1.5 сут происходит снова резкое высвобождение металлопорфиринов, выходящее затем на плато. Схожий профиль высвобождения FeСІТФП и MnСІТФП, может быть обусловлен использованием одинакового метода получения полимерных частиц, а также схожими размерами частиц и общим содержанием в них субстанции.

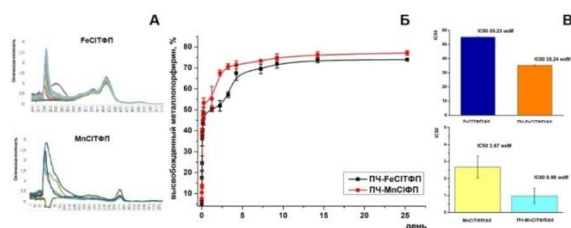


Рисунок 1. Спектры поглощения комплексов полимер-металлопорфирин в хлороформе (А); профиль высвобождения FeСІТФП и MnСІТФП из полимерной матрицы при рН 7.0 (Б); значения IC50 для клеток линии MCF7 после 72 ч инкубации с FeСІТФП и MnСІТФП и их полимерными формами в комбинации с АК (В).

С целью определения полимера, который обладал бы наибольшим средством к FeСІТФП, MnСІТФП были проведены эксперименты по расчету константы связывания (рис. 1А). На основе данных оптической плотности FeСІТФП и MnСІТФП и концентрации полимера были построены точечные графики с линиями тренда, по которым рассчитывали константы связывания.

Таблица 2. Данные константы связывания комплексов полимер-FeСІТФП и полимер-MnСІТФП, степени включения и общего содержания полимерных частиц, содержащих FeСІТФП и MnСІТФП.

металлопорфирин	FeСІТФП	MnСІТФП
-----------------	---------	---------

K_a , М	33×10^{-3}	10×10^{-3}
Степень включения, %	68.4	49.3
Общее содержание, %	7.9	5.2

Рассчитанные константы связывания металлопорфиринов сравнивались со значениями общего содержания металлопорфиринов в частицах. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень связывания металлопорфирина с полимером может оказывать влияние на его включение в полимерную матрицу, а также на скорость высвобождения из частиц. Таким образом, на основе расчета констант связывания можно спрогнозировать какие из субстанций будут лучше включаться в полимерную матрицу и их профиль высвобождения.

Для исследования цитотоксической активности FeClTPP/MnClTPP и их полимерных форм комбинации с АК проводили эксперименты *in vitro* в отношении линии MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека) (рис. 1В). Исследуемые частицы ПЧ-FeClTPP/АК проявили немного большую цитотоксическую активность по сравнению со свободной субстанцией, в то время как MnClTPP и его полимерная форма в комбинации с АК проявляли цитотоксическую активность в 2.5 раза большую, чем субстанция.

Выводы: С целью повышения солубилизации выбранных комплексов металлов с тетрафенилпорфирином, были разработаны полимерные частицы с металлопорфиринами. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что оптимизация методов получения частиц, содержащих металлопорфирины, способствует получению частиц с физико-химическими параметрами, удовлетворяющим таким условиям как средний диаметр частиц менее 500 нм, дзета потенциал в диапазоне от -15 мВ до -5 мВ, высокое общее содержание и степень включения металлопорфиринов в частицах. Проведенный анализ показал наличие взаимодействий между полимером и металлопорфиринами, а также зависимость общего содержания металлопорфиринов в частицах и профиля высвобождения металлопорфиринов от степени сродства ПМГК к металлопорфиринам. Полученные частицы проявляли активность на линии клеток MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека) однако, наиболее эффективными в экспериментах *in vitro* оказались частицы, содержащие MnClTPP.

Список литературы:

1. A.E. Schutte, *Lancet*, **2017**, 390, 1151–1210.
 2. H. Yang, R. M. Villani, H. Wang, M. J. Simpson, M. S. Roberts, M. Tang, X. H. Liang, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **2018**, 37.
 3. I. Batinić-Haberle, A. Tovmasyan, I. Spasojević, *Redox Biology*, **2015**, 5, 43–65.
 4. G. Baojiao, Q. Zonwen, S. Nan, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, **2014**, 79(1-2), 247.
 5. C. D. Heer, A. B. Davis, D. B. Riffe, B. A. Wagner, K. C. Falls, B. G. Allen, G. R. Buettner, R. A. Beardsley, D. P. Riley, D. R. Spitz, *Antioxidants (Basel)*, **2018**, 7(1), 18.
 6. R. F. Cathcart III, *Medical hypotheses*, **1985**, 18(1), 61-77.
 7. F.W. Mohamed, C.F. van der Walle, *J Pharm Sci.*, **2008**, 97(1), 71–87.
 8. S. Acharya, S. K. Sahoo, *Advanced drug delivery reviews*, **2011**, 63(3), 170-183.
 9. B. Li, Q. Li, J. Mo, H. Dai, *Frontiers in Pharmacology*, **2017**, 8, 51.
 10. S. Honary, F. Zahir, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **2013**, 12(2).
 11. А.И. Медвецкий, В.А. Компанцев, Л.И. Щербакова, О.М. Маркова, *Современные проблемы науки и образования*, **2013**, 3.
- S. Bohrey, V. Chourasiya, A. Pandey, *Nano Convergence*, **2016**, 3.

МЕДЬ-ПРОМОТИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ [3+2]-АННЕЛИРОВАНИЯ С НИТРОАЛКЕНАМИ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

В. А. Моторнов¹, А. А. Таболин¹, С. Л. Иоффе¹

¹ ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского

E-mail: catfish27@yandex.ru

Разработан новый подход к синтезу N-конденсированных гетероциклов (индолизинов, пирозоло[1,5-а]пиридинов, пирроло[1,5-а]пиридазинов, пирроло[2,1-б]тиазолов и др.) на основе промотируемого карбоксилатами меди (II) окислительного [3+2]-аннелирования N-илидов с нитроалкенами. С помощью медь-катализируемых реакций нитроалкенов с ациклическими азометиновыми илидами получены функционализированные пирролидины и пирролы. При использовании α -фторнитроалкенов в данных реакциях получен ряд редких и ранее неизвестных фторсодержащих гетероциклов.

Ключевые слова: медь; нитроалкены; [3+2]-циклоприсоединение; азотсодержащие гетероциклы; фторсодержащие гетероциклы.

Реакции [3+2]-циклоприсоединения играют важную роль в современной органической химии.[1] Нитроалкены являются весьма реакционноспособными электронодефицитными субстратами, широко используемымися для синтеза гетероциклов.[2] При этом реакции окислительного аннелирования с нитроалкенами (Схема 1), в результате которых получают ароматические гетероциклы, менее изучены.[3]

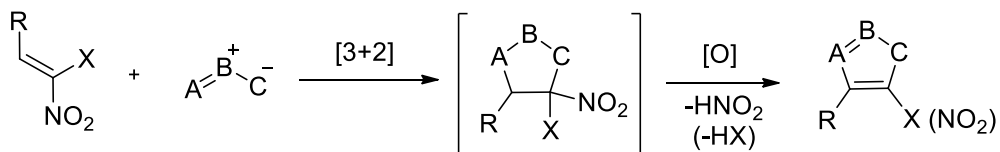


Схема 1. Общая схема реакции окислительного [3+2]-аннелирования с нитроалкенами

В рамках данной работы был разработан новый метод сборки пиррольного цикла для синтеза N-конденсированных гетероциклов. Было обнаружено, что реакции нитроалкенов **1** с пиридиниевыми илидами, генерируемыми *in situ* из соответствующих солей **2** с успехом промотируются системой Cu(OAc)₂·H₂O/2,6-лутидин с образованием индолизинов **3** (Схема 2).[4] Ацетат меди (II) играет роль окислителя в данном процессе, в то время как лутидин играет роль мягкого основания для генерации илида, и в то же время служит лигандом для меди. Данная методология с успехом применима к α -фтор-, α -хлор-, α -алкиламещенным нитроалкенам, нитроциннаматам, а также пиридиниевым солям с различными акцепторными группами и заместителями в пиридиновом кольце. При этом в мягких условиях (1,2-дихлорэтан, 0-25°C) получались индолизины с хорошими выходами. Важно отметить, что в случае фторнитроалкенов окислительное аннелирование благодаря прочной связи C-F протекало с элиминированием HNO₂, а не HF, в результате чего хемоселективно получались фторированные гетероциклы.

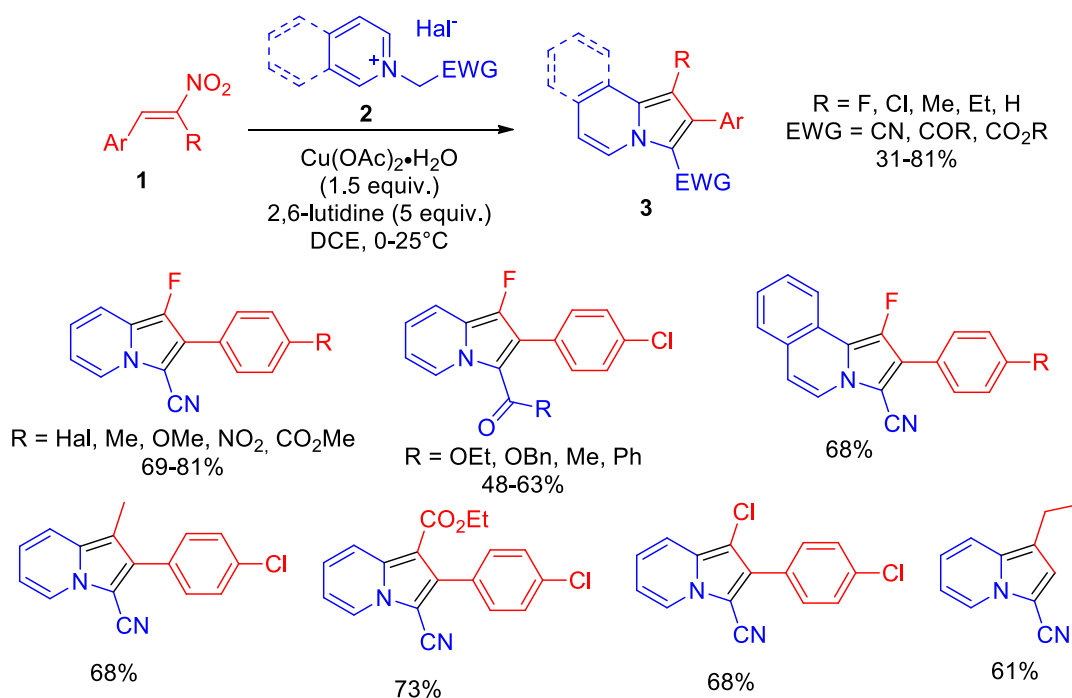


Схема 2. Получение индолизинов медь-промотируемым аннелированием нитроалкенов с пиридиниевыми илидами

Схожая методика применима и к пиридин-N-иминам, генерируемым из аминокпиридиниевых солей **4**. В аналогичных условиях при нагревании до 55°C получают пиазоло[1,5-*a*]пиридины **5** (Схема 3). В случае фторнитроалкенов (R'=F) получают фторсодержащие гетероциклы, в то время как для α-незамещенных нитроалкенов (R'=H) происходит два акта окисления, в результате чего получают нитрозамещенные гетероциклы.[5]

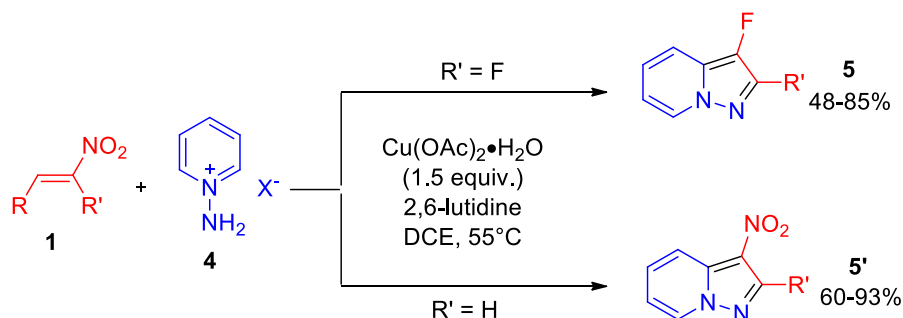


Схема 3. Окислительное аннелирование нитроалкенов с пиридин-N-иминами. Получение пиазоло[1,5-*a*]пиридинов

В случае илидов 1,2-диазинов (пиридазина и фталазина) синтез N-конденсированных гетероциклов проводился в две стадии. Сначала аннелирование нитроалкенов **1** с солями **6** в присутствии 0.5 экв. ацетата меди приводило к первичным циклоаддуктам **7**, которые подвергались окислению *in situ* с образованием пирроло[1,2-*b*]пиридазинов **8**. Ввиду пониженной активности соответствующих илидов реакция протекала при нагревании до 80°C. Для илидов 1,2-диазинов соответствующие насыщенные аддукты благодаря повышенной стабильности были выделены и охарактеризованы (Схема 4).

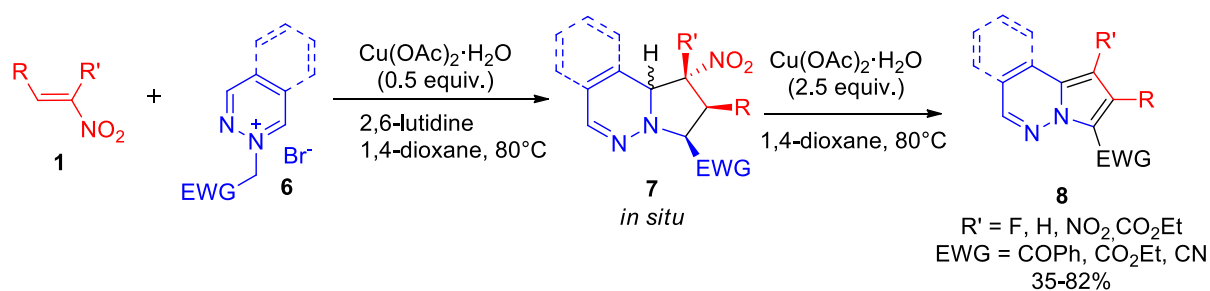


Схема 4. Синтез N-конденсированных гетероциклов аннелированием нитроалкенов с илидами 1,2-диазинов

Показано, что методология медь-промотируемого окислительного аннелирования не ограничена получением 6,5-аннелированных N-конденсированных гетероциклов. Реакция с успехом применима к илидам пятичленных азолов – тиазолиевым и индазолиевым илидам. При этом были получены весьма редкие 5,5-аннелированные ароматические гетероциклы – пирроло[2,1-*b*]тиазолы **11** и ранее неизвестные пирроло[1,2-*b*]индазолы **12** (Схема 5). В отличие от реакции с пиридиновыми илидами, необходимо использовать трифторацетат меди, являющийся более сильным окислителем, и ДМСО в качестве растворителя. Гетероциклы **11** представляют большой интерес для медицинской химии благодаря высокой противораковой активности.[6]

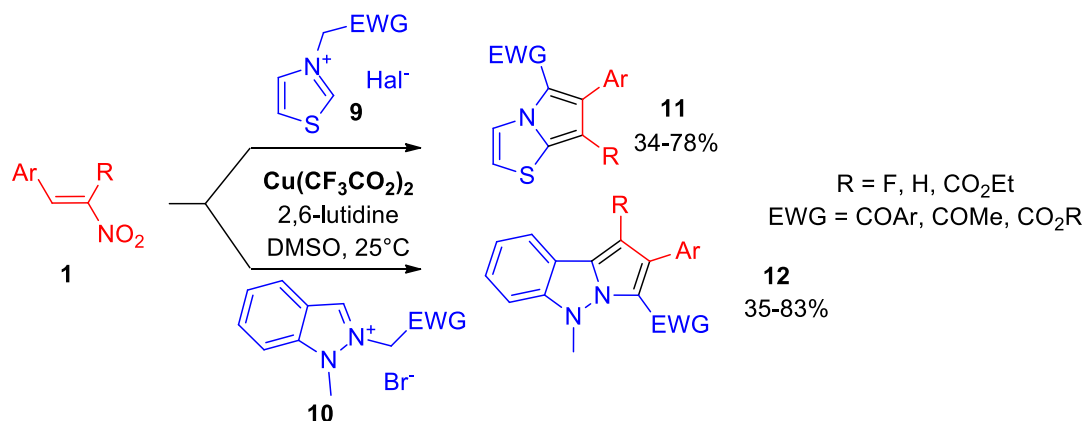


Схема 5. Окислительное аннелирование нитроалкенов **1** с азолиевыми илидами

При использовании ациклических предшественников азометиновых илидов – иминов **13**, реакция с нитроалкенами в присутствии Cu(II) (как в каталитическом, так и в стехиометрическом количестве) протекает без окисления. В этом случае при использовании 5% Cu(OTf)₂ в качестве катализатора и триэтиламина были получены пирролидины **14** с хорошими выходами. При использовании THF в качестве растворителя пирролидины получались с высокой диастереоселективностью (*dr* = 3:1-20:1) с преимущественным образованием эндо-изомеров. При окислении DDQ пирролидины превращались в пирролины **15**, которые под действием K₂CO₃ в метаноле превращались в пирролы **16** в результате элиминирования HNO₂ (Схема 6).[7] В случае фторнитропирролидинов были получены фторпирролы в результате элиминирования HNO₂, в то время как для бромнитропирролидинов, как и ожидалось, протекало элиминирование HBr с образованием нитропирролов.

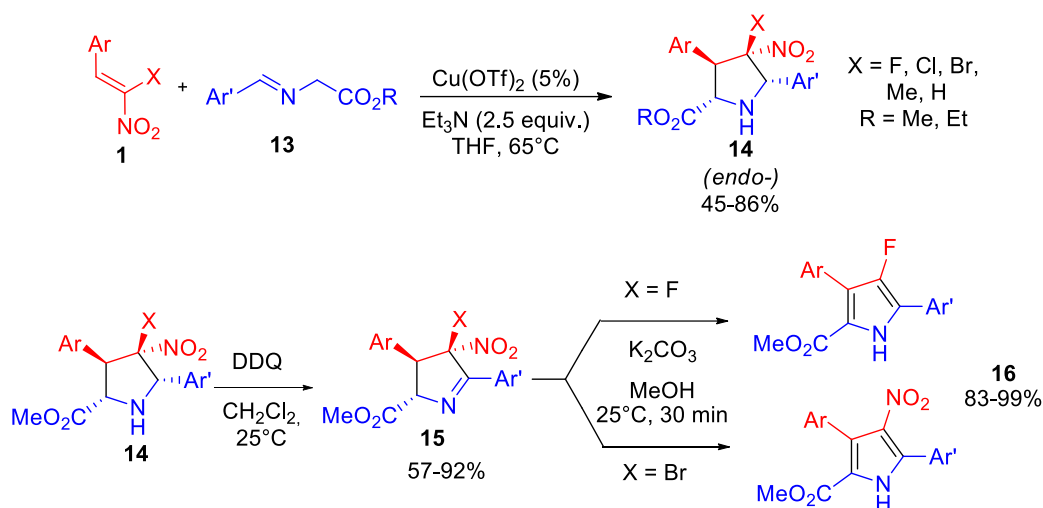


Схема 6. Синтез функционализированных пирролидинов **14**, пирролинов **15** и пирролов **16** по реакции нитроалкенов **1** с имидами **13**. Для пирролидинов **14** показана стереохимия основных эндо-диастереомеров.

Таким образом, в результате проекта были разработаны новые подход к синтезу азотсодержащих гетероциклов по реакциям медь-промотируемого [3+2]-аннелирования нитроалкенов с N-илидами. Была продемонстрирована универсальность и широкая область применения методологии окислительного [3+2]-аннелирования с использованием системы Cu(II)/2,6-лутидин для получения N-конденсированных гетероциклов. Разработаны подходы к синтезу функционализированных пирролидинов и пирролов циклоприсоединением нитроалкенов с ациклическими азометиновыми илидами. Использование α -фторнитроалкенов в данных реакциях позволило получить ряд редких или ранее неизвестных фторсодержащих гетероциклов. Поскольку более 20% современных фармпрепаратов и 40% агрохимикатов содержат в своем составе хотя бы один атом фтора, данные гетероциклы могут быть востребованы в медицинской химии.[8]

Список литературы

1. A. Padwa and W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**.
2. A. Z. Halimehjani, I. N. N. Namboothiri, S. E. Hooshmand, *RSC Adv.*, **4**, **2014**, 51794.
3. V.A. Motornov, S. L. Ioffe, A. A. Tabolin, *Targets in Heterocyclic Systems*, **2020**, Chapter 12, doi: 10.17374/targets.2020.23.237.
4. V. A. Motornov, A. A. Tabolin, Yu. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 1442.
5. V. A. Motornov, A. A. Tabolin, Yu. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 1436.
6. Y.-M. Shen, P.-C. Lv, M.-Z. Zhang, H.-Q. Xiao, L.-P. Deng, H.-L. Zhu, C.-Z. Qi, *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 521.
7. V. A. Motornov, A. A. Tabolin, Yu. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 3413.
8. V. G. Nenajdenko, "Fluorine in Heterocyclic Chemistry", Springer International Publishing: Switzerland, **2014**; T. 1–2.

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГОМОХИРАЛЬНЫХ 1D И 2D МОКП НА ОСНОВЕ ЛИГАНДА С ФРАГМЕНТАМИ α -ПИНЕНА И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Б.М. Орлиогло^{1,2}, К.А. Коваленко¹, А.М. Агафонцев³

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева

²Новосибирский государственный университет

³Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

E-mail: b.orlioglo@g.nsu.ru

В результате работы получены 3 новых соединения, для которых были определены состав и строение. Соединения проявляют нелинейные оптические свойства: генерируют вторую гармонику и обладают полностью оптическим переключением. Методом лазерной абляции были получены микро- и наночастицы, обладающие исходными свойствами монокристаллов.

Ключевые слова: Металл-Органические координационные полимеры; генерация второй гармоники; наночастицы; полностью оптическое переключение.

Химия координационных полимеров (КП) активно развивается последние 2 десятилетия. Однако, класс хиральных КП до сих пор остаётся малочисленным, несмотря на высокий потенциал использования хиральных пористых металл–органических КП в области разделения оптических изомеров и гетерогенного энантиоселективного катализа, а непористых КП в качестве нелинейно-оптических материалов. Одной из проблем синтеза новых хиральных КП является малая доступность и дороговизна оптически чистых лигандов для этой химии. Продуктивным подходом может быть использование лигандов на основе природных соединений легко доступных в оптически чистом виде. В настоящей работе мы использовали амбидентатные лиганды (+) или (-)-L, содержащие фрагменты природного терпена — α -пинена.

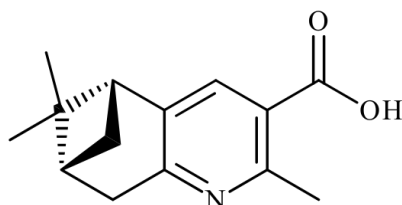


Рисунок 4: Структура лиганда

Карбоксильная группа и атом азота альфа-метилникотиновой кислоты, образуют возможность для координации под углом $\sim 120^\circ$. Для катионов металлов, таких как медь(II), такая возможность позволяет образовывать слоистые структуры [1].

В результате работы были получены 3 новых КП, структура которых была определена с помощью метода РСА на монокристаллах. Нагревание нитрата меди(II) с натриевой солью любого из лигандов в водно-спиртовом растворе приводит к образованию слоистых соединений состава $\text{CuL}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (1). Нагревание солей кобальта(II) (2) и никеля(II) (3) с (-) или (+)-L в присутствии 4,4'-бис(пиридил)этилена (bpe) приводит к образованию изоструктурных цепочечных КП состава $\text{ML}_2(\text{bpe})_2$.

В $\text{CuL}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$, катион меди(II) находится в плоскоквадратном координационном окружении с монодентатно координированными молекулами L. Вещество образует слои, упакованные по типу АВВВ в хиральной ПГС $\text{P}2_12_12_1$, особенностью данной группы

является отсутствие центра инверсии. Благодаря этой особенности, а также зонному строению широкой π -системы в отдельных слоях, данное соединение обладает нелинейными оптическими свойствами.

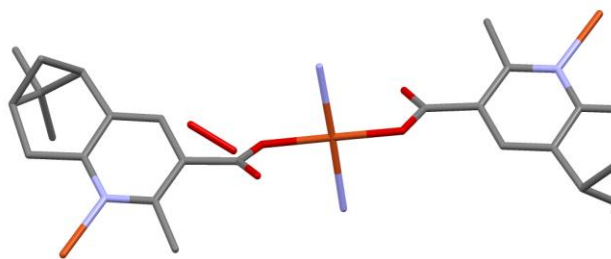


Рисунок 5: Координационное окружение меди(II) в соединении **1**

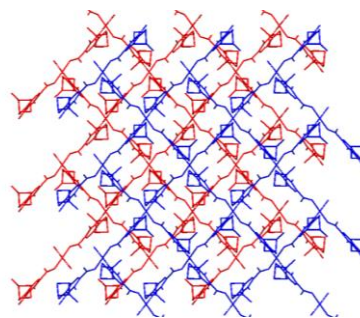


Рисунок 6: Упаковка слоев по типу АВАВ соединения **1**

Оптические исследования, проведённые в университете ИТМО, показали, что данные соединения устойчиво генерируют вторую гармонику при облучении светом с длиной волны 1050 нм в широком диапазоне мощностей от 20 до 160 мВт. При этом генерация стабильна при облучении с пиковой мощностью по крайней мере в течение получаса, что является одним из лучших показателей для КП на сегодняшний день.

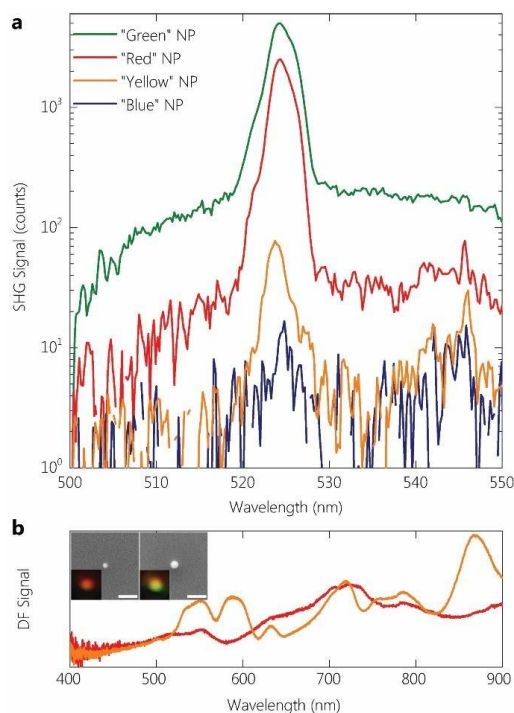


Рисунок 7: а) Сигнал генерации второй гармоники наночастиц различных цветов; б) Спектр рассеянного света наночастицами разных размеров

При увеличении мощности накачки выше 180 мВт происходила лазерная абляция. Данный процесс позволил контролируемо получать частицы с размерами в микро- и нанодиапазоне, обладающими исходным составом, определенным элементным картированием, и свойствами.

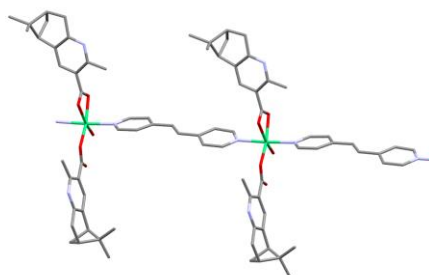


Рисунок 8: Структура соединений
 $ML_2(bpe)_2, M= Ni^{2+}, Co^{2+}$

Цепочечные соединения Ni(II) и Co(II) проявляют обратимое термоиндуцированное изменение оптической плотности при облучении фемтосекундным лазером с характерным временем 20–60 мс, что превышает лучшие показатели для КП на 2–3 порядка [2].

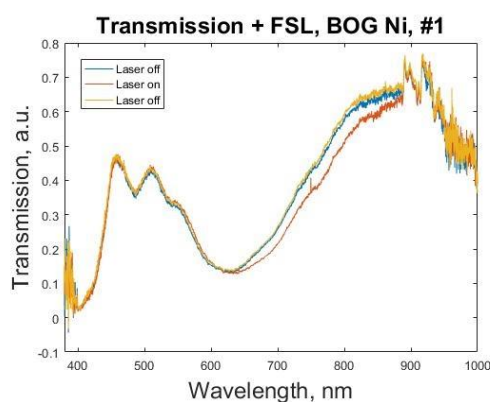


Рисунок 9: Гистерезис спектра пропускания, или полностью оптическое переключение соединения **3**

Для объяснения причины наличия данного эффекта на данный момент были проведены эксперименты по оптическому переключению при нагревании, а также структурные исследования при помощи метода рентгенофазового анализа. Образцы нагревались от комнатной температуры до 100°C накопление рефлексов происходило *insitu*. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что проявляемое свойство не является термически обусловленным, поскольку межплоскостные расстояния изменялись не более чем на 0.015Å. В данный момент проводятся дополнительные исследования с целью определить механизм проявляющегося оптического свойства.

В результате исследований были получены и структурно охарактеризованы 3 КП, обладающие рекордными показателями нелинейных оптических свойств среди данного класса соединений. Также получены микро- и наночастицы, обладающие свойствами монокристаллов. Размер частиц можно было контролировать, изменяя мощность накачивающего излучения.

Список литературы:

1. Chakraborty G, Park I-H, Medishetty R, Vittal JJ, *Chem Rev.*, **2021**.
2. Nikita K. Kulachenkov et. al., *Angewandte Chemie*, Volume 59, Issue 36, **2020**.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА СВОЙСТВА ТАННИН-ЖЕЛАТИНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

К. О. Осетров¹, М. В. Успенская¹

¹Университет ИТМО
E-mail: ko_osetrov@itmo.ru

Аннотация работы В работе исследовано влияние температуры синтеза и рН среды на сорбционные свойства таннин-желатиновых гидрогелей. Изучено влияние технологических морфологию поверхности полученных полимерных материалов. Определены кинетические закономерности протекания процесса сорбции синтезированных таннин-желатиновых гидрогелей с использованием моделей Фика и второго псевдопорядка.

Ключевые слова: таннин; желатин; гидрогель; раневые покрытия.

Введение

Обладание широким спектром многообещающих свойств у желатин-танниновых гидрогелей позволяет отнести их к перспективным биоматериалам. К таким свойствам обычно относят биосовместимость, антисептичность, потенциальную адгезию к тканям человека и др. [1, 2]. Обеспечение стабильной сорбции раневого экссудата, не имеющего постоянного химического состава и скорости накопления в раневой полости, является первоочередной функцией сорбирующих материалов на основе желатина, используемых в качестве раневых повязок. Однако, используемые окислительные системы, как на основе периодата натрия, при синтезе желатин-содержащих полимерных систем, не приводят к необходимой сорбционной емкости материала [3].

Увеличение температуры и рН, также как и тип используемой окислительной системы влияют на эффективность окисления гидроксильных групп таннина и, соответственно, на плотность дальнейшей сшивки с желатином. Однако, из-за большого размера и жесткости молекул таннина и связанных с этим стерических препятствий реакционная способность будет несколько нивелирована [4].

Именно поэтому целью данной работы являлось рассмотрение влияния температуры синтеза и рН среды на сорбционные характеристики и морфологию полученных полимерных материалов.

Краткое описание эксперимента

Желатин растворяли при 60⁰С в физиологическом растворе (0.1% водный раствор NaCl) в течение 30 мин, к нему приливали окисленный таннин для реакции образования иминных связей и присоединения Михаэля. Таннин окисляли воздействием окислительной системы на основе 3% водного раствора H₂O₂ в течение 30 минут, устанавливая заданную температуру и рН реакционной смеси в пределах 50÷70⁰С и 8÷10, соответственно. После смешения раствора желатина и окисленного таннина для окончательной сшивки при перемешивании раствор прогревали при 60⁰С в течение 1 часа.

После синтеза материалы термостатировали при н.у. и высушивали до постоянства массы. Образцы представляли собой диски диаметром 35 мм, толщиной 1.5÷2 мм и массой 1÷1.5 г. После сушки образцы помещали в буферный раствор (рН=5.8; 7.4; 9) или дистиллированную воду (рН=7). Буферные растворы (калий и натрий фосфатные) изготавливали по Российской фармакопейной статье (ХП Изд.). В намеченные промежутки

времени (в первый час – каждые 5 мин; второй час – каждые 15 мин; 2÷6 часов – каждые 30 мин; 6÷12 часов – каждый час, 12÷24 часа – каждые 4 часа, 24÷48 – каждые 8 часов) образцы извлекали из раствора, протирали фильтровальной бумагой с поверхности остатки раствора и взвешивали. Кривые набухания строили по соответствующим точкам. Анализ кривых набухания проводили по закону псевдвторого порядка и первому закону Фика [5] с учетом влагосодержания образцов. Влагосодержание определялось термогравиметрическим методом с помощью SDTQ-600 (скорость нагрева - 10⁰С/мин, скорость потока газа – 50 мл/мин, газ – воздух, температурный интервал исследования – 23÷200⁰С).

Более подробно схема реакции, образующаяся химическая структура и описание процедуры получения материалов были приведены ранее [6].

Результаты работы и обсуждение

Сорбционные исследования

В ходе работы было исследовано влияние температуры синтеза и рН среды на сорбционные характеристики таннин-желатиновых гидрогелей.

Как видно из рис. 1, синтезированные при 70⁰С образцы обладали значениями равновесной степени набухания в диапазоне 7÷15 г/г в независимости от рН среды. Стоит отметить наличие максимумов набухания в дистиллированной воде (рН=7) у материалов (рН=10, t⁰=50 и 60⁰С) – 32 и 40 г/г, соответственно (рис.1). В тоже время малая сорбционная емкость материалов во всех буферных растворах за исключением единственной рецептуры (рН=8, t⁰=50⁰С) вызвана слишком плотной структурой и, как следствием, возникновением стерических препятствий для диффузии молекул растворенных веществ.

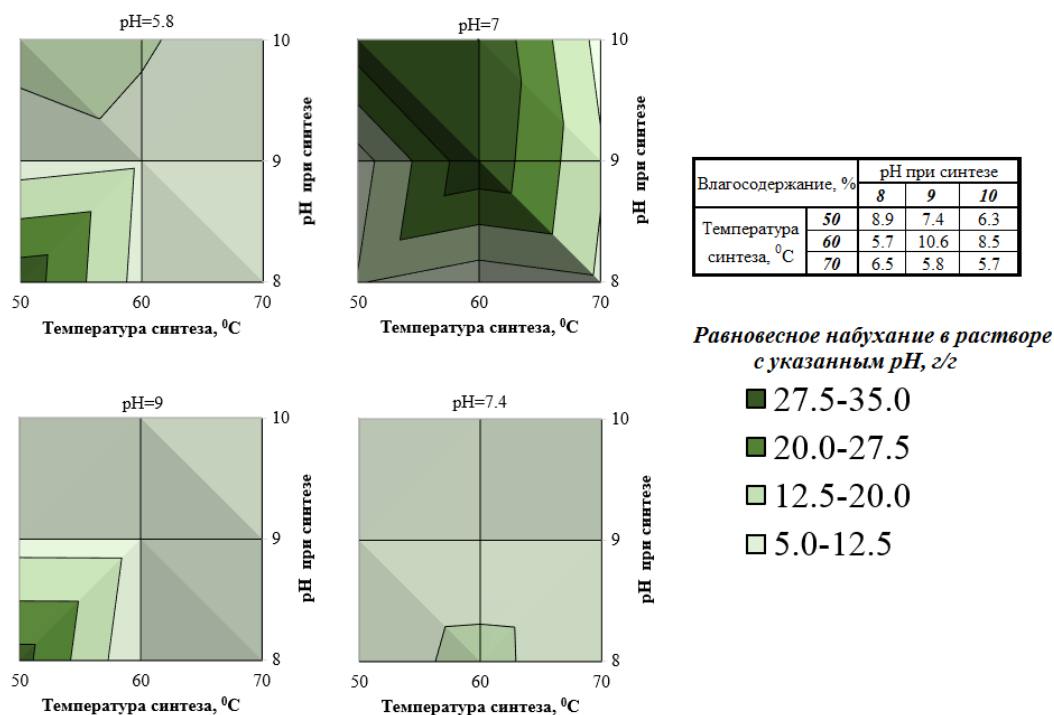


Рисунок 1 – Диаграммы распределения равновесного набухания в зависимости от условий реакции

Константа Фика (*K*), характеризующая скорость на первоначальном участке кривой набухания (до 60% от равновесного) изменялась в пределах 0.3÷1 в растворе с рН=7.4 и

0.1÷0.8 при рН=9. У материалов была заметна слабая тенденция к быстрому насыщению сетки растворителями в средах с рН=5.8 и 7 ($K < 0.1$).

Материалы демонстрировали нефиковскую диффузию при рН=5.8 ($n \geq 1$) кроме образцов (50°C, 8), где $n=0.7$. В других средах гидрогели подчинялись закону Фика ($n=0.3 \div 0.9$).

Константа псевдвторого порядка (K_2), определяющая скорость диффузии растворителя на всем времени исследования, продемонстрировала наибольшие значения у материалов: в кислой и щелочной средах - 3.4 и 4.6 (рН=8, $t^0=50^\circ\text{C}$), в дистиллированной воде - 3.2 (рН=10, $t^0=70^\circ\text{C}$). В остальных случаях значение K_2 изменялось в пределах 0.5÷1.7.

Зависимое от рН поведение гидрогелей в буферных растворах наблюдалось только у одного типа образцов (рН=8, $t^0=50^\circ\text{C}$). Сорбционная емкость составляла 32 и 30 г/г в буферных растворах с рН=5.8 и 9, соответственно. Предположительно, подобное поведение обусловлено одновременным протеканием трех реакций [7] и образующейся по различным механизмам структурой в зависимости от условий реакции. Вероятно, степень сшивки у образцов была минимальна, что способствовало образованию наиболее рыхлой упаковки макромолекул и максимальному свободному объему. В свою очередь, обуславливая больший доступ среды к легко ионизируемым группам желатина ($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$), что, отчасти, подтверждается более высокими (в сравнении с другими рецептурами), значением константы второго псевдопорядка (K_2) в соответствующих средах.

Морфология поверхности

Поверхность материалов после сушки была исследована с помощью микроскопа МБС-9.

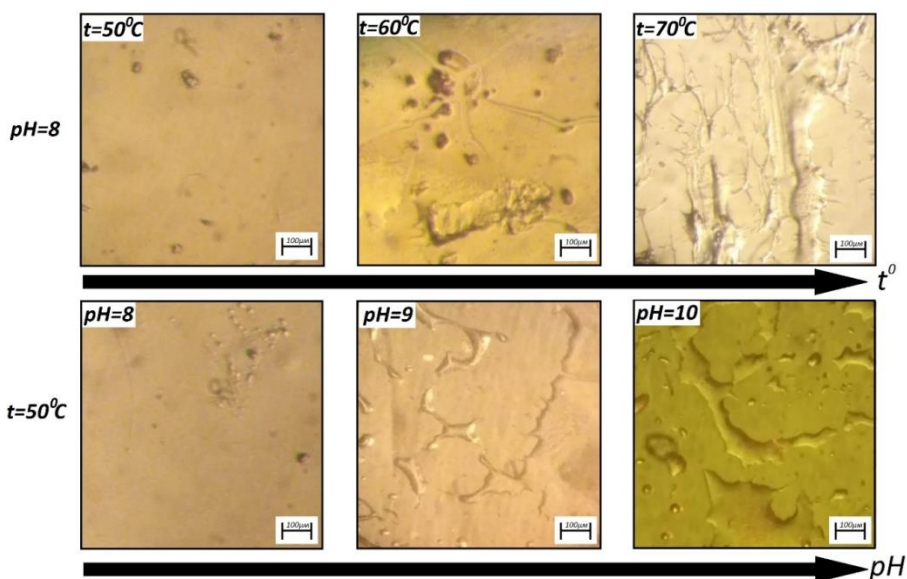


Рисунок 2 – Изменение морфологии поверхности гидрогелевых материалов в зависимости от условий синтеза

С увеличением как температуры, так и рН при синтезе наблюдалось значительное увеличение дефектности поверхностного слоя полимерных образцов (рис. 2). Редкие поры диаметром $< 25 \mu\text{m}$ (рН=8, $t^0=50^\circ\text{C}$) сменились на более вытянутую соединенную между собой сеть пор с гладкими краями в случае увеличения рН и с резкими – в случае увеличения температуры. Соответственно, что сказывалось и на легкости диффузии растворителя вглубь материала [8].

Так, только образцы с наиболее однородной поверхностью (pH=8, $t^0=50^{\circ}\text{C}$) демонстрировали pH зависимое поведение. В то время как максимальное набухание в дистиллированной воде было у образцов (pH=10, $t^0=50$ и 60°C) с более сложным рельефом поверхности.

Выводы

В статье было рассмотрено влияние условий синтеза (температура и pH) на сорбционное поведение и морфологию таннин-желатиновых гидрогелей. Наибольшие показатели сорбционной емкости наблюдались в буферных растворах: щелочном (pH=9) и кислом (pH=5.8), соответственно 30 и 32 г/г, было достигнуто при (pH=8, $t^0=50^{\circ}\text{C}$); в дистиллированной воде (pH=7) – 40 г/г при (pH=9, $t^0=60^{\circ}\text{C}$). Показано, что с увеличением температуры и pH реакционной смеси возрастает дефектность поверхности полимерных гидрогелей. Полученные материалы обладают малыми значениями диффузии растворителей в кислом и нейтральном буферных растворах на первоначальном этапе процесса согласно модели Фика.

Список литературы

1. P. Nupkens, H. Vohma and J. Dokter, Burns, **1995**, 21, 57–61.
2. С. Реña, К. de la Caba, А. Eceiza, R. Ruseckaite and I. Mondragon, Bioresour. Technol., **2010**, 101, 6836–6842.
3. X. Zhao, M. Zhang, B. Guo and P. X. Ma, J. Mater. Chem. B, **2016**, 4, 6644–6651.
4. F.A. Carey, R.J. Sundberg Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis. // New-York: Kluwer academic, 2001.
5. W. Plazinski, W. Rudzinski and A. Plazinska, Adv. Colloid Interface Sci., **2009**, 152, 2.
6. К.О. Осетров, М.В. Успенская, И.Е. Стрельникова, Химическая промышленность сегодня, **2020**, 6, 58.
7. Q. Zhao, S. Mu, X. Liu, G. Qiu, D. Astruc and H. Gu, Macromol. Chem. Phys., **2019**, 220, 1–10.
8. R.da Silva, M. Ganzarolli de Oliveira, Polymer, **2007**, 48 (14), 4114–4122.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С-СОЧЕТАНИЕ С УЧАСТИЕМ СУЛЬФИНАТОВ НАТРИЯ И АКТИВИРОВАННЫХ АЛКЕНОВ

В.Д. Паршин^{1,2}, О.М. Мулина², А.О. Терентьев^{1,2}

¹Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

E-mail: vadim.230798@yandex.ru

Осуществлён процесс окислительного сульфонилирования соединений, имеющих активированную кратную связь, с участием сульфидов натрия в качестве S-реагентов. Целевые продукты получены с выходами от умеренных до высоких.

Ключевые слова: окислительное сочетание; сульфонилирование; сульфиды натрия.

Начиная с конца прошлого столетия, процессы кросс-сочетания стали универсальным инструментом для создания связей углерод-углерод, углерод-гетероатом и гетероатом-гетероатом [1]. Однако основным их недостатком является необходимость введения уходящих групп, что ведет к неизбежному увеличению числа синтетических стадий и удорожанию конечного продукта. В последние годы активно развивается окислительное сочетание, позволяющее под действием окислителей *insitu* генерировать из исходных субстратов реакционноспособные частицы, взаимодействие которых приводит к продукту сочетания [2]. Такой подход не требует предварительной функционализации стартовых реагентов, но зачастую такие реакции сопровождаются значительным количеством побочных процессов перекисления и фрагментации (Таблица 1).

Кросс-сочетание	Окислительное кросс-сочетание
$R^1-X + Y-R^2 \xrightarrow{\text{катализатор}} R^1-R^2$ <p>X = Hal, OTf... Y = B(OH)₂, MgHal, SiR₃...</p> <p>➤ Направление реакции определяется введением уходящих групп</p>	$R^1-X + Y-R^2 \xrightarrow{\text{окислитель}} R^1-R^2$ <p>➤ Высокая атомная эффективность ➤ Минимизация числа синтетических стадий ➤ Минимизация числа отходов</p>

Таблица 1.

Природа окислителя, используемого для проведения процессов окислительного сочетания, оказывает существенное влияние на протекание и результат реакции. Именно этим обусловлен широкий набор окислителей, применяемых для таких превращений. Одни из наиболее распространенных окислителей — соли и комплексы металлов переменной валентности, что связано с их и доступностью и возможностью широкого варьирования их свойств [3]. Также активно изучаются окислительные процессы с использованием каталитических количеств соединений металлов в комбинации со стехиометрическими окислителями, такими как кислород воздуха и пероксиды.

Среди процессов окислительного кросс-сочетания большой интерес вызывают реакции окислительного сульфонилирования как эффективная и безвредная альтернатива существующим методам синтеза большого количества органических соединений, содержащих SO₂ фрагмент, которые широко используются в органической и медицинской химии [4].

Окислительное сульфонилирование алкенов сульфонилгидразидами или сульфинатами натрия в большинстве случаев протекает с образованием винилсульфонов, аллилсульфонов, β -гидроксисульфонов или β - и γ -кетосульфонов. Строение продуктов окислительного сочетания алкенов с сульфонилгидразидами или сульфинатами натрия зависит от структур исходных соединений, а также от окислительных систем, применяемых в этих реакциях.

В ходе наших исследований удалось обнаружить процесс окислительного сульфонилирования соединений **1**, содержащих активированную двойную связь, сульфинатами натрия **2** при использовании одноэлектронного окислителя (Схема 1).

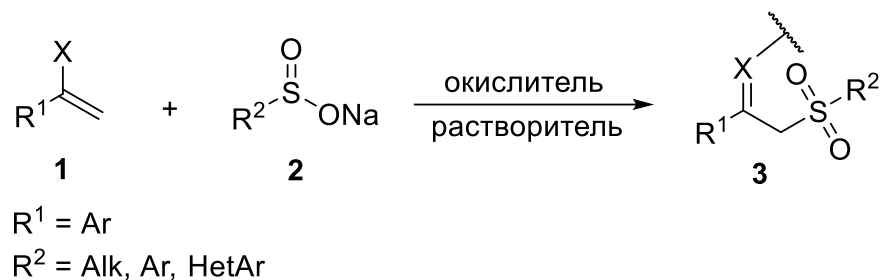


Схема 1.

Было исследовано влияние соотношения исходных реагентов, количества окислителя, типа растворителя и времени реакции на выход продукта **3**. В оптимизированных условиях был получен широкий ряд соединений с выходами от умеренных до высоких.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-13-00205).

Список литературы

1. K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4442.
2. C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1215.
3. A. Gualandi, L. Mengozzi, P. G. Cozzi, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, 1160.
4. Y. I. Zhu, M. J. Stiller, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2001**, *45*, 420.

КАРБОКСИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А.В. Пашанова^{1,2}, А.Д. Зубенко¹, Е.В. Матазова³, Б.В. Егорова³

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова

²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Высший Химический Колледж РАН

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет
E-mail: 1404an99@mail.ru

Разработаны новые хелаторы на основе бензоазакраун-эфиров, изучено их комплексобразование с катионами Cu^{2+} , Pb^{2+} , Sc^{3+} , Y^{3+} и Bi^{3+} . Оценена перспективность применения полученных соединений как компонентов радиофармпрепаратов с ^{212,213}Bi.

Ключевые слова: бензоазакраун-эфиры; хелаторы; комплексы; радиофармпрепараты.

В последние десятилетия создание фармацевтических препаратов путем мечения биомолекул радиоактивными ионами металлов приобретает все большую актуальность. Самым надежным методом связывания катиона металла с биомолекулой является использование бифункционального хелатора. Применяющиеся в настоящее время хелаторы DOTA и DTPA имеют ряд недостатков. Комплексы DOTA стабильны *in vitro* и *in vivo*, но из-за своей инертности к комплексообразованию при комнатной температуре DOTA не может быть использован со многими биологическими объектами, включая большие белковые молекулы, антитела и их фрагменты. DTPA мгновенно связывает катионы при комнатной температуре, однако образующиеся комплексы неустойчивы, что приводит к накоплению радионуклида в организме [1]. Таким образом, разработка хелаторов с оптимальными свойствами является крайне актуальной задачей. В связи с этим, целью данной работы является синтез и исследование лигандов на основе азакраун-эфиров, содержащих структурно жесткий ароматический фрагмент, который ограничивает стерическую подвижность макроцикла, способствуя быстрому связыванию катиона металла, и дополнительные координирующие группы, увеличивающие устойчивость образующихся комплексов.

В ходе работы синтезированы и охарактеризованы 15- и 18-членные бензоазакраун-эфиры, содержащие дополнительно введенные карбоксильные группы (Схема 1):

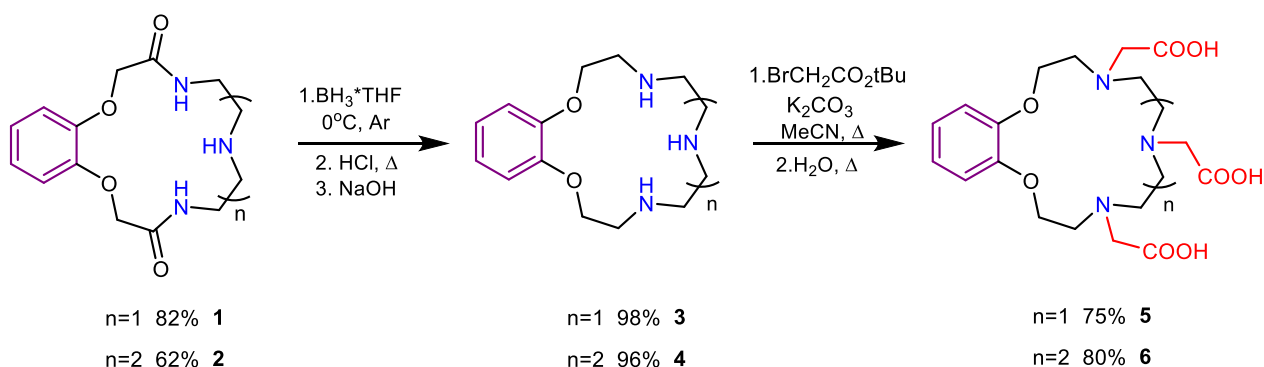


Схема 1

В результате исследования комплексообразования синтезированных соединений с катионами Cu^{2+} , Pb^{2+} , Sc^{3+} , Y^{3+} и Bi^{3+} методом потенциометрического титрования были получены следующие константы устойчивости комплексов (Таблица 1):

Лиганд	lgK				
	Cu^{2+}	Pb^{2+}	Sc^{3+}	Y^{3+}	Bi^{3+}
5	18,4	14,0	14,2	11,4	26,9
6	23,9	22,3	21,17	17,4	32,5

Таблица 1

Выявлено, что наиболее прочные комплексы образуют лиганды **5** и **6** с Bi^{3+} . Для них была проведена серия исследований для определения возможности применения как компонентов радиофармпрепаратов $^{213,212}\text{Bi}$. Установлено, что в обоих случаях 96–99% катиона связывается менее чем за минуту при комнатной температуре, что свидетельствует о высокой скорости комплексообразования.

В исследованиях меченых соединений *in vitro* установлено, что радионуклид практически не высвобождается в присутствии избытка конкурирующих анионов, а также не происходит перехелатирование $^{207}\text{Bi}^{3+}$ сывороточными белками из комплексов **5**· Bi^{3+} и **6**· Bi^{3+} . Показано, что в условиях *in vivo* комплекс **6**· Bi^{3+} является наиболее стабильным, демонстрирует эффективное выведение и отсутствие диссоциации комплекса.

Таким образом, новый бензоазакраун-эфир **6** является идеальным хелатором для Bi^{3+} . Возможность функционализации бензольного ядра для связывания с биомолекулами делает лиганд перспективным для применения в качестве компонента терапевтических радиофармпрепаратов, содержащих короткоживущие изотопы висмута.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-10035).

Список литературы

1. E. V. Matazova, B. V. Egorova, E. A. Konopkina et al., *Med. Chem. Commun.*, **2019**, *10*, 1641-1645.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМЕНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

П. С. Перевозчикова^{1,2}, П. А. Никитина^{1,2}, Н. Э. Шепель¹, О. А. Федорова^{1,2}

¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН

²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

E-mail: polina-krasnooperova@mail.ru

В данной работе были синтезированы два производных хромена, отличающихся друг от друга длиной оксиалкильного заместителя, а также их конъюгаты со стироловым красителем. При изучении кинетики обесцвечивания полученных соединений было обнаружено, что они обладают достаточно устойчивой к закрытию открытой формой, что позволяет использовать их в качестве потенциальных лигандов для молекулы ДНК.

Ключевые слова: фотохромные соединения; хромен; кинетические характеристики.

В настоящее время актуальным является изучение взаимодействия ДНК органическими молекулами, которые способны интеркалировать между двумя комплементарными парами оснований, тем самым вызывая изменение ее функций. Этот процесс имеет большое значение для получения новых лекарственных препаратов в отношении различных заболеваний, в том числе онкологических. При разработке селективных лекарственных средств, используемых при химиотерапии, в числе прочих могут применяться фотоактивные производные хромена [1]. В связи с этим целью настоящего исследования является синтез потенциальных лигандов для ДНК, объединяющих в своем составе фотохромный фрагмент хромена и положительно заряженный фрагмент стирилового красителя. Краситель имеет сродство к связыванию с молекулой ДНК, что будет способствовать координации лиганда. Хромен в закрытой форме благодаря структурным особенностям не взаимодействует с ДНК, однако при облучении происходит фотохромный переход в открытые плоские сопряженные мероцианиновые формы (схема 1), что будет оказывать влияние на комплекс лиганд-ДНК [2].

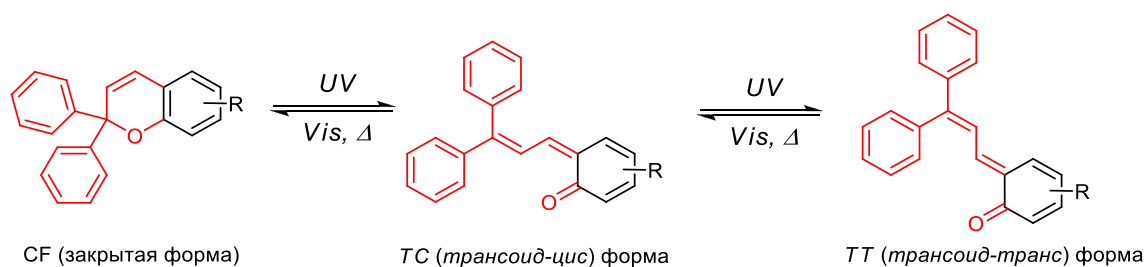


Схема 1. Фотохромный переход производных хромена.

В качестве целевых продуктов были выбраны производные хромена **1a,b**. Введение электронодонорных заместителей в положения 6 и 7 бензопиранового фрагмента приводит к батохромному смещению полосы поглощения относительно незамещенного хромена, что обеспечит большой цветовой контраст между закрытой и открытой формами [3]. Наличие атома брома в оксиалкильном заместителе позволяет далее синтезировать конъюгаты **2a,b** производных хромена со стироловым красителем **3**, обладающим сродством к ДНК. Длина этого спейсера может оказывать влияние на одновременное связывание обоих фрагментов конъюгата с молекулой ДНК (схема 2).

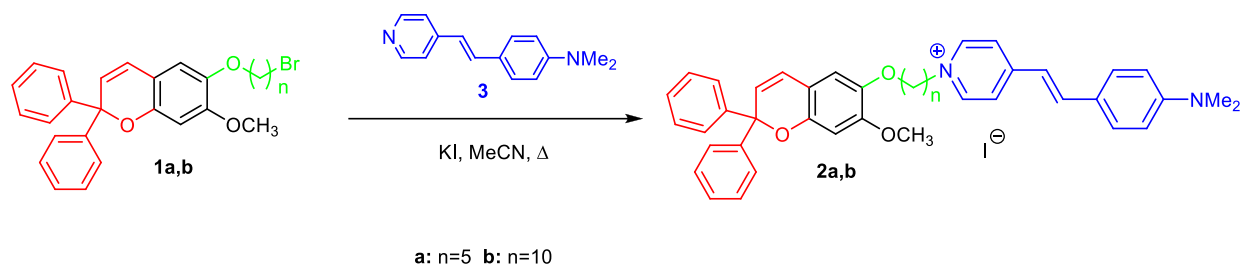


Схема 2. Синтез конъюгатов **2a,b** из производных хромена **1a,b**.

Исходным веществом для осуществления синтеза производных хромена **1a,b** был выбран ванилин **4**. На первой стадии его подвергали О-алкилированию при длительном кипячении с двукратным избытком соответствующего дибромпроизводного в присутствии карбоната калия и йодида калия в ацетонитриле [4]. Следующей стадией было окисление по Байеру-Виллигеру. Взаимодействие производных **5a,b** с *m*-хлорнадбензойной кислотой в дихлорметане в атмосфере аргона осуществлялось по методике, аналогичной описанной в литературе [5]. Гидролиз сложных эфиров **6a,b** проводили нагреванием в 7% соляной кислоте. Далее полученные фенолы **7a,b** подвергали взаимодействию с 1,1-дифенилпроп-2-ин-1-олом, в результате чего были получены целевые производные хромена **1a,b** (схема 3).

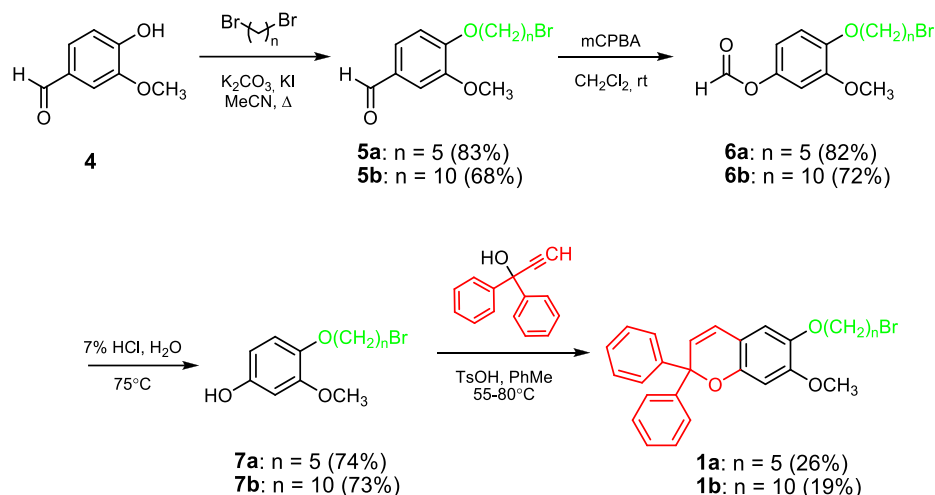


Схема 3. Синтез производных хромена **1a,b**.

За процессом фототрансформации можно наблюдать спомощью абсорбционной спектроскопии. Открытые формы хромена характеризуются появлением полос поглощения в видимой области спектра, которые постепенно исчезают после прекращения облучения. Так, при облучении раствора хромена **1b** в спектре наблюдался рост двух полос с $\lambda_{\text{max}} = 380$ и 470 нм (рис. 1, а). Что касается конъюгатов **2a,b**, изменения в их спектрах поглощения до и после облучения мало различаются, так как открытые формы хромена совпадают по области поглощения со спектром поглощения стирилового красителя. Тем не менее, можно заметить рост оптической плотности в тех областях, которые соответствуют поглощению открытых форм хромена (рис. 1, б).

Процесс термической релаксации был изучен для каждого из соединений **1a,b** и **2a,b**. Устойчивость фотоиндуцированных форм определяется через кинетические характеристики этого процесса: время половинного обесцвечивания и константу скорости обратной реакции. Полученные данные представлены в таблице 1.

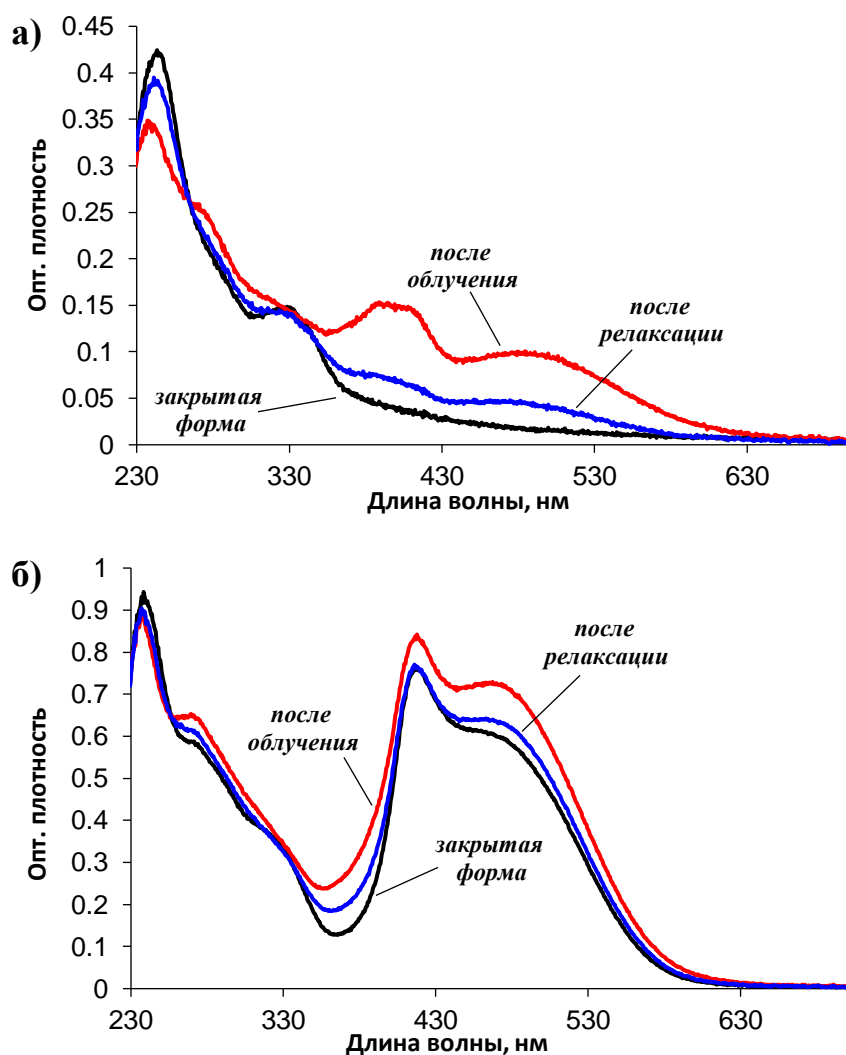


Рис. 1. Изменения в спектре поглощения раствора а) хромена **1b** (2×10^{-5} M, BPE) и б) конъюгата **2b** (4×10^{-5} M, H₂O) после облучения фотовспышкой (красный) и последующей термической релаксации (синий) при T=298 K.

Таблица 1. Кинетические характеристики термической релаксации производных хромена **1a,b** и их конъюгатов **2a,b** при T=298 K.

Соединение	$TC \rightarrow CF$		$TT \rightarrow TC$	
	k_{TC}, c^{-1}	$\tau_{TC}^{1/2}$	k_{TT}, c^{-1}	$\tau_{TT}^{1/2}$
1a	$2,41 \cdot 10^{-3}$	288 с	$3,81 \cdot 10^{-5}$	303 мин
1b	$1,29 \cdot 10^{-3}$	537с	$2,24 \cdot 10^{-5}$	515мин
2a	$5,12 \cdot 10^{-3}$	135с	$2,03 \cdot 10^{-5}$	568мин
2b	$8,56 \cdot 10^{-4}$	910с	$1,16 \cdot 10^{-5}$	997мин

Как видно из полученных данных, более длинный алкильный заместитель, по-видимому, приводит к стабилизации обеих открытых форм как хроменов, так и конъюгатов, о чем свидетельствуют уменьшение констант скоростей обратных реакций и увеличение времени половинного обесцвечивания при переходе от n=5 к n=10. В свою очередь ТС-форма конъюгата **2a** оказалась менее устойчивой по сравнению с ТС-формой хромена **1a**, а конъюгат **2b**, наоборот, демонстрирует большую устойчивость относительно хромена **1b**.

Таким образом, в данной работе был выполнен синтез производных хрома с различной длиной оксиалкильного заместителя, а также их конъюгатов со стироловым красителем. Кроме того, были изучены фотохромные свойства полученных производных. Рассчитанные по экспериментальным данным кинетические характеристики показывают, что соединения обладают достаточно устойчивой к закрытию открытой формой и могут использоваться для дальнейшего изучения их взаимодействия с молекулой ДНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-73-20187. Подтверждение структуры полученных соединений проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИХЭОС РАН.

Список литературы

1. S. V. Paramonov, V. Lokshin, H. Ihmelsc, O. A. Fedorova, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2011**, 10, 1279.
2. S. V. Paramonov, V. Lokshin, O. A. Fedorova, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, **2011**, 12, 209.
3. E. A. Shilova, G. Pèpe, A. Samat, C. Moustrou, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9977.
4. T. Malig, Z. Xiao, S. R. W. Chen, T. G. Back, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 149.
5. N. Senthilkumar, Y. S. Somannavar, S. B. Reddy, B. K. Sinha, G. K. A. S. S. Narayan, R. Dandala, K. Mukkanti, *Synth. Comm.*, **2011**, 41, 268.

ОКИСЛЕНИЕ ДИФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА В ПРИСУТСТВИИ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ И ПЛАТИНЫ

А.С. Попова^{1,2}, С.С. Шаповалов², И.А. Якушев²

¹ – Российский университет дружбы народов;

² – Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова

popova-ansr@rudn.ru

Аннотация работы: проведено окисление дифенилацетилена в присутствии ряда комплексов палладия и платины $M_1M_2(OOCR)_4$ и $M_1M_2(OOCR)_4L$, где $M_1 = Pd, Pt$; $M_2 = Fe, Ni, Mn, Cu, In, Co, Zn, Er, Ho$, $R = Me, CF_3$, $L = OOCMe, OOCF_3$ в ДМСО с образованием 1,2-дифенилдикетона. Наибольший выход продукта получен при использовании $Pt_2Fe_2O(OOCMe)_8$ и смесь $PdCl_2$ с $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1:1).

Ключевые слова: окисление, дифенилацетилен, палладий, платина

Производные бензила, известные как диарил-1,2-дикетоны, являются важными составляющими биологически активных соединений и природных продуктов, они широко используются для синтеза фармацевтических агентов и других полезных органических материалов, особенно гетероциклических соединений [1]. Наиболее простым и предпочтительным методом получения таких соединений является окисление 1,2-диалкиларинов. Однако этот метод имеет ряд недостатков: жесткие условия и длительное время реакции, низкие выходы, большинство окислителей применимы только для самого распространенного дифенилацетилена [2].

Соединения палладия(II) оказались эффективными катализаторами окисления дифенилацетилена в присутствии различных окислителей и добавок [3]. Известно, что ацетат палладия $Pd(OOCMe)_2$ в присутствии кислот Льюиса в ДМСО катализирует данную реакцию с образованием 1,2-дифенилдикетона (бензила) [4]. В связи с этим представляло интерес изучить влияние гетерометаллических комплексов палладия и платины на окисление дифенилацетилена.

Нами было показано, что растворенный в ДМСО дифенилацетиленокисляется с образованием бензилав присутствии гетеробиметаллических комплексов палладия и платины ($M_1M_2(OOCR)_4$ и $M_1M_2(OOCR)_4L$, где $M_1 = Pd, Pt$; $M_2 = Fe, Ni, Mn, Cu, In, Co, Zn, Er, Ho$, $R = Me, CF_3$, $L = OOCMe, OOCF_3$, концентрация – 10 мол. %) при температуре 95 °С с выходами 2-40%. Наибольшей каталитической активностью обладают ацетатная платиновая соль $Pt(OOCMe)_{2.5}$ (50 %) и комплекс платины с железом $Pt_2Fe_2O(OOCMe)_8$ (67 %). В ряде случаев происходит образование 2,3-дифенил-1-инденона в качестве побочного продукта.

Окисление дифенилацетилена в присутствии хлорида и ацетата палладия(II) с добавкой $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ протекает с существенно более высокими выходами (до 80 %). Стоит отметить, что замена растворителя на ДМФА или уксусную кислоту приводит к образованию побочных продуктов и низкому выходу целевого продукта.

Таким образом, в результате окисления дифенилацетилена в присутствии ряда комплексов палладия и платины в ДМСО происходит образование 1,2-дифенилдикетона. Наиболее эффективными катализаторами оказались $Pt_2Fe_2O(OOCMe)_8$ и смесь $PdCl_2$ с $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (1:1).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-73-10206).

Список литературы

1. S. K. Singh, V. Saibaba, V. Ravikumar, S. V. Rudrawar, P. Daga, C. S. Rao, V. Akhila, P. Hegde, Y. K. Rao, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 1881.
2. L.-Z. Yuan, A. Hamze, M. Alami, O. Provot, *Synthesis*, **2017**, 49 (03), 504.
3. J. Muzart, *J. Mol. Cat. A Chem.*, **2011**, 338, 7.
4. J.-W. Xue, M. Zeng, X. Hou, Z. Chen, G. Yin, *Asian J. Org. Chem.*, **2018**, 7, 212.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРИАРИЛСУРЬМЫ С ДИГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫМИ КИСЛОТАМИ. СТРОЕНИЕ И ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ю.О. Пупкова¹, В.В. Шарутин¹, О.К. Шарутина¹

¹Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)

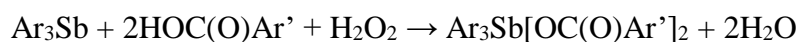
e-mail: ulchik_7757@mail.ru

Взаимодействием триарилсурьмы с 2,3- и 2,6-дигидроксибензойными кислотами синтезированы дикарбоксилаты и биядерный карбоксилат триарилсурьмы, в реакции принимает участие только карбоксильная группа. Реакция между трифенилсурьмой и 3,4-дигидроксибензойной кислотой протекает с участием только гидроксильных групп с образованием тетраядерного макроцикла. Особенности строения продуктов реакций установлены методом рентгеноструктурного анализа. Исследована фотокалалитическая активность синтезированных соединений при разложении красителя метиленового синего.

Ключевые слова: триарилсурьма; дигидроксибензойные кислоты; окислительное присоединение; фотокалалитическая активность.

Реакции окислительного присоединения широко используются для получения соединений состава Ar_3SbX_2 и других, где X – остаток карбоновой кислоты. Однако, данные реакции недостаточно исследованы для полифункциональных карбоновых кислот, особенностью которых является возможность получения продуктов различного строения в зависимости от подвижности атомов водорода в кислоте. Одним из примеров полифункциональных соединений могут служить дигидроксибензойные кислоты, реакции окислительного присоединения с которыми ранее в литературе не описаны.

Нами изучены реакции триарилсурьмы с 2,3- и 2,6-дигидроксибензойными кислотами в присутствии пероксида водорода и установлено, что они протекают с участием только карбоксильной группы без участия гидроксильной вне зависимости от мольного соотношения реагентов с образованием дикарбоксилатов триарилсурьмы (схема 1), температуры плавления и выходы которых приведены в таблице 1 [1].



Ar = Ph (1, 3), p-Tol (2, 4), m-Tol (5);

Ar' = C₆H₃(OH)_{2-2,6} (1, 2, 5); Ar' = C₆H₃(OH)_{2-2,3} (3, 4)

Схема 1

Таблица 1. Температуры плавления и выходы соединений 1–5

№ соединения	Температура плавления, °С	Выход, %
1	201	77
2	178	71
3	174	69
4	143	63
5	181	81

На рис. 1 приведены типичные структуры **2** и **3**. Атомы сурьмы в полученных соединениях имеют мало искаженную тригонально-бипирамидальную координацию

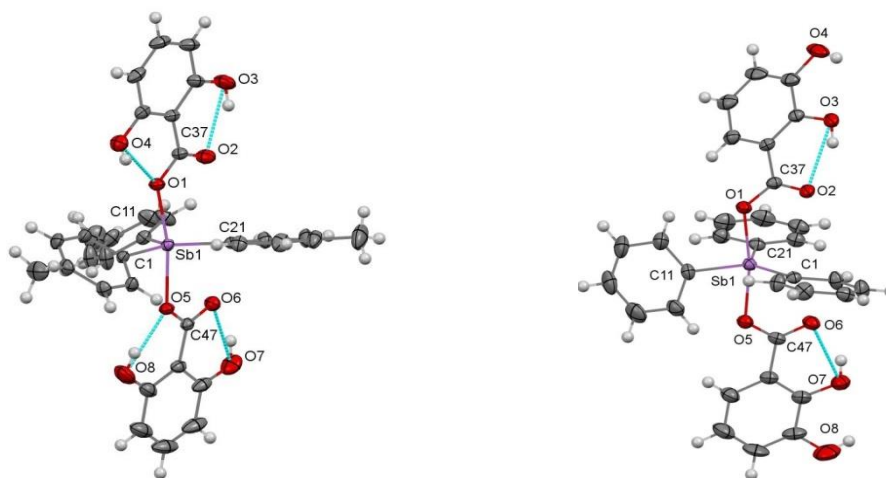


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений **2** и **3**

При взаимодействии *трис*(5-бром-2-метоксифенил)сурьмы с 2,6-дигидроксibenзойной кислотой вместо ожидаемого дикарбоксилата триарилсурьмы было получено биядерное сурьмаорганическое соединение **6** с мостиковым атомом кислорода (схема 2):

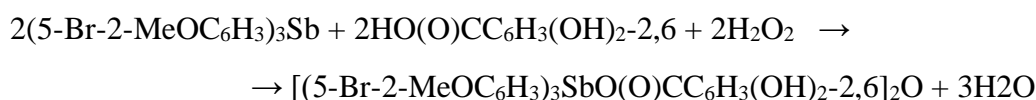


Схема 2

Возможная причина образования продукта иного строения – стерические затруднения, создаваемые заместителями в арильных радикалах. Атомы сурьмы в соединении **6** имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомами кислорода в аксиальных позициях (рисунок 2).

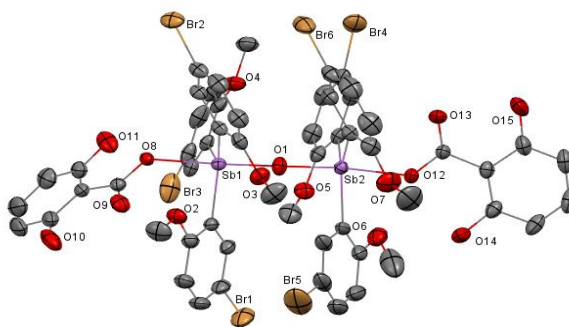


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **6**

3,4-Дигидроксibenзойная кислота в реакции с трифенилсурьмой в присутствии пероксида водорода независимо от мольного соотношения (1:1:1 или 1:2:1) в растворе диэтилового эфира реагирует с участием только гидроксильных групп с образованием тетраядерного макроцикла **7** (схема 3) [2]:

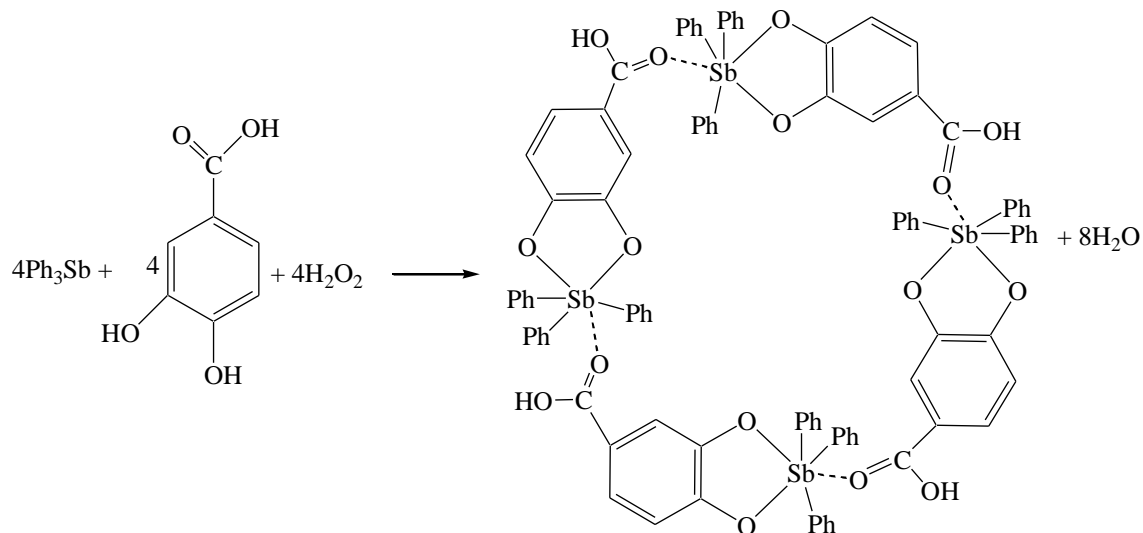


Схема 3

Атомы сурьмы имеют искаженную октаэдрическую координацию (рис. 3).

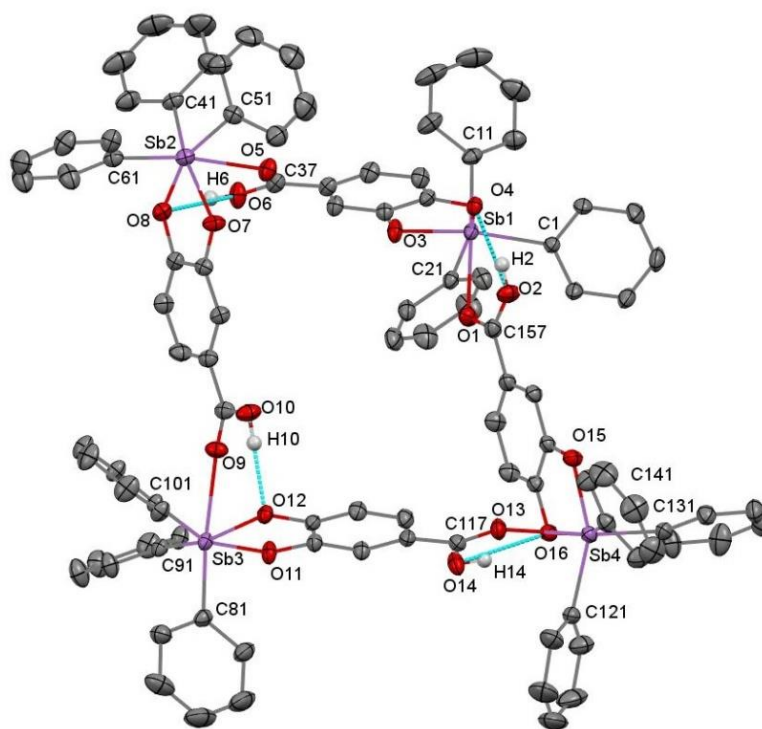


Рис. 3. Молекулярная структура соединения 7

В продолжение исследований фотокаталитических свойств арильных производных сурьмы(V) была оценена активность соединений 1–5, 7 при фотодеструкции красителя метиленового синего (МС). Актуальность исследования фотокаталитической активности различных соединений и материалов заключается в необходимости решения проблемы загрязнения окружающей среды, вызванной трудноразлагаемыми органическими соединениями.

На рисунке 3 приведены примеры графиков зависимости концентрации МС от времени для трех циклов использования в присутствии некоторых соединений.

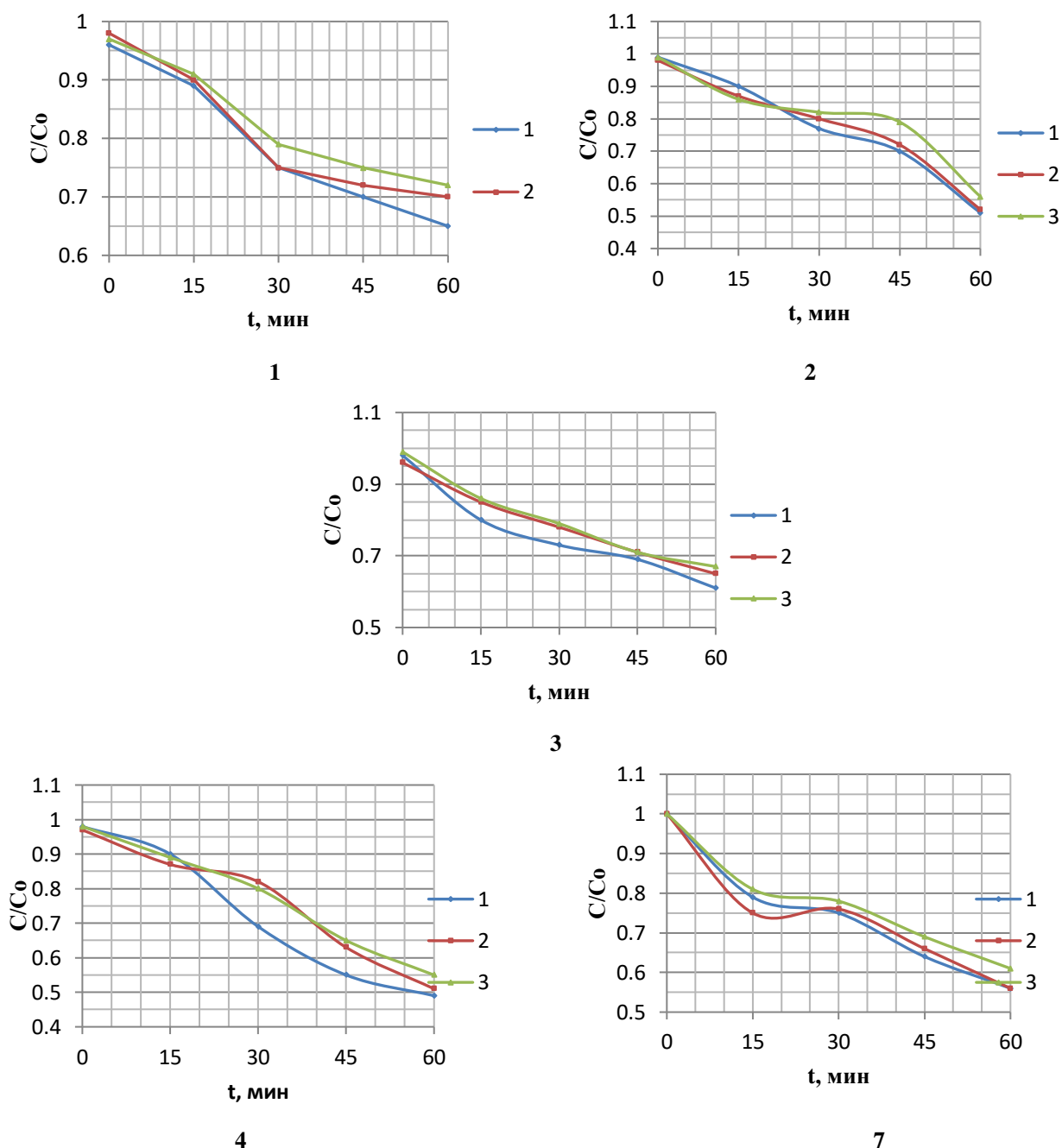


Рисунок 3 – Изменение приведенной концентрации (c/c_0) при УФ-облучении (t , мин) растворов красителей МС в присутствии **1–4, 7** (c – концентрация красителя мг/л, c_0 – начальная концентрация 5 мг/л, t – время, мин, 1, 2, 3 – номера циклов)

Разложение МС за один час составило 25 % (**1**), 43 % (**2**), 32 % (**3**), 43 % (**4**), 38 % (**7**). Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что соединения **1–4** и **7** проявляют фотокаталитическую активность и сохраняют её на протяжении трех циклов, при этом разложение МС оказалось эффективнее в присутствии соединений **2** и **4**.

Установлено, что продуктами реакции триарилсурьмы с 2,6- и 2,3-дигидроксibenзойными кислотами в присутствии окислителя в зависимости от строения арильного радикала при атоме сурьмы являются дикарбоксилаты триарилсурьмы или биядерные карбоксилаты триарилсурьмы с мостиковым атомом кислорода, 3,4-

Дигидроксibenзойная кислота реагирует с трифенилсурьмой как замещенный пирокатехин, продукт реакции тетрамеризуется за счет межмолекулярных связей $Sb \cdots O=C$. Продукты реакций окислительного присоединения триарилсурьмы с дигидроксibenзойными кислотами проявляют фотокаталитическую активность при разложении красителя метиленового синего.

Список литературы

1. В.В. Шарутин, О.К. Шарутина, Ю.О. Губанова, А.С. Фоминых *Журн. общ. химии.*, **2020**, 90(1), 136.
2. V.V. Sharutin, O.K. Sharutina, Y.O. Gubanova, A.S. Fominykh, O.S. Eltsov *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30(6), 97.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *INVITRO* НАНОЧАСТИЦ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ D,L-ЛАКТИДА И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НА ИХ ОСНОВЕ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВОГО ПРЕПАРАТА ДОЦЕТАКСЕЛА

Е. В. Разуваева¹, Ю. А. Кадина¹, Н.Г. Седуш¹, Т. Д. Пацаев¹, С. В. Алешин¹, А. А. Назаров², С. Н. Чвалун^{1,3}

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет

³Институт синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова Российской академии наук

E-mail: razuvaeva.kate@gmail.com

В работе исследованы физико-химические свойства наночастиц на основе биосовместимых и биоразлагаемых П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃ (x = 45 – 1300) сополимеров, полученных эмульсионным методом «масло-в-воде». Установлено, как длина гидрофобного П(D,L)ЛА блока в составе блок-сополимеров влияет на эффективность инкапсулирования противоракового препарата доцетаксела в П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃, частицы, его цитотоксическую активность и скорость высвобождения.

Ключевые слова: амфифильные блок-сополимеры; поли(лактид); поли(этиленгликоль); наночастицы; системы доставки лекарств.

В настоящее время одной из актуальных задач в биомедицинской области является разработка систем адресной доставки различных лекарственных препаратов, в том числе противораковых. Противораковые препараты, как правило, представляют собой нерастворимые или малорастворимые в воде низкомолекулярные вещества. Не избирательность действия и низкая биодоступность противораковых агентов приводит к высокой системной токсичности, а также нежелательным побочным эффектам во время противораковой терапии. Инкапсулирование противораковых препаратов в наноразмерные носители позволяет улучшить их фармакологические свойства (растворимость, стабильность в физиологической среде и т.д.), увеличить время циркуляции в кровотоке, а также обеспечить адресную доставку по механизму пассивного или активного нацеливания в пораженные ткани и органы [1]. В качестве потенциальных носителей противораковых агентов исследуют липосомы, неорганические частицы, полимерные частицы, дендримеры, углеродные нанотрубки и др. Особый интерес представляют блок-сополимерные наночастицы типа «ядро-корона» на основе биосовместимых и биоразлагаемых блок-сополимеров, состоящих из поли(лактида) (ПЛА) или поли(ε-капролактона) (ПКЛ) или поли(лактида-со-гликолида) (ПЛГА) в качестве гидрофобного блока и поли(этиленгликоля) (ПЭГ) в качестве гидрофильного блока [2]. Гидрофобное ядро такой частицы выступает в качестве резервуара для инкапсулированного вещества, тогда как гидрофильная корона обеспечивает стабилизацию частицы в водной среде [3].

В данной работе в качестве объектов исследования были выбраны линейные амфифильные блок-сополимеры поли(D,L-лактид)-б-поли(этиленгликоль) (П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃) различного молекулярного состава: степень полимеризации гидрофобного П(D,L)ЛА блока x варьировалась от 45 до 1300 мономерных звеньев. Синтез П(D,L)ЛА_x-б-

ПЭГ₁₁₃сополимеров осуществляли путём полимеризации с раскрытием цикла D,L-лактида в присутствии макроинициатора метилового эфира поли(этиленгликоля) мПЭГ₁₁₃ и катализатора 2-этилгексаноата олова (II) (SnOct₂). Состав синтезированных блок-сополимеров подтверждали методом ¹H ядерно-магнитного резонанса. Для приготовления блок-сополимерных наночастиц использовали метод первичной эмульсии «масло-в-воде», в результате которого были получены водные суспензии П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃ частиц, стабилизированных поли(виниловым) спиртом (ПВС) (средневесовая масса ПВС $M_w = 30-70$ кДа). Схема получения наночастиц представлена на рисунке 1.

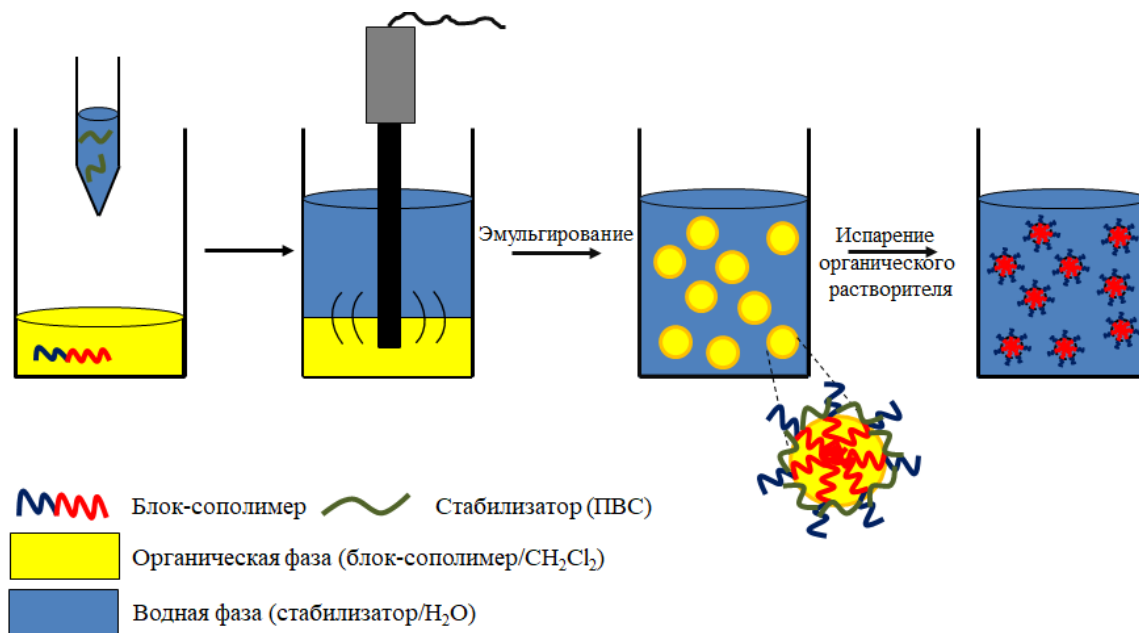


Рисунок 1. Схема получения П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃наночастиц.

Полученные П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃частицы исследовали методами динамического рассеяния света (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Методом ПЭМ было установлено, что при данных условиях получения морфология П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃ наночастиц не зависит от длины гидрофобного П(D,L)ЛА блока: все частицы обладают сферической формой (Рисунок 2). Согласно данным ДРС, частицы на основе блок-сополимеров с длинным П(D,L)ЛА блоком (П(D,L)ЛА₆₇₀-б-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА₁₃₀₀-б-ПЭГ₁₁₃) характеризуются достаточно низким индексом полидисперсности по размерам ($PDI < 0,2$). Величина гидродинамического диаметра (D_h)₀ П(D,L)ЛА₆₇₀-б-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА₁₃₀₀-б-ПЭГ₁₁₃ частиц составила 160 ± 2 и 212 ± 2 нм, соответственно. Величина D_h оставалась неизменной в широком диапазоне концентраций (от 3 до 0,003 г/л), что говорит о высокой термодинамической стабильности полученных частиц. Кроме того, П(D,L)ЛА₆₇₀-б-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА₁₃₀₀-б-ПЭГ₁₁₃ частицы показали и высокую кинетическую стабильность: размер частиц оставался неизменным в течение 30 дней с момента получения водных суспензий (измерения проводили при 23°C и 37°C). В водных же суспензиях на основе блок-сополимеров с относительно коротким П(D,L)ЛА блоком (П(D,L)ЛА₄₅-б-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА₁₈₀-б-ПЭГ₁₁₃) методом ДРС было обнаружено сосуществование фракций частиц малого ($R_h < 50$ нм) и большого ($R_h > 150$ нм) размеров, что затрудняет их использование в качестве средств доставки лекарственных препаратов. Дзета-потенциал П(D,L)ЛА_x-б-ПЭГ₁₁₃ наночастиц оказался отрицательным, его величина варьировалась в диапазоне от -10 до -20 мВ.

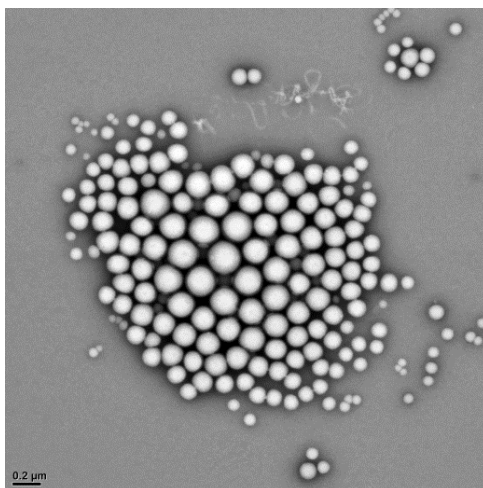


Рисунок 2. Репрезентативное ПЭМ-изображение П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃наночастиц ($c = 0,5$ г/л). Величина масштабного отрезка составляет 200 нм.

На основании полученных данных в качестве потенциальных носителей для противоракового препарата доцетаксела были выбраны наночастицы на основе П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ сополимеров с длинным П(D,L)ЛА блоком. Инкапсулирование доцетаксела в ядро частиц не приводило к изменению их размера и морфологии. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) было установлено, что содержание доцетаксела в П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частицах составило $0,57 \pm 0,08$ и $1,26 \pm 0,01$ % соответственно (при исходной загрузке 5 вес.% по массе блок-сополимера), тогда как эффективность инкапсулирования – $11,9 \pm 1,8$ и $26,5 \pm 0,1$ %. Антипролиферативное действие доцетаксела, загруженного в П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частицы, исследовали на линиях клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF7, карциномы толстой кишки человека HCT116, аденокарциномы легкого человека A549 и фибробластов легкого человека WI38. Было обнаружено, что цитотоксическое действие доцетаксела, загруженного в П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ частицы, на всех клеточных линиях сопоставимо с цитотоксическим действием чистого препарата. Например, на линии клеток MCF7 величина IC_{50} для чистого доцетаксела и его наносомальной формы на основе П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ частиц составила $3,6 \pm 1,0$ и $4,6 \pm 0,1$ нМ, соответственно. Цитотоксическая активность доцетаксела, загруженного в П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частицы, напротив, оказалась ниже цитотоксической активности чистого препарата: на линии клеток MCF7 величина IC_{50} для наносомальной формы доцетаксела на основе П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ составила $12,2 \pm 0,3$ нМ. Наблюдаемое различие в цитотоксической активности препарата, загруженного в П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частицы, по-видимому, связано с особенностями высвобождения лекарственного агента. Согласно данным ВЭЖХ, скорость высвобождения доцетаксела из П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ частиц в несколько раз выше скорости высвобождения из П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частиц.

Отметим, что предпочтительной формой хранения препарата, инкапсулированного в полимерные наночастицы, является лиофилизат. При поиске оптимальных условий лиофилизации к П(D,L)ЛА_{670-б}-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА_{1300-б}-ПЭГ₁₁₃ частицам, нагруженным доцетакселом, добавляли различные типы криопротекторов, а именно D(-)-маннитол, ПВС молекулярной массой 30-70 кДа и ПЭГ различной молекулярной массы (2, 5 и 10 кДа). Для

исследуемых блок-сополимерных наночастиц наиболее эффективными микропротекторами оказались ПВС ($c = 12,5$ г/л) и ПЭГ с молекулярной массой 2 кДа ($c = 25$ г/л).

Таким образом, показана эффективность использования метода первичной эмульсии «масло-в-воде» для получения наночастиц на основе П(D,L)ЛА_x-*b*-ПЭГ₁₁₃ сополимеров с длинным гидрофобным П(D,L)ЛА блоком (670, 1300 мономерных звеньев). Получены высокостабильные П(D,L)ЛА₆₇₀-*b*-ПЭГ₁₁₃ и П(D,L)ЛА₁₃₀₀-*b*-ПЭГ₁₁₃ наночастицы, способные инкапсулировать нерастворимый в воде противораковый препарат доцетаксел, размер которых может обеспечить их пассивное нацеливание и адресную доставку загруженного препарата. Установлено, что рост степени полимеризации гидрофобного П(D,L)ЛА блока приводит к увеличению содержания доцетаксела в наночастицах и эффективности его инкапсулирования. Показано, что цитотоксический эффект наносомальной формы препарата, а также скорость высвобождения препарата зависят от состава исходного блок-сополимера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 18-73-10079).

Список литературы

1. T. S. Grandhi, K. Rege, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **2014**, 811, 157.
2. G. Riess, *Prog. Polym. Sci.*, **2003**, 28, 1107.
3. H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, K. Kataoka, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 6844.

ОДНОРЕАКТОРНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Г.Н. Сахабутдинова

Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

E-mail: gulya06111992@mail.ru

Разработаны селективные одnoreакторные методы синтеза гетероциклов со сложноэфирными заместителями на основе межмолекулярной реакции циклических ацеталей и этил-2-диазо-3-оксобутаноата в присутствии металлокомплексного катализатора на основе меди. Впервые получены полифункциональные бензофураны и 1,4-бензодиоксин-2-карбоксилаты на основе замещенных фенолов и 4-трет-бутилпирокатехина.

Ключевые слова: металлокомплексный катализатор; этил-2-диазо-3-оксобутаноат; макроциклы; циклические ацетали; бензофураны.

Введение

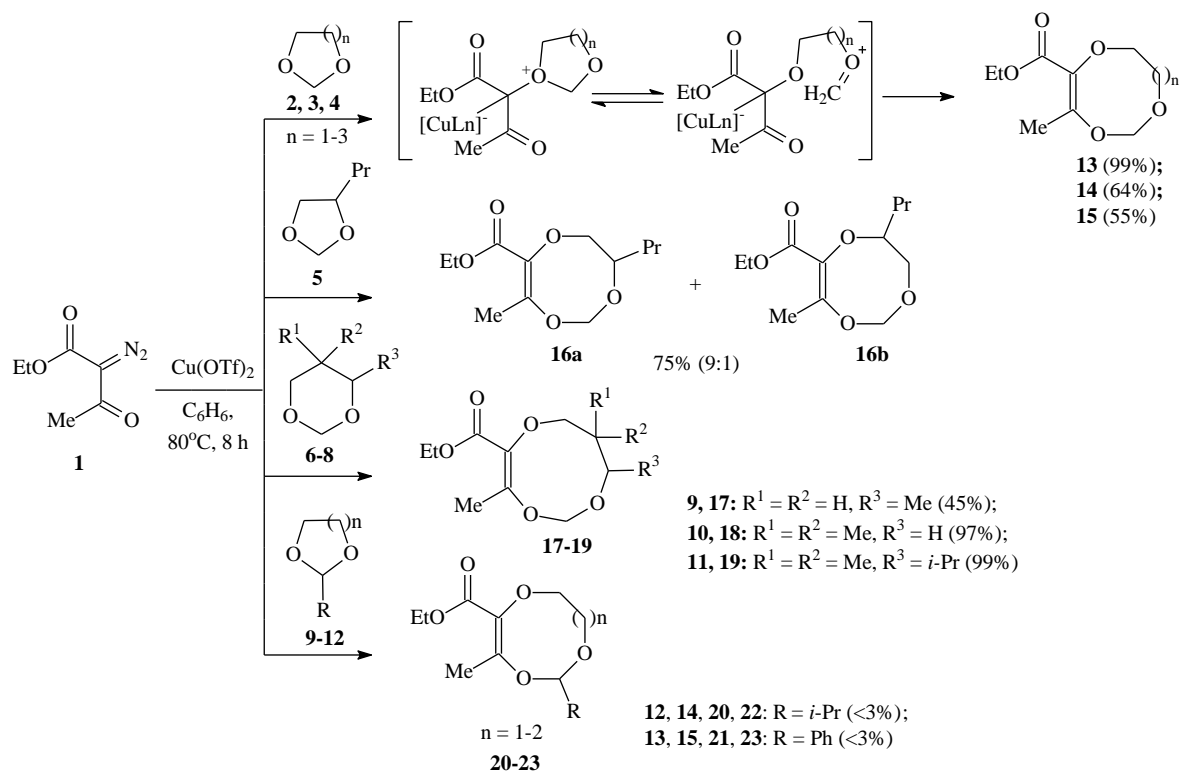
Полифункциональные гетероциклы, в частности, циклические эфиры, бензофураны и 1,4-бензодиоксины обладают рядом ценных свойств и широко используются в тонком органическом синтезе и медицинской химии [1–6].

Мы использовали реакции внедрения алкоксикарбонилкарбенов по С-О связям циклических ацеталей и О-Н связям фенолов для конструирования полифункциональных гетероциклов с различными заместителями в боковой цепи. Алкоксикарбонилкарбены, способные реагировать по механизму [3+2]-присоединения, мы генерировали каталитическим разложением этил-2-диазо-3-оксобутаноата по методике [7].

Результаты работы и обсуждение

Каталитическим взаимодействием этил-2-диазо-3-оксобутаноата **1** с 1,3-диоксациклоалканами **2–4** нами впервые получены (схема 1) соответствующие 8-, 9- и 10-членные замещенные гетероциклы **13–15** [8]. Реакция протекает с образованием промежуточного *O*-илида, трансформация которого по механизму [3+2]-присоединения (перегруппировка Стивенса) приводит к целевым полифункциональным макроциклам **5–7** с высокими выходами. Установлено, что на протекание реакции существенное влияние оказывает строение исходных гетероциклов. В гетероциклах **5–8** алкильные заместители в 4-м и 5-м положениях облегчают внедрение алкоксикарбонилкарбенов, и соответствующие макроциклы **16a,b, 17–19** образуются с количественными выходами (схема 1). В отличие от формалей **5–8** циклические ацетали **9–12** в изученных условиях инертны (выход макроциклов **20–23** не превышает 3%).

Схема 1



В реакции диазокетоксиэфира **1** с 1,3-диоксоланом **2** максимальную активность проявил металлокомплекс $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (таблица 1). Применение ионных жидкостей в качестве добавок к катализатору оказалось неэффективным.

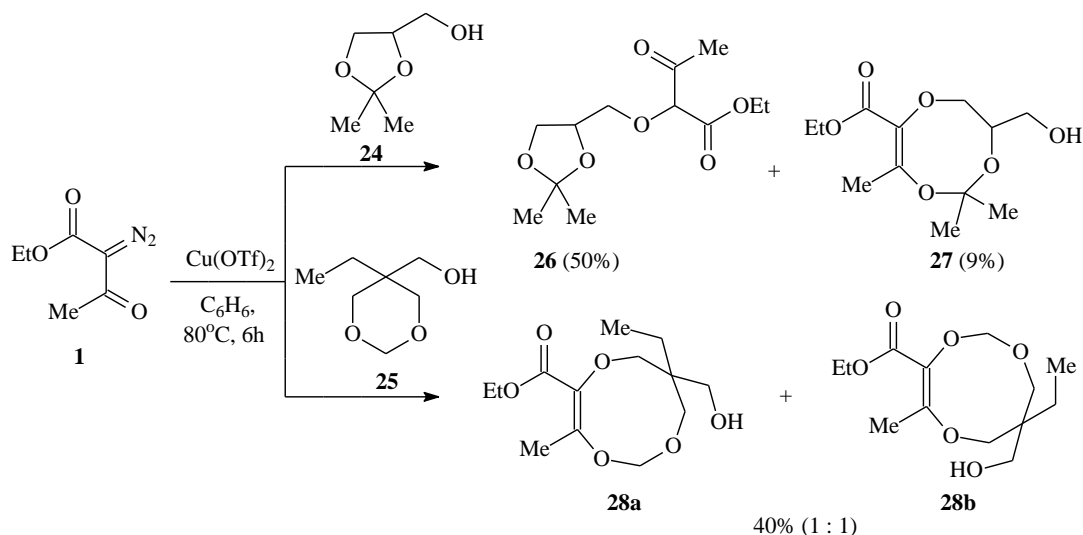
Таблица 1. Взаимодействие диазокетоксиэфира **1** с 1,3-диоксоланом **2** в присутствии различных катализаторов

Катализатор	Выход продукта 13 , %
$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	99
$[\text{Cu}(\text{OTf})_2]_2 \times \text{C}_6\text{H}_6$	3–4
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	–
$\text{Cu}(\text{acac})_2$	4–5
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{Cl}^-$	–
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{BF}_4^-$	–
$\text{Cu}(\text{OTf})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{PF}_6^-$	3–4
$\text{Cu}(\text{acac})_2 \times [\text{bmim}]^+\text{BF}_4^-$	–

Была изучена реакция диазокетоксиэфира **1** с циклическими спиртами **24**, **25** в присутствии металлокомплексного катализатора – $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Установлено (схема 2), что взаимодействие диазокетоксиэфира **1** со спиртом **24** протекает не только по связи О-Н с образованием оксобутаноата **26** с выходом 50%, но и по связи С-О с образованием гетероцикла **27** (9%). Анализ спектров ЯМР ^1H и ^{13}C позволил идентифицировать эфир **26** как смесь двух диастереомеров в соотношении 1:1, о чем свидетельствует удвоенный набор сигналов протонов и атомов углерода в соответствующих спектрах ЯМР [9].

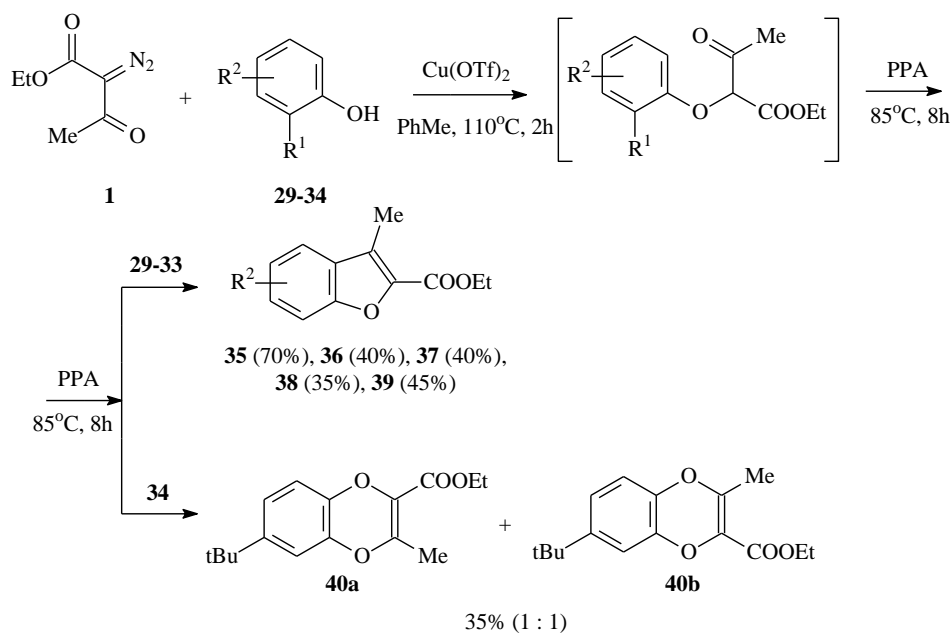
Схема 2



Взаимодействие 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксана **25** с диазокетоэфиром **1** в выбранных условиях протекает по связи C-O(1) с образованием двух структурных изомеров **28a** и **28b** с выходом 40% (схема 2).

Нами реализован [10] новый путь получения полифункциональных бензофуранов и этил-*трет*-бутил-3-метил-1,4-бензодиоксин-2-карбоксилатов, основанный на взаимодействии замещённых фенолов **29–33** и 4-*трет*-бутилпирокатехина **34** с диазокетоэфиром **1** в присутствии $Cu(OTf)_2$. Первой стадией реакции является внедрение карбенового интермедиата, полученного из диазокетоэфира, по связи O-H фенола (схема 3). Промежуточные *O*-арилалкоксикарбонилкетоны под действием полифосфорной кислоты (PPA) ($85^\circ C$, 8 ч) циклизируются в бензофураны **35–39** с выходами 35–70%.

Схема 3



$R^1 = H, R^2 = H$ (**29, 35**), *o*-Me (**30, 36**), *p*-Me (**31, 37**), *p*-*t*-Bu (**32, 38**), *o*-Cl (**33, 39**);
 $R^1 = OH, R^2 = p$ -*t*-Bu (**34, 40a, 40b**)

В случае 4-*трет*-бутилпирокатехина³⁴ реакция протекает по двум неэквивалентным гидроксильным группам и образуется смесь изомерных этил-*трет*бутил-3-метил-1,4-бензодиоксин-2-карбоксилатов **40a** и **40b** (схема 3) в эквимолярных количествах (1:1).

Выводы

Разработаны селективные одnoreакторные методы синтеза труднодоступных гетероциклических соединений на основе реакций диазокетозфира с циклическими ацетальями в присутствии металлокомплексного катализатора Cu(OTf)₂. Впервые синтезированы полифункциональные бензофураны и 1,4-бензодиоксин-2-карбоксилаты взаимодействием этил-2-диазо-3-оксобутаноата с замещенными фенолами и 4-*трет*-бутилпирокатехином.

Благодарности

Выражаю глубокую благодарность к.х.н., доценту Раскильдиной Г.З. (УГНТУ, кафедра ОАПХ) и д.х.н., профессору Султановой Р.М. (УФИЦ РАН, лаборатория биоорганической химии и катализа) за постоянное внимание, интерес и неоценимую помощь в работе.

Список литературы

1. F. P. Marmsater, F. G. West, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5144.
2. P. A. Gale, T. Gunnlaugsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3595.
3. E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 1961.
4. Р. М. Султанова, М. Д. Ханова, С. С. Злотский, *Хим. гетер. соед.*, **2015**, 51, 775.
5. Р. М. Султанова, В. Р. Каташова, Д. А. Петров, А. А. Фатыхов, С. С. Злотский, В. А. Докичев, *Изв. АН, Сер. хим.*, **2001**, 828.
6. J. S. Clark, C. A. Baxter, A. G. Dossetter, W. G. Poigny, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1040.
7. G. Z. Raskildina, S. S. Zlotsky, R.M. Sultanova, *Macroheterocycles*, **2018**, 11, 166.
8. Г. Н. Шайхуллина, Р. М. Султанова, И. П. Байкова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, *Изв. АН. Сер. хим.*, **2017**, 1, 164.
9. Г. Н. Сахабутдинова, И. П. Байкова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова, *Журн. орг. хим.*, **2018**, 54, 369.
10. Г. Н. Сахабутдинова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова, *Доклады АН*, **2018**, 482, 543.

α-АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АЛЬДЕГИДЫ В ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЯХ С СН-КИСЛОТАМИ

С. А. Соков¹, С. С. Злотский¹, А. А. Голованов²

¹ *ФГБОУ ВО "Уфимский государственный нефтяной технический университет"*

² *ФГБОУ ВО "Тольяттинский государственный университет"*

E-mail: s.a.sokov.tltsu@gmail.com

Изучено поведение α-ацетиленовых альдегидов в трехкомпонентных реакциях с СН-кислотами и нуклеофильными агентами. В результате взаимодействия α-ацетиленовых альдегидов, малоновой кислоты и замещенных пиридинов с выходами 32–70% образуются неописанные ранее пиридиновые бетаины. При взаимодействии α-ацетиленовых альдегидов с другими СН-кислотами (кислота Мельдрума, диметилмалонат) и нуклеофилами (амины и тиолы) наблюдается образование диеновых структур с выходами 50-99%. Получаемые соединения могут быть применены для синтеза различных азот- и кислородсодержащих функциональных производных гетероциклов.

Ключевые слова: бетаины; α-ацетиленовые альдегиды; диметилмалонат; малоновая кислота; кислота Мельдрума; нуклеофильное присоединение; реакция Кневенагеля.

α-Ацетиленовые альдегиды находят применение в синтезе многих соединений, в том числе биологически активных производных гетероциклов [1,2], материалов для нелинейной оптики [3]. Высокая реакционная способность этих акцепторов Михаэля позволяет эффективно вводить нуклеофилы и динуклеофилы (амины, тиолы и пр.) и фрагменты СН-кислот. В дальнейшем такие структуры могут подвергаться меж- и внутримолекулярным преобразованиям, например, циклизации с образованием фурановых структур. Для увеличения выхода продуктов и уменьшения затрачиваемого на синтез времени логичным является разработка мультикомпонентных, one-pot catalyst-free методов синтеза с участием α-ацетиленовых альдегидов и СН-кислот.

В связи с повышенной реакционной способностью пропиналей и слабой проработкой взаимодействия их с СН-кислотами, представляется целесообразным изучить особенности протекания таковых реакций. В данной работе мы приводим результаты исследования трехкомпонентных реакций α-ацетиленовых альдегидов, СН-кислот и нуклеофилов.

Нами установлено, что при взаимодействии арилпропиналей **1a–c**, пиридинов **2a–c** и малоновой кислоты **3** вместо ожидаемых 5-арилпент-2-ен-4-иновых или 2-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)малоновых кислот (реакция Кнёвенагеля–Дебнера) образуются 2-карбокси-5-арил-5-(пиридин-1-ил)пента-2,4- диеноаты **4a–e** – неописанные ранее пиридиновые бетаины (схема 1).

Взаимодействие индивидуально синтезированной ениновой кислоты **5** с пиридином **2a** в аналогичных условиях приводит к тому же продукту, хотя и с меньшим выходом. Соединения **4a–e** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллы. Их строение подтверждается спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C. Отметим, что в спектрах ЯМР ¹H наблюдается характерная для тетразамещенных терминальных 1,3-диенов спектральная картина.

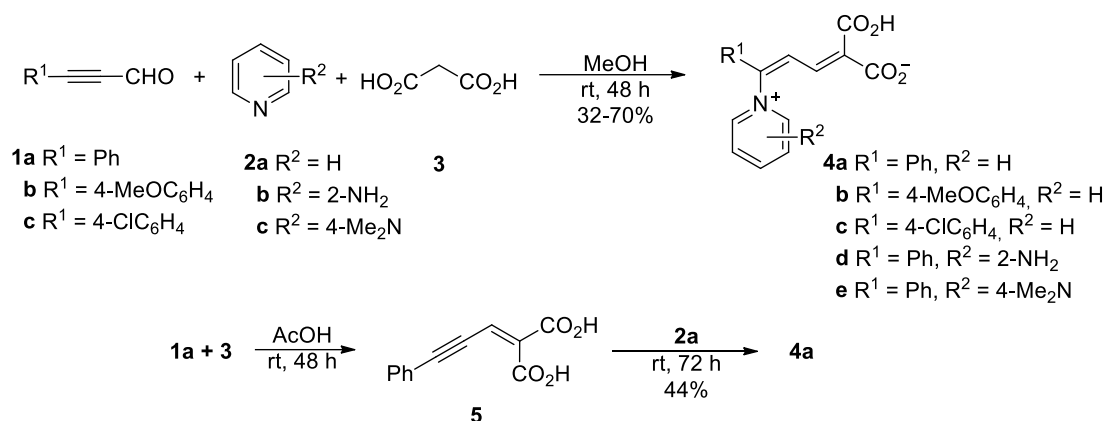


Схема 1. Взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с пиридинами и малоновой кислотой в двух- и трехкомпонентном вариантах.

Синтез бетаиновых соединений представляет собой актуальную задачу, так как азотсодержащие бетаины обладают множеством полезных свойств и представляют значительный практический интерес. Некоторые бетаины пиридинового ряда являются хромофорами [4], обладают флуоресцентными [5] и сольватохромными [6] свойствами.

Как и ожидалось, взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов **1a-f** с диметилмалонатом **6** и аминами **7a-c** в метаноле приводит к диенам **8a-g** – целевым продуктам (схема 2).

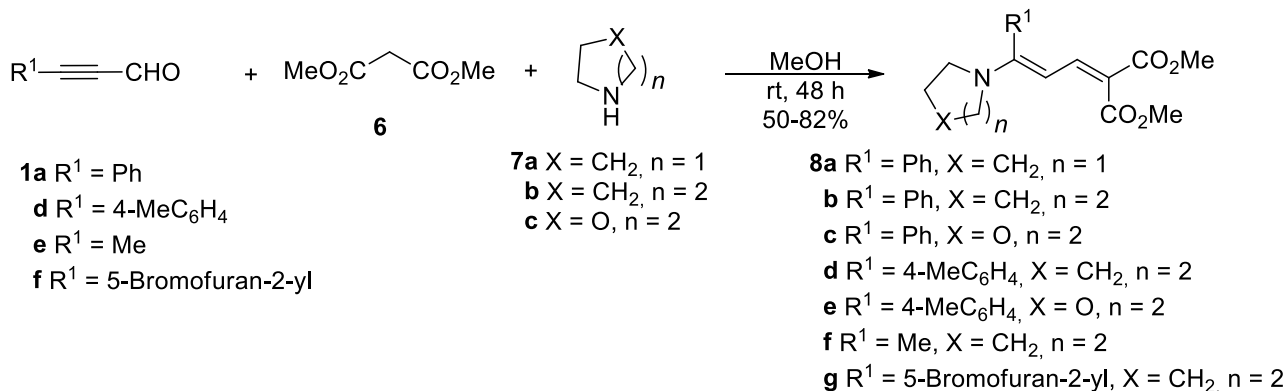


Схема 2. Взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с диметилмалонатом и аминами.

Согласно спектрам ЯМР 1H и данным ТСХ продукты **4a-g** и, выделенные из реакционной смеси фильтрованием, представляют собой практически чистые диастереомеры. Наличие корреляции между сигналами протонов H^a и H^b , определенное в двумерных экспериментах NOESY ($^1H-^1H$), позволяет надежно приписать (*E*)-конфигурацию кратной связи при амине.

Ди- и полиены, содержащие донорные и акцепторные функциональные группы на противоположных концах сопряженной цепи (пушпульные ди- и полиены), обладают комплексом ценных физических и химических свойств. Благодаря сильной поляризации π -системы, такие соединения проявляют флуоресцентные [7,8] и сольватохромные [9,10] свойства, перспективны в качестве красителей [11,12] и нелинейно-оптических материалов [13, 14].

Среди прочих СН-кислот можно выделить кислоту Мельдрума, так как её 5-арилиден- и 5-алкилиден-1,3-диоксан-4,6-дионы, используются как активные акцепторы Михаэля в

синтезе азот- и кислородсодержащих циклов [15], в металлоорганической химии [16] и как диенофилы в реакции Дильса—Альдера [17].

Трехкомпонентная реакция α -ацетиленовых альдегидов **1a-d** с кислотой Мельдрума **9** и нуклеофильными агентами (аминами **7a-c** и тиолами **10a-d**) аналогично приводит к образованию диенов **10a-f** и **12a-d** (схема 3 и 4).

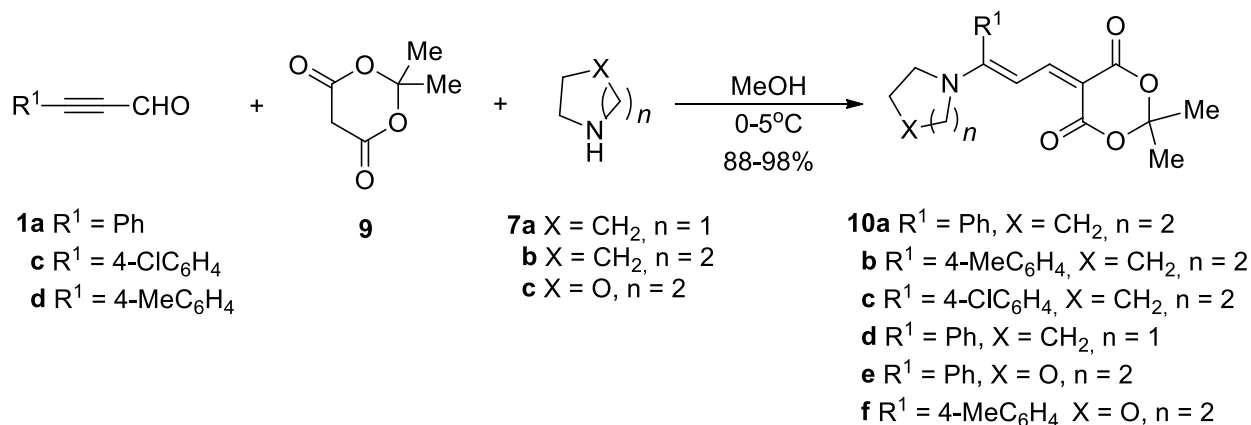


Схема 3. Взаимодействие α -ацетиленовых альдегидов с кислотой Мельдрума и аминами.

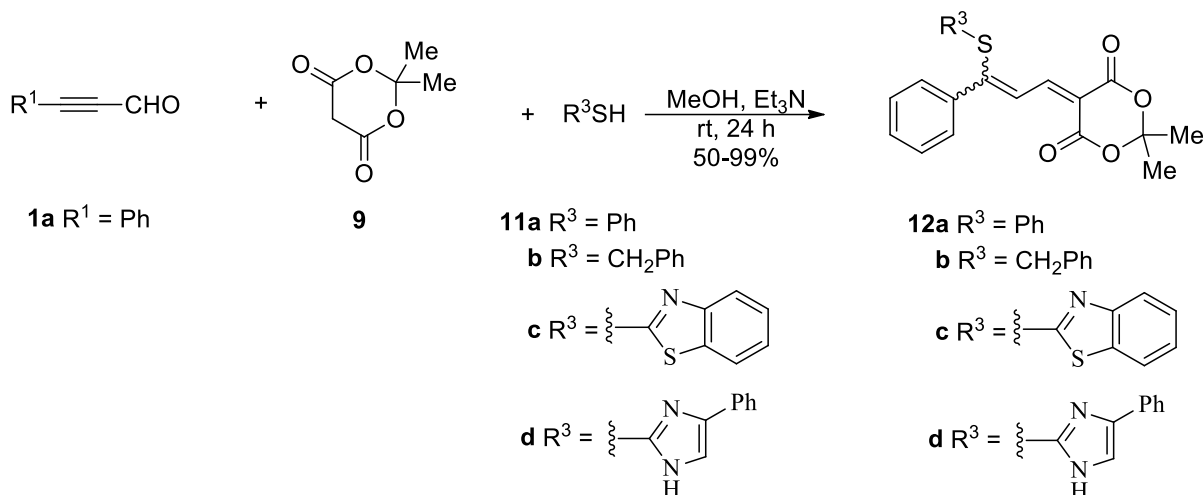


Схема 4. Взаимодействие α -ацетиленового альдегида с кислотой Мельдрума и тиолами.

Отметим, что в рассмотренных условиях трехкомпонентных синтезов нами не были обнаружены аддукты аминов и тиолов по экзоциклической двойной связи.

Все представленные в работе соединения были охарактеризованы с применением методов ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерных экспериментов COSY, HMBC, HMQC и NOESY.

Таким образом, на основе конденсации Кневенагеля препаративно доступных α -ацетиленовых альдегидов с СН-кислотами и реакции Михаэля разработаны простые и эффективные методы синтеза 3-амино- и 3-сульфанилзамещенных аллилиденовых производных, представляющих существенный интерес для синтеза различных азот- и кислородсодержащих функциональных производных гетероциклов. Также, было показано, что взаимодействие с малоновой кислотой в присутствии пиридинов приводит к образованию бетаиновых производных, которые могут стать основой для разработки биологически активных структур. Разработанные мультикомпонентные one-pot методы получения 3-амино- и 3-сульфанилзамещенных аллилиденовых производных просты, не требуют использования дорогостоящих реагентов и катализаторов, а также инертной

атмосферы, что делает их легко воспроизводимыми для дальнейшей модификации и масштабируемыми для производства.

Список литературы

1. M. Journet, D. Cai, J. J. Kowal, , R. D. Larsen, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9117.
2. P. R. Krishna, E. R. Sekhar, V. Kannan, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4973.
3. A. V. Vologzhanina, A. A. Golovanov, D. M. Gusev, I. S. Odin, R. A. Apreyan, K. Yu. Saponitsky, *Cryst. Grow. Des.*, **2014**, 14, 4402.
4. J. Kreicberga, L. Laipniece, G. Bērziņa, V. Kampars, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2010**, 46, 438.
5. J. Xu, B. Zhang, M. Jansen, L. Goerigk, W. W. Wong, C. Ritchie, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56, 13882.
6. (a) H.-U. Reissig, M. Domínguez, *Chem. Select.*, **2016**, 1, 5270. (b) V. G. Machado, R. I. Stock, C. Reichardt, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 10429.
7. D.S. Kopchuk, N.V. Chepchugov, O.S. Taniya, A.F. Khasanov, K. Giri, I.S. Kovalev, S. Santra, G.V. Zyryanov, A. Majee, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 5639.
8. T.A. Fayed, S.E.D.H. Etaiw, N.Z. Saleh, *J. Luminescence*, **2006**, 121, 431.
9. A.V. Metelina, V. Lokshin, J.C. Micheau, A. Samat, R. Guglielmetti, V.I. Minkin. *Phys. Chem.*, **2002**, 4, 4340.
10. S.K. Lanke, N. Sekar, *J. Fluorescence*, **2016**, 26, 949.
11. C.D. Gabbutt, J.D. Hepworth, B.M. Heron, S.M. Partington, D.A. Thomas, *Dyes Pigm.*, **2001**, 49, 65.
12. N. Shin'ichi, Y. Tomio, N. Kenichiro, A. Shuzo, N. Hiroyuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1641.
13. D.J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1984**, 23, 690.
14. D. Laage, W.H. Thompson, M. Balanchard-Desce, Hynes J. T., *J. Phys. Chem. A.*, **2003**, 107, 6032.
15. I. Mieriņa, M. Jure, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2016**, 52, 7.
16. T. F. Knöpfel, P. Zarotti, T. Ichikawa, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 9682.
17. E. Fillion, A. M. Dumas, S. A. Hogg, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9899.

ПОДХОДЫ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АДРЕСНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

М.Б. Сокол¹, В.А. Зенин², Н.Г. Яббаров¹, М.Р. Моллаева^{1,3}, М.В. Фомичева¹, Е.Д. Никольская¹

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

²Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук

³Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий)
E-mail: mariyabsokol@gmail.com

Аннотация работы. На примере многокомпонентной системы доставки лекарственных веществ проведен химико-фармацевтический анализ с целью количественного определения активных веществ – паклитаксела и третьего домена альфа-фетопротейна. Описаны подходы к изучению данной системы с помощью ВЭЖХ-УФ, УФ-спектроскопии, колориметрического метода с ВСА.

Ключевые слова: PLGA; альфа-фетопротейн; адресная доставка; валидация; количественное определение.

Введение. Паклитаксел (Ptx) – митотический ингибитор таксанового ряда, используемый в химиотерапии злокачественных новообразований. Одобренная FDA форма паклитаксела (Taxol®) содержит в своем составе солюбилизатор (Cremophor EL), использование которого сопряжено с возникновением тяжелых аллергических реакций. Кроме того, применение паклитаксела ограничено из-за таких побочных эффектов как нефро- и нейротоксичность [1]

Инкапсулирование гидрофобных молекул в наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) является перспективной стратегией увеличения растворимости и биодоступности веществ. Авторами был разработан метод получения наночастиц PLGA, содержащих Ptx, с рекомбинантным третьим доменом альфа-фетопротейна (rAFP3d-NP). Полученный конъюгат обеспечивает специфичность накопления Ptx в клетках-мишенях, что обусловлено присутствием на поверхности наночастиц рекомбинантного рецептор-связывающего фрагмента (третьего домена) альфа-фетопротейна (rAFP3d), который является хорошо известным опухолевым маркером [2].

Популярность и перспективность использования адресных систем доставки лекарственных средств обуславливают актуальность разработки методик для их анализа. В данной работе представлены некоторые практические аспекты количественного анализа паклитаксела и третьего домена альфа-фетопротейна в составе адресной системы доставки – конъюгата NP-rAFP3d.

Результаты и обсуждения. Полученный конъюгат NP-rAFP3d представляет собой частицы со средним диаметром 280 ± 12 нм и дзета-потенциалом -27 ± 5 мВ.

Количественное определение паклитаксела в составе конъюгата проводили с помощью УФ-спектроскопии и ОФ-ВЭЖХ с УФ-детектором.

В случае использования метода УФ-спектроскопии проводили исследование специфичности методики для подтверждения ее способности однозначно устанавливать содержание анализируемого вещества в присутствии вспомогательных веществ и технологических примесей. Для подтверждения избирательности методики по отношению к плацебо (модельный конъюгат без Ptx) оценивали вклад вспомогательных веществ конъюгата NP-rAFP3d в оптическую плотность испытуемого раствора (рис. 1), нормализуя среднее значение оптической плотности раствора плацебо к испытуемому раствору.

По результатам расчетов вклад плацебо в оптическую плотность испытуемого раствора не превышал 2.0%, что соответствует требованиям критерия приемлемости мешающего воздействия (не более 2.0%). Таким образом, была подтверждена специфичность методики.

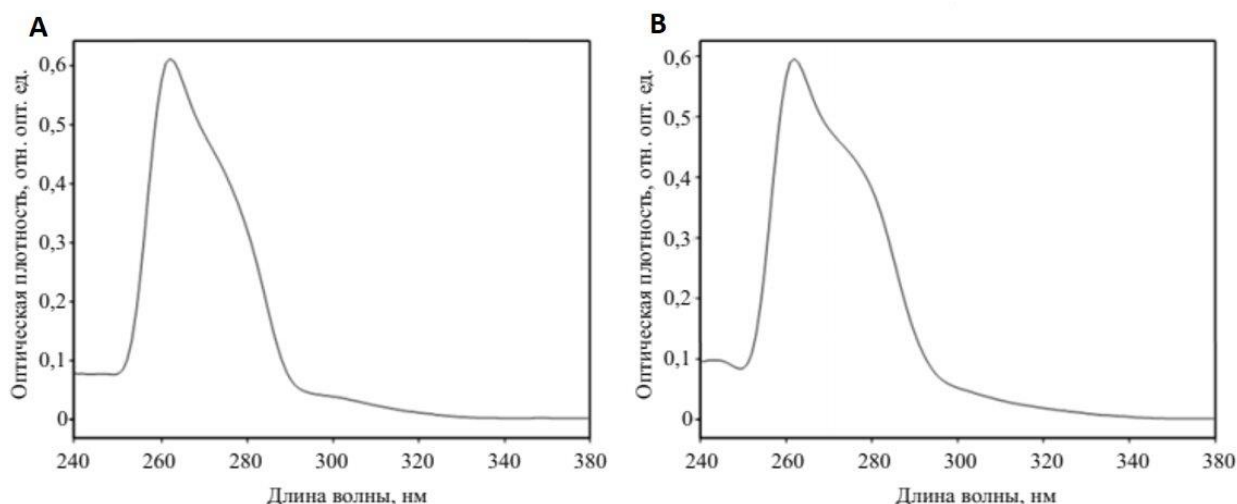


Рис.1. УФ-спектр поглощения а) раствора стандартного образца (СО) паклитаксела с концентрацией 0.18 мг/мл и б) испытуемого раствора паклитаксела с концентрацией 3.60 мг/мл

В случае количественного определения паклитаксела методом ОФ-ВЭЖХ простой анализ осложняется необходимостью дополнительной пробоподготовки образца. Целью такой пробоподготовки является эффективное разделение аналита от других соединений, присутствующих в составе конъюгата. С целью оптимизации пробоподготовки изучали влияние концентрации ДМСО и времени центрифугирования на степень извлечения Ртх. Наиболее эффективными оказались условия: 4% ДМСО и 10 мин центрифугирования при 12100 g. Подобранные условия позволили получить хорошо разрешенный пик Ртх на хроматограмме испытуемого раствора (рис. 2).

Количественное определение конъюгированного rAFP3d проводили с помощью колориметрического метода с бидинхониновой кислотой. Сложность подобного анализа сопряжена с наличием ковалентной связи между аналитом и полимерной матрицей конъюгата. Для проведения анализа необходимо оценить вклад компонентов системы в оптическую плотность испытуемого раствора. Если вклад плацебо (полимерные частицы с Ртх без белковой молекулы) превышает 2%, необходимо учитывать оптическую плотность раствора плацебо при расчете содержания анализируемого компонента (рис.3).

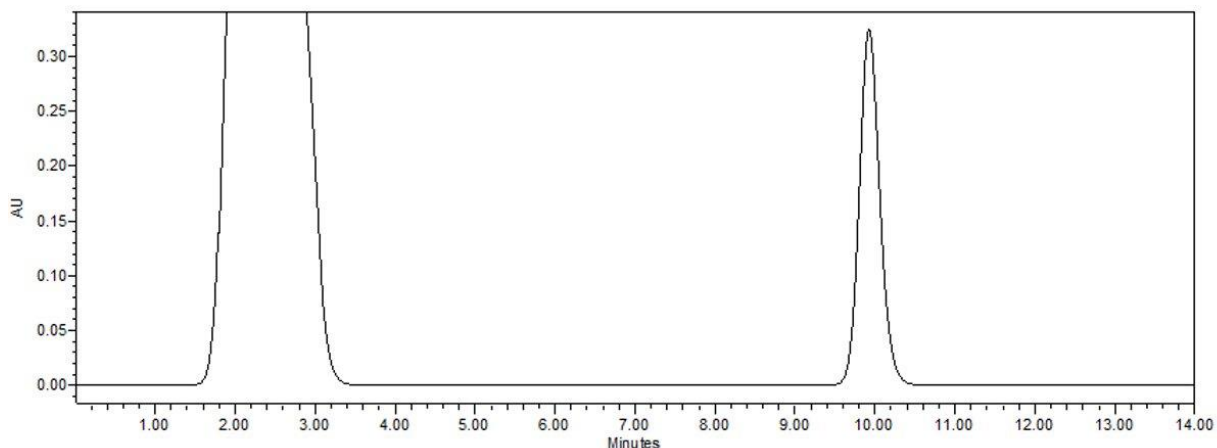


Рис.2. Хроматограмма испытуемого раствора конъюгата с концентрацией 0.24 мг/мл.

Вклад плацебо в величину оптической плотности рассчитывали по формуле (2):

$$\delta = \frac{|(D_{пл562} - D_{пл675})| \times 100}{(D_{исп562} - D_{исп675})}, \quad (2)$$

где: $D_{пл.562}$ – среднее значение оптической плотности раствора плацебо при 562 нм;

$D_{пл. 675}$ – среднее значение оптической плотности раствора плацебо при 675нм;

$D_{исп 562}$ – среднее значение оптической плотности испытуемого раствора при 562 нм;

$D_{исп 675}$ – среднее значение оптической плотности испытуемого раствора при 675 нм.

По результатам расчетов вклад плацебо в оптическую плотность составлял 8%, поэтому при расчете содержания необходимо учитывать его оптическую плотность.

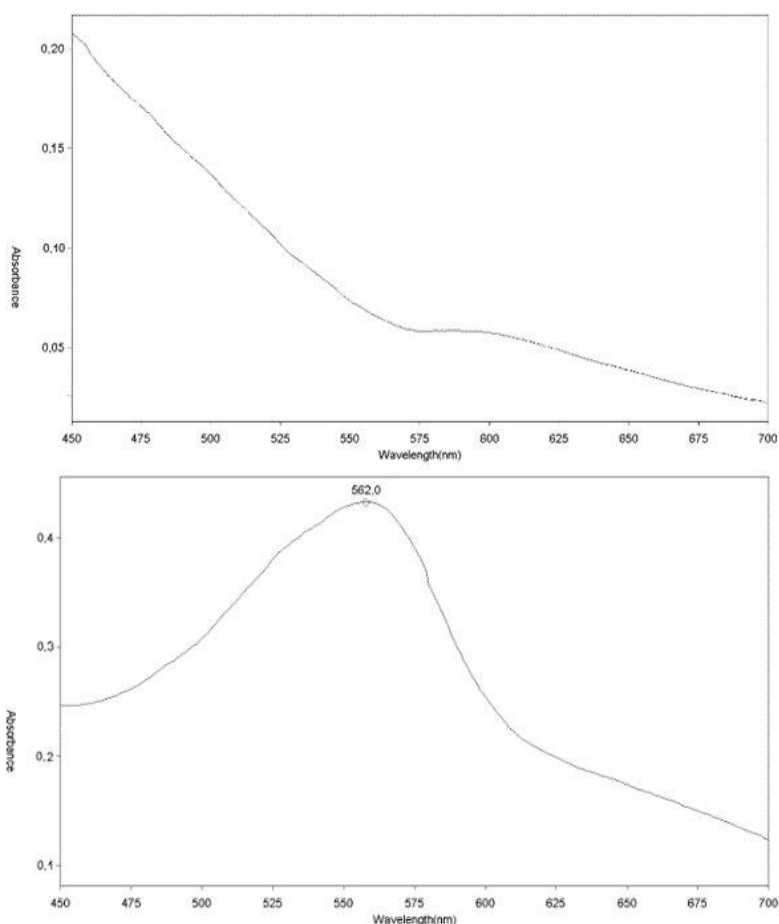


Рис. 3. УФ-спектр поглощения а) раствора СО паклитаксела с концентрацией 0.18 мг/мл и б) испытуемого раствора паклитаксела с концентрацией 3.60 мг/мл

Выводы. В работе представлены ключевые аспекты, касающиеся валидации методик количественного определения паклитаксела в лекарственной форме, представленной в виде конъюгата полимерных наночастиц с белковой векторной молекулой. Проведен количественный анализ белковой молекулы ковалентно связанной с полимерной матрицей. Работа представляет собой комплексное химико-фармацевтическое исследование

многокомпонентной лекарственной формы, методы которого могут быть использованы для изучения похожих систем доставки гидрофобных препаратов.

Благодарности. Авторы благодарят Сычеву Ю.В. за помощь в планировании экспериментов и интерпретации данных.

Список литературы

1. M. Dunne, G. Storm, C. Allen, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2017**, 122, 20-30.
2. Z. Naz, S. Usman, K. Saleem, S. Ahmed, H. Bashir, M. Bilal, A. Sumrin, *Biomed. Res.*, **2018**, 29, 2478-2483.

ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) С ИЗОЦИАНИДНЫМИ ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Э.В. Соколова, М.А. Кинжалов

Санкт-Петербургский государственный университет

E-mail: st055686@student.spbu.ru

В работе синтезировано пятнадцать новых циклометаллированных комплексов платины(II) с изоцианидными лигандами. Соединения демонстрируют фотолюминесценцию в сине-зелёной области. Переход от моноизоцианидных комплексов к бисизоцианидным приводит к возрастанию квантового выхода и увеличению времени жизни возбуждённого состояния.

Ключевые слова: циклометаллированные комплексы платины(II); изоцианиды; люминесценция.

Гетеролептические C,N-циклометаллированные комплексы платины(II) $[Pt(C^{\wedge}N)(L,L')]^Z$ способны люминесцировать во всем видимом диапазоне с высокими квантовыми выходами, чем привлекают к себе внимание исследователей [1]. Настройка длины волны эмиссии осуществляется варьированием циклометаллирующих (C[^]N) и вспомогательных (L, L') лигандов. Внедрение в молекулу люминофора сильных σ-донорных лигандов – в частности, изоцианидов – приводит к увеличению разницы энергий между ВЗМО и НСМО комплекса, гипсохромно сдвигая максимум эмиссии в синюю область, и позволяет получать фосфоресцирующие с высокими квантовыми выходами люминофоры с максимумом эмиссии света в диапазоне от синего до красного. Благодаря своей способности люминесцировать во всем диапазоне видимого света, а также из-за своей высокой термодинамической и кинетической стабильности циклометаллированные комплексы платины(II) находят широкое применение в качестве хемосенсоров[2], фотокатализаторов[3], в изготовлении OLED-устройств[4] и в фотодинамической терапии онкологических заболеваний[5]. Таким образом синтез новых подобных соединений является научно значимым и перспективным.

В работе синтезированы пятнадцать ранее не описанных циклометаллированных изоцианидных комплексов платины(II): моноизоцианидные **2a–h** бисизоцианидные **3a–f** и смешаннолигандный комплекс **5**, содержащий в своём составе изоцианидный и фосфиновый лиганды (Схема 1)[6, 7]. Соединения охарактеризованы с помощью набора современных физико-химических методов: ESI⁺-MS, ИК и УФ спектроскопии и спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ¹⁹⁵Pt и ³¹P. Структуры всех соединений дополнительно подтверждены методом монокристалльного РСА.

Для более подробного изучения ¹³C{¹H} ЯМР спектров синтезирован комплекс **3a*** с обогащённой ¹³C изоцианидной группой (около 50% ¹³C). В комплексе **3a*** сигналы ¹³C_{изоцианид} двух изоцианидных лигандов *CNC_у обнаружены с δ_C 113.75 и 136.09, в то время как для свободного изоцианида *CNC_у сигнал ¹³C_{изоцианид} имеет химический сдвиг δ_C 160 (Рисунок 1). Более низкочастотный сигнал (δ_C 113.75) демонстрирует большие константы ¹³C, ¹⁴N и ¹³C, ¹⁹⁵Pt (¹J_{C,N} = 26.4 Hz, ¹J_{Pt,C} = 1696 Hz) по сравнению более высокочастотным сигналом (δ_C 136.09, ¹J_{C,N} = 19.8 Hz, ¹J_{Pt,C} = 874 Hz). В соответствии с меньшим трансвлиянием координированного атома С по сравнению с координированным атомом N сигнал при δ_C 113.75 можно отнести к *транс*-(N_{ppу}, C_{CNCу}), а сигнал при δ_C 136.09 к *транс*-(C_{ppу}, C_{CNCу}).

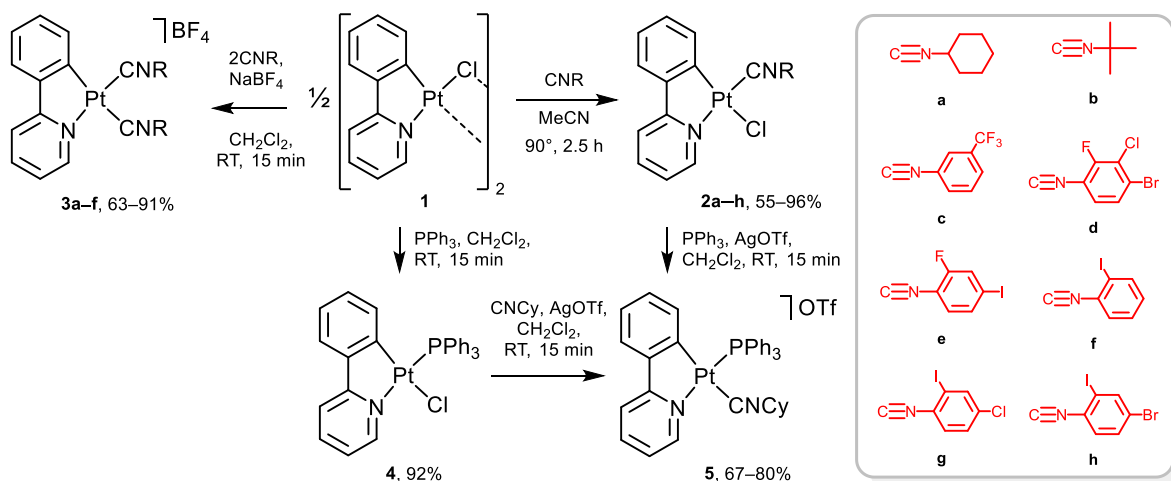


Схема 11. Схема синтеза изоцианидных комплексов **2–5**.

В $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре комплекса **3a*** наблюдается относительно редкая константа спин-спинового взаимодействия $^2J(^{13}\text{C}-\text{M}-^{13}\text{C})$, когда атомы углерода взаимодействуют друг с другом через металлоцентр. Сигнал связанного с Pt атома C_1 обнаружен с химическим сдвигом δ_{C} 150.35. Сигнал данного атома расщепляется в дублет взаимодействием с *транс*- $^{13}\text{C}_{\text{CNCy}}$ ($^{\text{транс}}J_{\text{C,C}} = 38.2$ Hz). Более того наблюдаются константы спин-спинового взаимодействия $J^{13}\text{C},^{13}\text{C}$ через несколько связей для сигналов атомов C_2 ($^3J_{\text{C,C}} = 3.4$ Hz), C_3 ($^4J_{\text{C,C}} = 2.7$ Hz), C_{10} ($^4J_{\text{C,C}} = 1.8$ Hz), и C_{11} ($^3J_{\text{Pt,C}} = 3.9$ Hz) фенилпиридинового фрагмента – сигналы данных атомов также расщеплялись при взаимодействии с $^{13}\text{C}_{\text{CNCy}}$ в дублет.

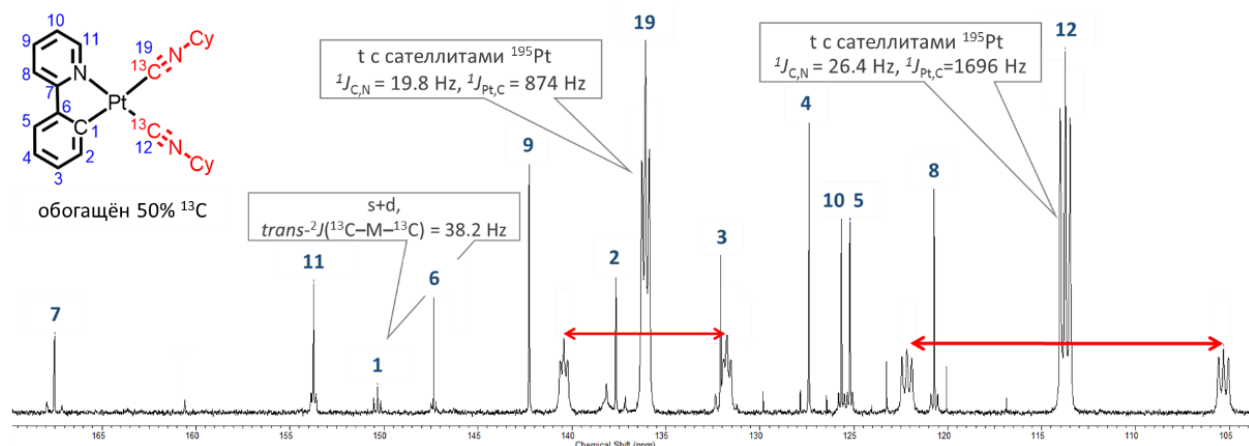


Рисунок 10. Фрагмент $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектра **3a*** в растворе CD_2Cl_2 (δ).

С целью изучения присутствия двух сильных сигма-донорных лигандов в циклометаллированных комплексах синтезирован комплекс с фосфиновым и изоцианидным лигандами $[\text{Pt}(\text{ppy})(\text{CNCy})(\text{PPh}_3)](\text{OTf})$ (**5**). Для получения **5** применены два метода, основывающиеся на различных исходных соединениях: $[\text{Pt}(\text{ppy})\text{Cl}(\text{CNCy})]$ (**2a**) и $[\text{Pt}(\text{ppy})\text{Cl}(\text{PPh}_3)]$ (**4**) (Схема 1). Добавление эквимольных количеств CNCy и AgOTf к раствору комплекса **4** в CH_2Cl_2 при комнатной температуре приводило к образованию комплекса **5**. По данным РСА и ИК спектроскопии в твёрдой фазе комплекс **5** существует в виде *транс*-($\text{C}_{\text{ppy}}, \text{C}_{\text{CNCy}}$) изомера. Комплекс **5** также синтезирован добавлением эквимольных количеств PPh_3 и AgOTf к раствору **2a** в CH_2Cl_2 . CNCy лиганд (*цис*- к C_{ppy} в **2a**) при координации PPh_3 -лиганда мигрировал в *транс*-позицию к C_{ppy} . В свою очередь в

растворе CDCl_3 идентифицированы два изомера комплекса: *цис*-(C_{ppy} , C_{CNcy}) и *транс*-(C_{ppy} , C_{CNcy}).

Полученные соединения являются эффективными люминофорами, люминесцирующими в сине-зелёном диапазоне видимого света (450–500 нм) с квантовым выходом до 12%. В растворе полученные комплексы проявляют слабую эмиссию, что связано с эффектами тушения. В твёрдой фазе в растворе комплексы при комнатной температуре имеют схожие профили люминесценции в сине-зелёной области. Для комплекса **3a** наблюдается сдвиг полосы люминесценции в красную область (примерно на 13 нм) (Рисунок 3), что может быть связано с вкладом нековалентных $\text{Pt}\cdots\text{Pt}$ взаимодействий, через которые комплексы связаны в димеры «голова-хвост» (Рисунок 2)[6].

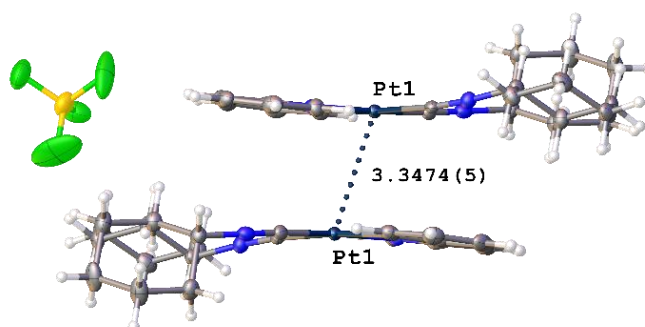


Рисунок 11. Нековалентные взаимодействия в комплексе **3a**.

Бисизоцианидные комплексы демонстрируют высокие квантовые выходы (для комплекса **3a** $\Phi_{\text{em}} = 12.1\%$), которые примерно в два раза выше, чем наблюдаемые для моноизоцианидных комплексов (для комплекса **2a** $\Phi_{\text{em}} = 5.1\%$) и изоцианид/фосфинового комплекса **5** ($\Phi_{\text{em}} = 4.9\%$).

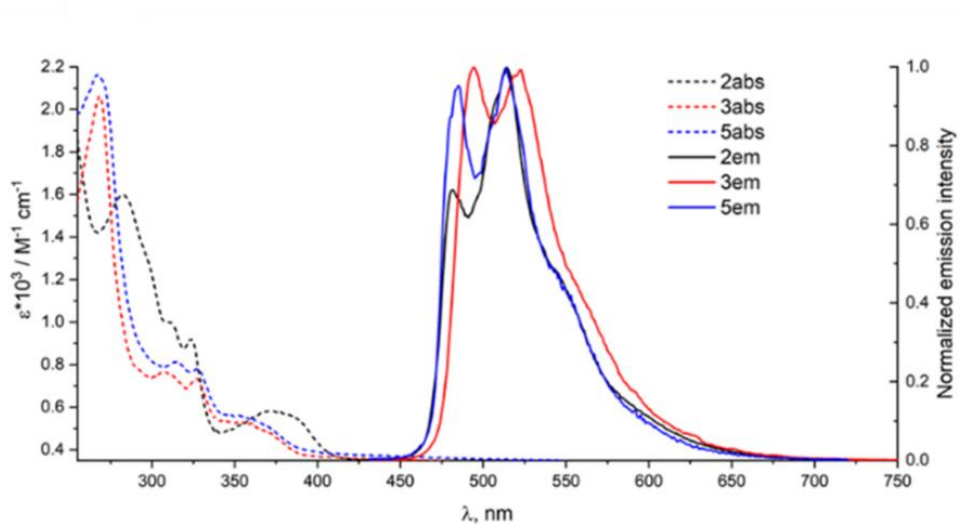


Рисунок 12. UV/Vis спектры (прерывистые линии) и нормализованные спектры эмиссии (сплошные линии) для **2a**, **3a**, и **5** в твёрдой фазе при 298 К.

Таким образом, в ходе работы синтезировано и полностью охарактеризовано 15 новых изоцианидных комплексов платины(II). Исследование данных соединений показало, что они проявляют себя как люминофоры, обладая люминесценцией в сине-зелёной области с квантовыми выходами люминесценции до 12.1%.

Исследование проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-13-00008) и с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследований», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования», «Образовательный центр по направлению химия», «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Инновационные технологии композитных наноматериалов» и ЦКП «Хромас».

Список литературы

1. Huo, S., J. Carroll, and D.A.K. Vezzu. *Asian J. Org. Chem.*, **2015**, 4(11), 1210.
2. Zhang, L.-K., L.-B. Xing, B. Chen, Q.-Z. Yang, Q.-X. Tong, L.-Z. Wu, and C.-H. Tung. *Dalton Trans.*, **2013**, 42(12), 4244.
3. Ranieri, A.M., L.K. Burt, S. Stagni, S. Zacchini, B.W. Skelton, M.I. Ogden, A.C. Bissember, and M. Massi. *Organometallics*, **2019**, 38(5), 1108.
4. Kalinowski, J., V. Fattori, M. Cocchi, and J.A.G. Williams. *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, 255(21-22), 2401.
5. Ma, D.L., H.Z. He, K.H. Leung, H.J. Zhong, D.S. Chan, and C.H. Leung. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42(8), 3427.
6. Dobrynin, M.V., E.V. Sokolova, M.A. Kinzhalov, A.S. Smirnov, G.L. Starova, V.Y. Kukushkin, and R.M. Islamova. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2021**, 3(2), 857.
7. С.А. Каткова, И.И. Елисеев, А.С. Михердов, Э.В. Соколова, Г.Л. Старова, М.А. Кинжалов, *ЖОХ*, **2021**, 91(3), 430.

ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТВОРА ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ В ТРИГЛИЦЕРИДЕ КАПРИЛОВОЙ И КАПРИНОВОЙ КИСЛОТ С ДОБАВЛЕНИЕМ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

М.К. Спиридонова

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

E-mail: spiridonova_maria@rambler.ru

Активное поглощение фуллереном C₆₀ ультрафиолетового излучения, а также его мощные антиоксидантные свойства могут быть использованы в создании новых солнцезащитных кремов. Внедрение фуллеренов в фармацевтическое производство может стать новой ступенью в развитии медицины.

Ключевые слова: фуллерены; антиоксидантная способность; ультрафиолетовое излучение; заболевания.

Фуллерены, относительно недавно открытые молекулы, представляют собой выпуклые замкнутые сферы, состоящие из двадцати гексагонов и двенадцати пентагонов. На данный момент они являются единственными молекулами с подобным строением, что определяет их особые физико-химические свойства. Потенциальное применение фуллеренов возможно в широком спектре различных областей: создание наноструктурных материалов, покрытия для электроники, углеродные нити, композиты, пластификаторы, адсорбенты, медикаменты и косметические продукты.

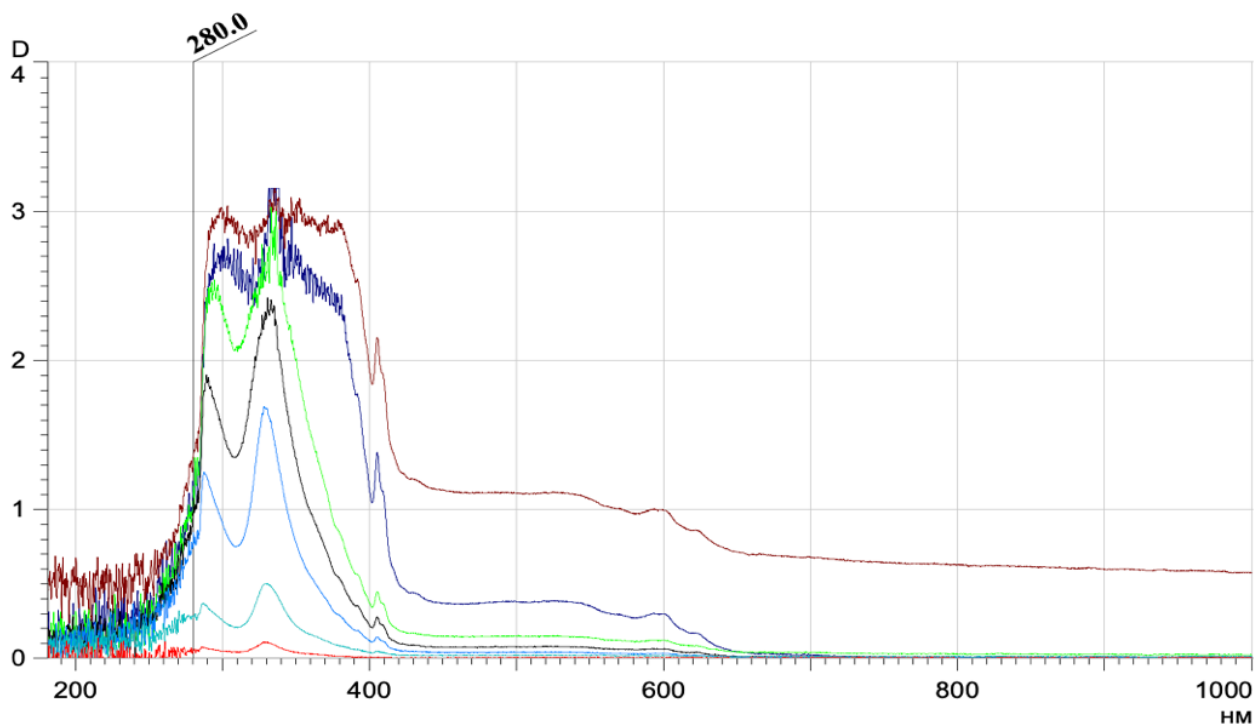
Одними из важнейших свойств фуллерена C₆₀ является активное поглощение ультрафиолетового излучения и мощная антиоксидантная способность, поэтому использование фуллерена C₆₀ в солнцезащитных кремах может стать прорывом в фармацевтической и косметической промышленности. В данной работе изучаются оптические свойства раствора фуллерена C₆₀ в триглицериде каприловой и каприновой кислот с добавлением полиэтиленгликоля.

Выбор растворителя для изучения оптических свойств фуллерена C₆₀ осуществлялся в соответствии с заданными требованиями: 1) растворитель должен быть безопасен для организма человека, т.к. в будущем полученный раствор может быть основой солнцезащитного крема, 2) растворитель должен быть неполярным 3) растворитель должен быть доступен с низкой ценовой политикой. В результате поиска, был выбран триглицерид каприловой и каприновой кислот, который представляет собой смесь растительных жирных кислот, получаемых из кокосового масла. В косметической промышленности используется довольно широко в качестве стабилизатора эмульсии.

Следующий шагом научной работы было приготовление раствора фуллерена C₆₀ в триглицериде каприловой и каприновой кислот с массовым содержанием фуллерена 0,1%. Растворение фуллерена осуществлялось в ультразвуковой ванне (время экспозиции 4 часа). Для повышения растворимости фуллерена в раствор было добавлено неионогенное поверхностно-активное вещество – полиэтиленгликоль (далее – ПЭГ) марки 1500. Раствор приобрел коричневатый-красный цвет и однородную консистенцию.

Для изучения оптических свойств была проведена спектрофотометрия в диапазоне 190-1000 нм на приборе СФ-2000 для следующих растворов: исходный раствор фуллерена C₆₀ в

триглицериде и рабочий раствор фуллерена C_{60} в триглицериде с добавлением полиэтиленгликоля (последний раствор разбавлялся до 32 раз). В результате спектрометрии были получены следующие спектры поглощения (Рис.1).



Спектр	Название	280.0	Комментарий
	С60/триглицерид	1.0604	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ	1.3746	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ разб в 2 раза	1.1575	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ разб в 4 раза	1.0787	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ разб в 8 раз	0.8455	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ разб в 16 раз	0.2812	Усреднение
	С60/триглиц/ПЭГ разб в 32 раза	0.0522	Усреднение

Рисунок 1 – Спектр поглощения

Ультрафиолетовое излучение делится на три спектра в зависимости от длины волны: УФ лучи спектра А имеют длину волны 315-400 нм и составляют около 80% излучения, попадающего на кожу человека. УФ лучи спектра В лежат в диапазоне 280-315 нм, эти лучи дают покраснение на коже во время пребывания на солнце. Они быстро вызывают образование активных соединений в коже человека, воздействуя на ДНК и вызывают нарушение ее структуры. УФ лучи спектра С относят к дальнему ультрафиолету, они не доходят до Земли, поглощаясь озоновым слоем[1]. Таким образом, при изучении оптических свойств фуллерена наибольший интерес вызывает поглощение в диапазоне 280-400 нм.

Из полученных данных спектрометрии можно сделать вывод, что полученный раствор фуллерена в триглицериде очень активно поглощает ультрафиолетовое излучение на длине волны 290-380 нм, а добавление полиэтиленгликоля усиливает этот эффект.

Также, по закону Бугера-Ламберта-Бера был рассчитан коэффициент молярной экстинкции на максимумах поглощения при разбавлении раствора в 4 раза: $\epsilon(293,7) = 510,6 \text{ м}^2/\text{моль}$, $\epsilon(307,4) = 403,0 \text{ м}^2/\text{моль}$, $\epsilon(346,6) = 556,9 \text{ м}^2/\text{моль}$, $\epsilon(404,9) = 81,1 \text{ м}^2/\text{моль}$.

В ходе научной работы, были изучены оптические свойства раствора фуллерена C₆₀ в триглицериде каприловой и каприновой кислот с добавлением полиэтиленгликоля методом спектрометрии, посчитаны коэффициенты молярной экстинкции. Из полученных данных стало ясно, что раствор активно поглощает на всем диапазоне ближнего ультрафиолета.

Кроме того, фуллерен на сегодняшний день является самым сильным антиоксидантом. Общеизвестно, что нахождение под ультрафиолетовым излучением способствует повышению уровня свободных радикалов. Они, в свою очередь, могут привести к развитию различных заболеваний: некоторые формы раковых заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания и преждевременное старение. Поэтому использование антиоксидантного потенциала фуллерена в солнцезащитных кремах с целью защиты от преждевременного старения кожи и развития других заболеваний может быть очень актуально и перспективно.

Список литературы

1. Последствия ультрафиолетового (УФ) излучения для здоровья. - Текст: электронный // ВОЗ: [сайт].- URL: <https://www.who.int/uv/health/ru/>

РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ ФОРМ СИЛИБИНА И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ

М.В. Фомичева¹, О.Г. Терещенко², В.В. Заварзина³, Н.Г. Яббаров¹, М.Р. Моллаева¹,
М.Б. Сокол¹, Е.Д. Никольская¹

¹*Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Россия, Москва*

²*ОАО Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Россия, Москва*

³*Национальный Исследовательский Центр «Курчатовский Институт», Россия, Москва*

E-mail: fom.marg@mail.ru

Аннотация: Низкая биодоступность таких гепатопротекторов как урсодезоксихолевая кислота (UDCA) и силибин (Slb) значительно ограничивает их применение для патогенетической терапии печени и желчевыводящих путей. Для решения данной проблемы была проведена работа по включению UDCA и Sib в полимерную матрицу с помощью метода нанопреципитации. Invitro эксперименты показали более высокую гепатопротекторную активность (в 1,5-2 раза) полимерных частиц с по сравнению с индивидуальными субстанциями.

Ключевые слова: *гепатопротекторы; полимерные частицы; сополимер молочной и гликолевой кислот.*

Введение. Ведущее место среди гастроэнтерологических заболеваний являются патологии печени и желчевыводящих путей [1]. Гепатопротекторы – фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств, способных препятствовать разрушению клеточных мембран и стимулировать регенерацию гепатоцитов, тем самым оказывая положительное влияние на функции печени. В этих целях сейчас наиболее часто используют препараты на основе силибина и урсодезоксихолевой кислоты [2]. Низкая биодоступность, малая растворимость в воде и плохая всасываемость в кишечнике ограничивает применения Slb в клинике. Терапия UDCA сопряжена с рядом трудностей, аналогичных тем, которые встречаются при применении Slb. Целью данной работы была разработка способов увеличения биодоступности гепатопротекторов UDCA и Slb.

Результаты работы. Для достижения поставленной цели были проведены эксперименты по созданию полимерных форм данных веществ путём включения их в полимерные носители – полимолочную кислоту (PLA) и сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA) с различным соотношением мономерных звеньев. В результате полученные по разработанному и оптимизированному методу полимерные формы представляли собой частицы с размером от 100 до 200 нм. В экспериментах *invitro* была показана более высокая гепатопротекторная активность полимерных частиц по сравнению с субстанциями, а также выделен оптимальный тип полимера и оптимальное соотношение его мономерных звеньев для получения полимерных частиц обладающих лучшими физико-химическими свойствами и проявляющими наибольшую эффективность.

Обсуждение. Полимерные формы с UDCA и Slb получали с помощью УЗ- или погружного гомогенизатора, а также методом нанопреципитации. Для определения оптимального состава для получения частиц с заданными характеристиками было исследовано влияние различных параметров (табл. 1) на физико-химические свойства частиц.

Таблица 1. Параметры, использованные в технологии получения полимерных частиц

Партия частиц	Обработка ^a	ПВС (%)	O/W ^b	ДВ :полимер ^c	Полимер	Растворитель
<i>Полимерные формы Slb</i>						
Slb-1 ^d	–	0.5	1:5	1:5	PLGA-COOH 50/50	Ацетон
Slb-2	УЗ	0.5	1:5	1:5	То же	Ацетон
Slb-3	УЗ	1	1:5	1:5	»»	Ацетон
Slb-4	УЗ	2	1:5	1:5	»»	Ацетон
Slb-5	УЗ	0.5	1:10	1:5	»»	Ацетон
Slb-6	УЗ	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон
Slb-7 ^e	НП ^e	0.5	1:5	1:10	»»	DMSO
Slb-8 ^e	То же	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон-метанол (3:2)
Slb-9 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон
Slb-10 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLGA 50/50	Ацетон
Slb-11 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLGA 75/25	Ацетон
Slb-12 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLA	Ацетон
<i>Полимерные формы UDCA</i>						
UDCA-1 ^d	–	0.5	1:5	1:5	PLGA-COOH 50/50	Ацетон
UDCA-2	УЗ	0.5	1:5	1:5	То же	Ацетон
UDCA-3	УЗ	1	1:5	1:5	»»	Ацетон
UDCA-4	УЗ	2	1:5	1:5	»»	Ацетон
UDCA-5	УЗ	0.5	1:10	1:5	»»	Ацетон
UDCA-6	УЗ	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон
UDCA-7 ^e	НП ^e	0.5	1:5	1:10	»»	DMSO
UDCA-8 ^e	То же	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон-метанол (3:2)
UDCA-9 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	»»	Ацетон
UDCA-10 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLGA 50/50	Ацетон
UDCA-11 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLGA 75/25	Ацетон
UDCA-12 ^e	»»	0.5	1:5	1:10	PLA	Ацетон

^aУЗ – использование ультразвукового гомогенизатора. ^bОтношение масло:вода. ^cДВ – действующее вещество. ^dИспользование погружного гомогенизатора. ^eПолучение частиц методом нанопреципитации.

В таблице 2 можно проследить влияние выбранных параметров на физико-химические характеристики полученных частиц. Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы: использование УЗ-гомогенизатора по сравнению с погружным гомогенизатором типа «ротор-статор» способствует уменьшению среднего диаметра частиц и увеличению общего содержания ДВ; снижение концентрации ПВС до 0.5% способствует уменьшению среднего диаметра частиц; увеличение соотношения водной и органических фаз также способствовало уменьшению размера частиц, однако при этом значительно снижалось общее содержание ДВ; при увеличении соотношения ДВ:полимер наблюдалось уменьшение размера и увеличение содержания ДВ; использование метода нанопреципитации позволило получить частицы меньшего диаметра с сохранением общего содержания ДВ; варьирование типа растворителя не способствовало изменению размеров, поэтому в качестве оптимальной органической фазы для данного метода получения частиц использовали ацетон.

Таблица 2. Параметры полученных частиц

Партия частиц	Средний диаметр/нм	Дзета-потенциал/мВ	ИП	Общее содержание ДВ (мас.%)	Степень включения ДВ (мас.%)
<i>Полимерные формы Slb</i>					
Slb-1 ^d	420±1	-17.2±0.8	0.201	4.21	59.5
Slb-2	204±6	-16.8±1.7	0.110	7.82	45.7
Slb-3	170±4	-19.3±3.2	0.125	5.47	58.9
Slb-4	350±2	-26.4±2.1	0.298	4.75	60.4
Slb-5	140±3	-17.2±0.3	0.138	4.21	50.6
Slb-6	110±7	-15.6±0.5	0.095	9.35	46.7
Slb-7 ^e	127±2	-15.1±1.2	0.112	1.16	30.2
Slb-8 ^e	251±5	-20.5±2.3	0.140	11.16	15.7
Slb-9 ^e	90±6	-18.4±0.9	0.090	7.64	62.5
Slb-10 ^e	93±3	-17.8±1.1	0.109	7.38	61.4
Slb-11 ^e	102±2	-17.4±1.6	0.132	7.82	63.8
Slb-12 ^e	105±4	-17.1±2.2	0.126	7.72	63.3
<i>Полимерные формы UDCA</i>					
UDCA-1 ^d	510±2	-16.9±1.2	0.295	0.54	87.2
UDCA-2	265±5	-16.1±0.3	0.126	1.09	85.6
UDCA-3	236±3	-20.1±2.6	0.165	0.66	78.3
UDCA-4	314±7	-27.3±3.5	0.190	0.47	70.2
UDCA-5	232±2	-16.5±0.7	0.102	0.68	75.7
UDCA-6	176±4	-17.6±0.9	0.096	1.25	78.1
UDCA-7 ^e	278±2	-14.5±0.6	0.132	0.32	40.7
UDCA-8 ^e	354±3	-18.7±1.5	0.215	1.43	35.9
UDCA-9 ^e	140±6	-17.2±1.3	0.129	1.52	86.7
UDCA-10 ^e	142±6	-16.7±1.8	0.136	1.50	86.0
UDCA-11 ^e	164±3	-17.9±2.1	0.186	1.6	86.3
UDCA-12 ^e	156±4	-15.8±1.7	0.168	1.62	87.2

Выбранные параметры описывают разработанный метод и позволяют получить частицы с оптимальными физико-химическими характеристиками. По разработанному методу были получены частицы, содержащие Slb и UDCA, с использованием различных полимерных матриц и были использованы для проведения экспериментов *invitro* по изучению влияния типа полимера на специфическую активность частиц. Эксперименты по изучению гепатопротекторной активности частиц в сравнении со свободными субстанциями при воздействии токсического агента (CCl₄) показали снижение выживаемости клеток после внесения CCl₄ до 25% в сравнении с необработанным контролем (Рис.1, 2). Внесение различных полимерных форм продемонстрировало увеличение выживаемости до 60% (Рис.1а) и 85% (Рис.1б). Внесение полимерных форм, не содержащих гепатопротекторы, не оказывало значительного эффекта на выживаемость клеток. На рисунке 2 представлены данные, позволяющие сравнить эффективность действия полимерных частиц из различных типов полимеров. Полимерные частицы проявляли в 1.5-2.5 раза более высокую гепатопротекторную активность по сравнению с субстанциями в условиях токсического воздействия. Наибольшую эффективность частиц можно отметить при использовании в качестве полимерной матрицы PLGA-COOH 50/50.

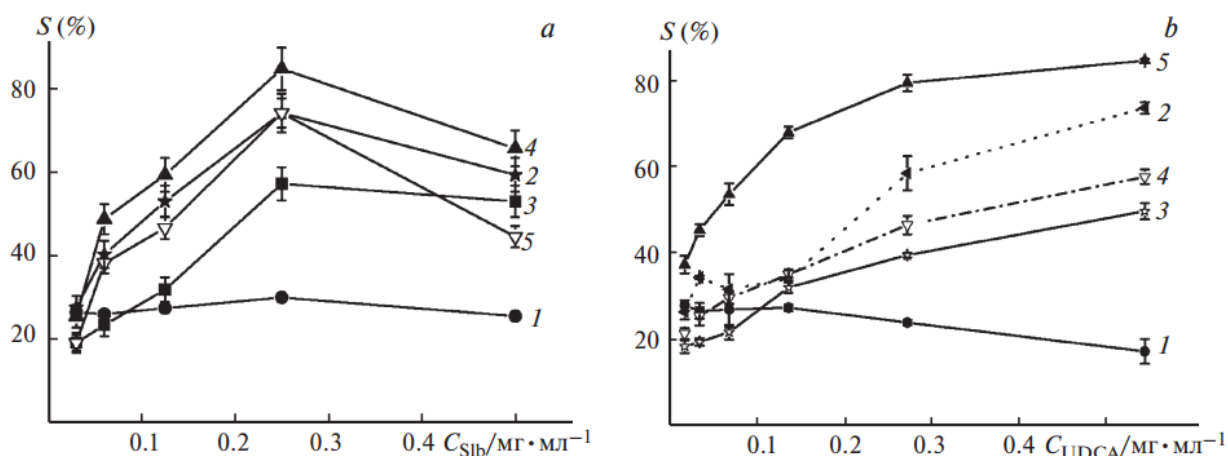


Рисунок 1. Выживаемость клеток (S, %) линии HepG2 в условиях токсического воздействия CCl_4 после инкубации: (а) с Slb (1) и полимерными формами Slb-12[°](2), Slb-10[°](3), Slb-9[°](4), Slb-11[°](5); (б) с UDCA (1) и полимерными формами UDCA-12[°](2), UDCA-10[°](3), UDCA-9[°](4), UDCA-11[°](5).

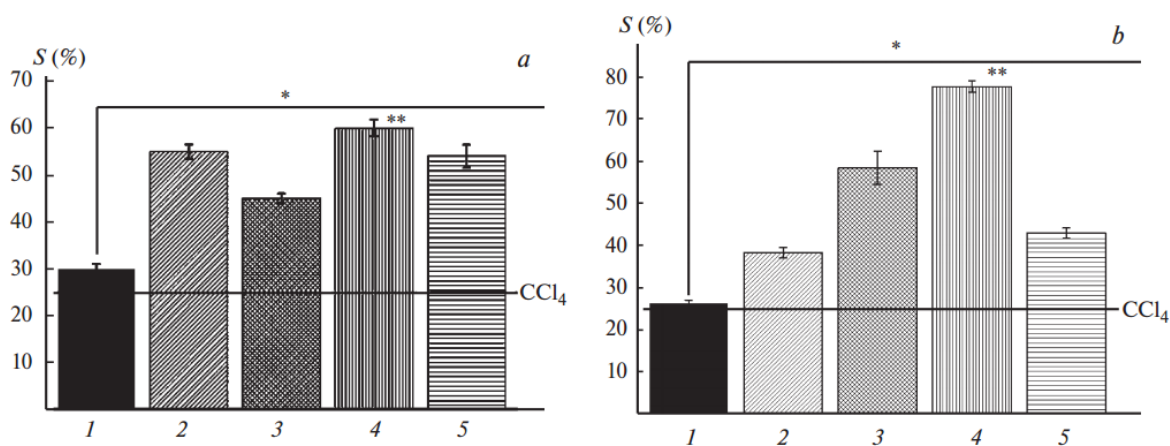


Рисунок 2. Выживаемость клеток (S, %) в условиях токсического воздействия CCl_4 после инкубации: (а) с Slb (1) и полимерными формами при концентрации Slb 0.25 мг*мл⁻¹ Slb-12[°](2), Slb-10[°](3), Slb-9[°](4), Slb-11[°](5); (б) с UDCA (1) и его полимерными формами при концентрации UDCA 0.27 мг*мл⁻¹ UDCA-12[°](2), UDCA-10[°](3), UDCA-9[°](4), UDCA-11[°](5). * $p < 0,01$ между группами; ** $p < 0,05$ между группами.

Выводы. Была разработана методика включения UDCA и Slb в полимерные носители PLGA и PLAc различным соотношением мономерных звеньев. Полученные *invitro* результаты свидетельствуют о значительном улучшении гепатопротекторной активности Slb и UDCA, включенных в состав полимерных частиц, по сравнению со свободными субстанциями, что позволяет сделать вывод об увеличении их эффективности и биодоступности и дает основание для дальнейшего изучения их гепатопротекторных свойств в экспериментах *in vivo*.

Список литературы

1. В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева, С.И. Ситкин, *Руководство для врачей*, 2011, 526.
2. Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов, *Учебное пособие для врачей*, 2012, 40.

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИКАРБОКСИЛАТОВ ТРИС(2-МЕТОКСИ-5-ХЛОРФЕНИЛ)СУРЬМЫ[(2-МеО)(5-Сl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)R]₂, R = CF₂Br, C₆H₃F₂-2,5

О. А. Хайбуллина¹, В. В. Шарутин¹, О. К. Шарутина¹

¹Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия

E-mail: khaybullina.olga@gmail.com

Бис(бромдифторацетато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма [(2-МеО)(5-Сl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)CBrF₂]₂ (**3a**) и бис(2,5-дифторбензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма [(2-МеО)(5-Сl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)C₆H₃F₂-2,5]₂ (**3b**) были синтезированы по реакции трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (**1**) с бромдифторуксусной (**2a**) и 2,5-дифторбензойной (**2b**) кислот в эфире в присутствии пероксида водорода соответственно.

Структурное соединение **3a, b** было подтверждено методами ИК, ¹H, ¹³C{¹H} и ¹⁹F{¹H} ЯМР спектроскопии, элементным анализом и РСА. По данным РСА, атомы сурьмы имеют тригонально-бипирамидальную координацию с карбоксилатными лигандами в аксиальных положениях.

Ключевые слова: Бис(бромдифторацетато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма, бис(2,5-дифторбензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма; синтез; строение.

1. Введение

До недавнего времени наиболее изученными арильными соединениями сурьмы были фенильные и, в меньшей степени, *n*-толильные производные. Наличие вакантных *d*-орбиталей у атомов сурьмы позволяет образовывать дополнительные координационные связи с лигандами, содержащими пространственно доступные атомы с неподеленными электронными парами, что приводит к увеличению координационного числа металла и часто влияет на реакционную способность соединений. Так известны немногочисленные арильные производные сурьмы, имеющие в фенильных заместителях такие потенциальные координирующие центры, как атомы азота [1–7] или кислорода [8–16].

Известно, что дикарбоксилаты триарилсурьмы способны оказывать противоопухолевое, антилейшманиозное и антибактериальное действие, обладают электрохимическими и фотолюминисцентными свойствами [17–27]. Установлено, что, фторсодержащие заместители влияют на такие свойства, как способность к абсорбции и липофильность, а значит, – на химическую и биологическую активность соединений [28–29].

2. Результаты и обсуждение

В настоящей работе описан синтез бис(бромдифторацетато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы [(2-МеО)(5-Сl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)CBrF₂]₂ (**3a**) и бис(2,5-дифторбензоато)трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы [(2-МеО)(5-Сl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)C₆H₃F₂-2,5]₂ (**3b**) по реакции окислительного присоединения трис(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы (**1**) с карбоновыми кислотами (**2a, b**) в присутствии пероксида водорода (Схема 1).

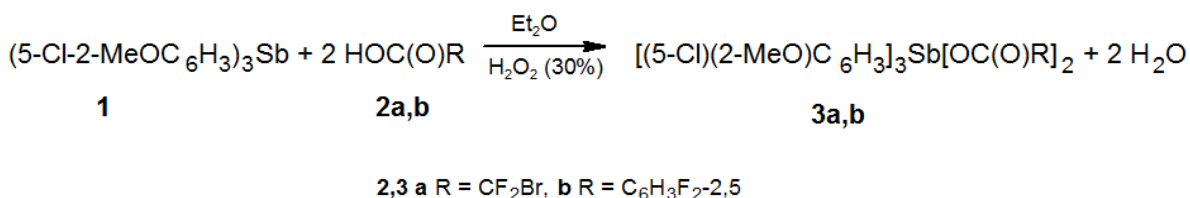


Схема 1. Синтез дикарбоксилатов *трис*(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмы **3a, b**.

Структура синтезированных дикарбоксилатов триарилсурьмы **3a** и **3b** была установлена при помощи ИК, ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектроскопии и РСА.

В ИК-спектрах соединений **3a** и **3b** присутствуют полосы, относящиеся к валентным колебаниям карбонильных групп – 1707 и 1658 cm^{-1} , соответственно, смещенные в область низкочастотных колебаний по сравнению с ИК-спектрами исходных кислот.

Спектры ^1H ЯМР соединений **3a** и **3b** показывают характерные сигналы 2,5-дизамещенных ароматических систем в виде набора из одного дублета и двух дублет-дублетов. Спектр ^1H ЯМР **3b** также содержит сигналы замещенных ароматических колец из-за сложного расщепления на атомах фтора. В спектрах ^{13}C ЯМР полученных соединений были обнаружены как синглеты атомов углерода, так и триплеты, дублеты и дублет-дублеты с характерным расщеплением на атомах фтора.

По рентгеновским данным, в соединениях **3a** и **3b** атомы Sb находятся в экваториальной плоскости и имеют искаженную тригонально-бипирамидальную координацию с атомами кислорода карбоксилатных лигандов в аксиальных положениях (рис. 1).

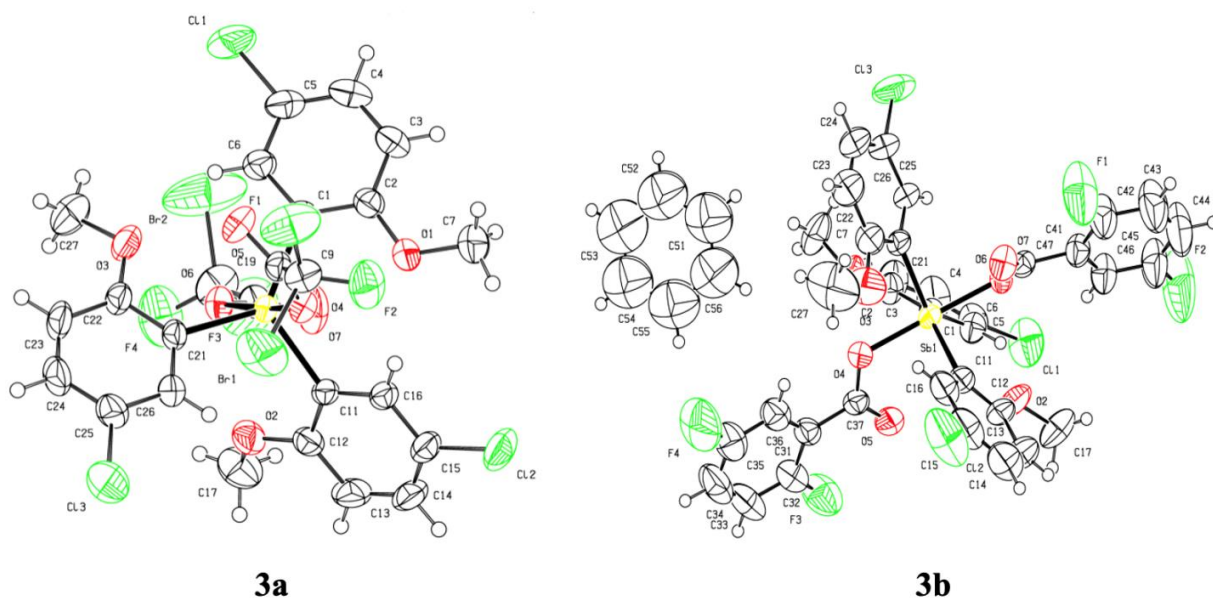


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **3a** и **3b**.

Суммы углов CSbC в экваториальной плоскости молекул **3a** и **3b** составляют 359.92° и 359.57° . Отклонение атома сурьмы от экваториальной плоскости составляет 0.035 и 0.079 Å соответственно. Плоские фенильные кольца в структурах **3a** и **3b** развернуты вокруг связей $\text{Sb}-\text{C}$ таким образом, чтобы свести к минимуму внутри- и межмолекулярные контакты. Аксиальные углы OSbO в **3a** и **3b** составляют $173.51(9)^\circ$ и $178.17(6)^\circ$ соответственно.

Длины связей Sb–С имеют близкие значения: 2.108(3)–2.118(3) Å в **3a**, 2.109(3)–2.118(3) Å в **3b**. Расстояния Sb–O (2.121(2), 2.124(2) Å в **3a**, 2.090(2), 2.128(2) Å в **3b**) соизмеримы с ковалентными длинами связей Sb–O (2.05 Å [30]).

Атомы кислорода метокси-групп в **3a** и **3b** координированы на атом сурьмы (3.105(1), 3.172(1), 3.179(1) Å для **3a**, 3.074(1), 3.105(1), 3.217(1) Å для **3b**) в меньшей степени, чем в **1** (3.053(1), 3.054(1) и 3.011(1) Å [31]).

В **3a** и **3b** бидентатные карбоксилатные лиганды несимметричны, внутримолекулярные расстояния Sb...O(=C) равны 3.135(3), 3.141(3) Å в **3a**, 2.962(3), 3.120(3) Å в **3b**, что меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов Sb и O (3.58 Å [32]).

Известно, что карбоксилатные лиганды в молекулах структурно охарактеризованных дикарбоксилатов триарилсурьмы, как правило, расположены таким образом, что внутримолекулярные контакты Sb...O(=C) формируются внутри одного экваториального угла, значение которого может возрасти до 161.47(6)° [33]. Однако в соединениях **3a** и **3b** карбонильные атомы кислорода находятся напротив разных экваториальных углов, которые изменяются в интервалах 111.33(13)–128.43(13)° в **3a**, 108.04(10)–126.97(11)° в **3b**, как и в молекулах дикарбоксилатов *трис*(2-метокси-5-бромфенил)сурьмы [34].

Итак, наличие в **1**, **2** лигандов, имеющих в своем составе карбонильные атомы кислорода, обуславливает дополнительные невалентные внутримолекулярные взаимодействия Sb...O(=C), приводящие к увеличению КЧ атома сурьмы до 10.

3. Заключение

Таким образом, мы расширили синтетическое применение реакции окислительного присоединения между *трис*(2-метокси-5-хлорфенил)сурьмой и карбоновыми кислотами, которая считается эффективным одностадийным методом синтеза дикарбоксилатов триарилсурьмы с высоким выходом. В результате, новые *бис*(бромдифторацетато)*трис*(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма [(2-MeO)(5-Cl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)CBrF₂]₂ и *бис*(2,5-дифторбензоато)*трис*(2-метокси-5-хлорфенил)сурьма [(2-MeO)(5-Cl)C₆H₃]₃Sb[OC(O)C₆H₃F₂-2,5]₂ были получены впервые и их спектральные и дифракционные данные были тщательно проанализированы и сравнены.

Благодарности

Выражаю благодарность проф. В.В. Шарутину за проведенные рентгеноструктурные исследования.

Список литературы

1. K. Onishi, M. Douke, T. Nakamura, *J. Inorg. Biochem.*, **2012**, *117*, 77.
2. D. Copolovici, F. Isaia, H.J. Breunig, *RSC Advances*, **2014**, *4*, 26569.
3. D. Copolovici, V.R. Bojan, C.I. Rat, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 6410.
4. S. Okajima, S. Yasuike, N. Kakusawa, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *656*, 234.
5. H. Yamamichi, S. Matsukawa, S. Kojima, *Heteroat. Chem.*, **2011**, *22*, 553.
6. T. Reznicek, L. Dostal, A. Ruzicka, *Appl. Organomet. Chem.*, **2012**, *26*, 237.
7. T. Obata, M. Matsumura, M. Kawahata, *J. Organomet. Chem.*, **2016**, *807*, 17.
8. Y. Matano, H. Nomura, T. Hisanaga, *Organometallics*, **2004**, *23*, 5471.

9. V.V. Sharutin, O.K.Sharutina,*Russ. J. Inorg. Chem.*,**2015**, 60,1491.
10. V.V.Sharutin, V.S.Senchurin, O.K.Sharutina, *Russ. Coord. Chem.*,**2011**, 37,781.
11. V.V.Sharutin, V.S.Senchurin, O.K.Sharutina, *Russ. J. Gen. Chem.*,**2011**, 81, 2102.
12. V.V.Sharutin, V.S.Senchurin, O.K.Sharutina, *Russ. J. Inorg. Chem.*,**2011**, 56, 1561.
13. Y.Matano, H.Nomura, H.Suzuki, *Inorg. Chem.*,**2000**, 39, 1340.
14. Y.Matano, H.Nomura, H.Suzuki, *Inorg. Chem.*,**2002**,41, 1940.
15. V.V.Sharutin, O.K.Sharutina,V.S.Senchurin, *Russ. J. Gen. Chem.*,**2012**,82, 1665.
- 16.V.V.Sharutin, O.K.Sharutina,V.S.Senchurin, *Russ. J. Inorg. Chem.*,**2014**, 59, 326.
- 17.T. Iftikhar,M.K. Rauf,S. Sarwar, *J. Organomet. Chem.*,**2017**, 851, 89.
- 18.R.Mushtaq,M.K. Rauf, M.Bond,*Appl. Organomet. Chem.*, **2016**,30, 465.
- 19.R.Mushtaq,M.K. Rauf, M. Bolte, *Appl. Organomet. Chem.*,**2017**,31, e3606.
- 20.M.I.Ali,M.K. Rauf,A. Badshah,*J. Chem. Soc., Dalton Trans.*,**2013**,42, 16733.
21. Y.Q.Ma,L. Yu,J.S. Li, *Heteroat. Chem.*, **2002**,13, 299.
22. A.Islam,J.G. Da Silva,F.M. Berbet, *Molecules*,**2014**, 19, 6009.
- 23.R.C.Liu,Y.Q. Ma,L. Yu, *Appl. Organomet. Chem.*,**2003**,17, 662.
24. J.S.Li,R.C. Liu, X.B.Chi, *Inorg. Chim. Acta*,**2004**, 357, 2176.
25. Y.Ma, J.Li, Z.Xuan, *J. Organomet. Chem.*,**2001**, 620, 235.
26. J.S.Li, Y.Q.Ma,J.R. Cui, *Appl. Organomet. Chem.*,**2001**, 15, 639.
- 27.X.-Y.Zhang,L. Cui,X. Zhang, *J. Mol. Struct.*,**2017**, 1134, 742.
28. B.E.Smart, *J. Fluor. Chem.*,**2001**,109, 3.
- 29.B.K. Park,N.R. Kitteringham, *Drug Metab. Rev.*, **1994**, 26,605.
- 30.B. Cordero,V. Gómez,A.E. Platero-Prats, *Dalton Trans.*,**2008**, 21, 2832.
- 31.В.В.Шарутин,О.К.Шарутина, *Журн. общ. химии*,**2020**, 90, 1577.
- 32.M. Mantina,A.C. Chamberlin,R. Valero, *J. Phys. Chem. A.*,**2009**,113, 5806.
- 33.V.V. Sharutin,O.K. Sharutina,V.S. Senchurin, *Russ. J. Gen. Chem.*,**2009**, 79, 2131.
- 34.E.V. Artem'eva,V.V.Sharutin, O.K.Sharutina, *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2020**, 65, 22.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИРИДИН-СОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОНОВ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

А.А.Щукина, А.Д.Зубенко, О.А. Федорова

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН

E-mail: annbakhareva@yandex.ru

В данной работе получены ациклические и макроциклические комплексоны, содержащие в своем составе пиридиновый фрагмент. Определены константы устойчивости комплексов данных лигандов с катионами Cu^{2+} , Ga^{3+} , Bi^{3+} и Zr^{4+} , а также изучены особенности их строения с помощью рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: комплексон; хелатор; радиофармпрепарат; комплексообразование; лиганд.

Диагностика и лечение онкологических заболеваний с использованием радиофармпрепаратов основаны на таргетной доставке радионуклида к больным тканям с помощью биологических векторов таких как антитела, пептиды, молекулярные нанотранспортеры. Для связывания радионуклида используют бифункциональные комплексоны, образующие стабильный комплекс с катионом металла, а также ковалентно связывающиеся с биологическим вектором [1]. Выбор бифункционального комплексона во многом определяется природой, координационным числом и степенью окисления радионуклида [2]. Координационные группы лиганда обеспечивают образование термодинамически стабильного комплекса [3].

В настоящее время существующие комплексоны ограничиваются в основном производными ациклического лиганда ДТПА и макроциклического ДОТА, имеющими определенные недостатки, такие как кинетическая лабильность и медленное комплексообразование [4]. Поэтому целью данной работы являлся синтез и изучение комплексообразующих свойств новых пиридин-содержащих комплексонных, подходящих для использования в качестве компонентов радиофармпрепаратов.

Нами была синтезирована серия пиридин-содержащих макроциклических и ациклических лигандов разного размера, содержащие пиколинатные, амидные и карбоксильные хелатирующие группы (Рисунок 1).

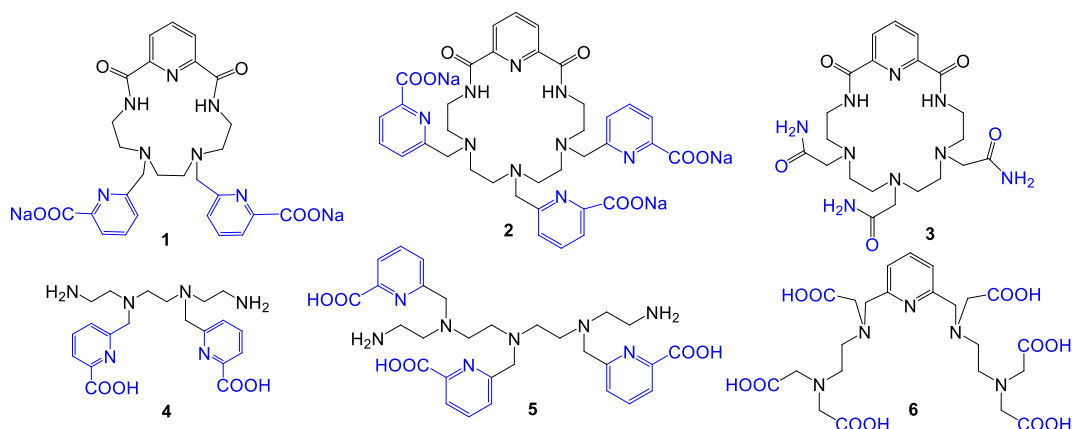


Рисунок 1. Макроциклические и ациклические комплексоны

Лиганды **1-3** были получены с помощью реакции макроциклизации из диэфира 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты и триэтилентетрамина и тетраэтиленпентамина с последующим введением дополнительных координационных групп. Для получения ациклических комплексов **4, 5** замещенные по алифатическим атомам азота макроциклические бисамиды подвергали гидролизу по амидной группе с разрушением макроцикла. Ациклический комплекс **6** получали последовательным аминированием 2,6-бис(хлорметил)пиридинаэтилендиамином и алкилированием аминогрупп хелатирующими заместителями.

Для полученных лигандов были изучены комплексообразующие свойства в водных растворах. С помощью потенциометрического титрования были определены логарифмы констант устойчивости с катионами Cu^{2+} , Ga^{3+} , Bi^{3+} , Zr^{4+} (Таблица 1).

Катион	1	2	3	4	5	6
Cu^{2+}	10,4±0,1	14,6±0,1	7,4±0,1	17,9±0,4	17,9±0,3	-
Bi^{3+}	-	20,0±0,6	15,8±0,8	-	27,7±0,2	28,9±0,1
Ga^{3+}	15,2±0,2	21,2±0,1	17,2±0,2	24,4±0,1	25,4±0,4	28,3±0,1
Zr^{4+}	15,3±0,7	18,3±0,2	11,59±0,01	20,1±0,1	-	24,8±0,2

Таблица 1. Логарифмы констант устойчивости комплексов **1-6** с катионами металлов

Можно видеть, что наиболее прочные комплексы наблюдаются у ациклического комплекса **6**. Он содержит наибольшее число донорных групп, а также амидные фрагменты у него отсутствуют, в отличие от макроциклических производных **1-3**. Среди макроциклических комплексов можно выделить лиганд **2**, обладающий наибольшей основностью благодаря трем пиколиновым группам. При этом самые высокие константы наблюдаются для катионов висмута и галлия.

Данные рентгеноструктурного анализа были получены для медных комплексов соединений **2** и **4**, а также для комплексов лиганда **3** с цинком и никелем (Рисунок 2). Показано, что в случае макроциклического лиганда **2** связывание катиона происходит вне полости макроцикла, при этом образуется комплекс состава 2:1. У ациклического лиганда **4** в комплексообразовании участвуют пиколиновые группы и атомы азота полиаминной цепочки. Терминальные амины, заряженные положительно, не участвуют в образовании комплекса. В комплексах лиганда **3** катионы металлов располагаются внутри макроцикла и координируются тремя амидными хелатирующими группами и аминогруппами.

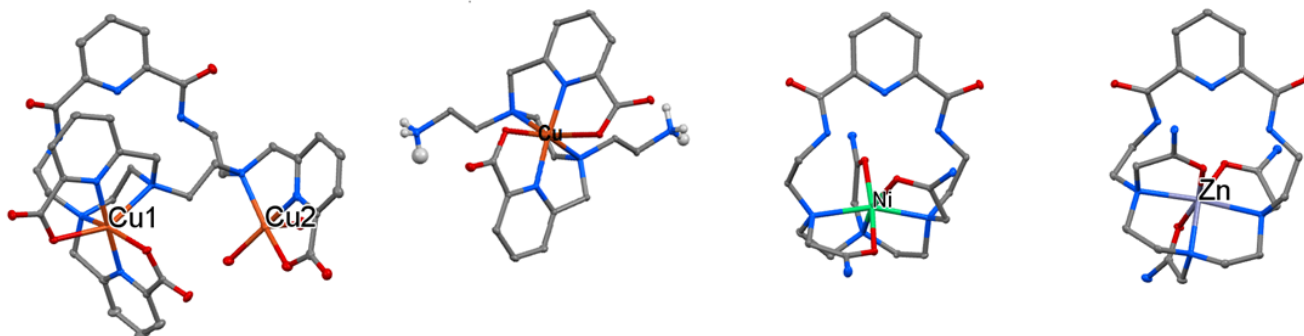


Рисунок 2. РСА комплексов $\text{Cu}^{2+}\cdot\mathbf{2}$, $\text{Cu}^{2+}\cdot\mathbf{4}$, $\text{Ni}^{2+}\cdot\mathbf{3}$, $\text{Zn}^{2+}\cdot\mathbf{3}$

Таким образом, в ходе работы была синтезирована серия комплексонов с пиколинатными, амидными и карбоксильными хелатирующими группами. Были изучены их комплексообразующие свойства с катионами различных металлов. Наиболее прочные комплексы образует ациклический лиганд **6**.

Синтез и исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РФФ № 18-73-10035, подтверждение структуры полученных соединений проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список литературы:

1. V.V.Egorova, O.A.Fedorova, S.N.Kalmykov, *Russ.Chem. Rev.*, **2019**, 88, 901-924.
2. S. Liu, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 445-461.
3. E. Boros, B. Marquez, O. F. Ikotun, *Ligand Design in Medicinal Inorganic Chemistry*, **2014**, 47-79.
4. А.А. Бахарева, А.Д. Зубенко, О.А. Федорова, *Успехи в химии и химической технологии*, **2019**, 7, 18-20.

СОДЕРЖАНИЕ

Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров

Конкурсные работы	стр.
СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ СЕЛЕКТИВНОСТИ В N,O-ДОНОРНЫХ ЭКСТРАГЕНТАХ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ МИНОРНЫХ АКТИНИДОВ <u>Н. Е. Борисова</u> , А.В. Иванов, П. И. Матвеев	1
СИНТЕЗ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С-О СОЧЕТАНИЕ АЦИЛПЕРОКСИДОВ <u>В.А. Виль</u> , Я.А. Барсебян, Е. С. Горлов, А. О. Терентьев	5
РЕАКЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ АЦЕТАЛЕЙ С НУКЛЕОФИЛАМИ – НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ <u>А.С. Газизов</u> , А.В. Смолочкин, Т.С. Ризбаева, Р.А. Турманов, А.С. Меляшова, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик	9
ОЛИГООРГАНОТЕТРЕЛАНЫ: СОЕДИНЕНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ 14-ОЙ ГРУППЫ СО СВЯЗЯМИ ЭЛЕМЕНТ-ЭЛЕМЕНТ К.В. Зайцев	13
ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ НА SiO ₂ ИМИДЫ ТИТАНА КАК КАТАЛИЗАТОРЫ ОКСО-ИМИДНОГО ГЕТЕРОМЕТАТЕЗИСА <u>Д.Н. Зарубин</u> , П.А. Жижко, А. В. Пичугов, А. С. Бушков, А. В. Румянцев	17
ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ В СИНТЕЗЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ <u>О. А. Иванова</u> , А.О. Чагаровский, И.А. Андреев, И. В. Трушков	21
НОВЫЕ УЛУЧШЕННЫЕАЛЛИЛБОРИРУЮЩИЕ РЕАГЕНТЫ С «ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ» АДАПТИВНОСТЬЮ Н.Ю. Кузнецов	25
НАНОРАЗМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ(IV) С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ИНИЛПИРРОЛИДОНА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ <u>С. В. Курмаз</u> , Г. И. Козуб, В. А. Курмаз, В. М. Игнатъев, Н. С. Емельянова, А. А. Балакина, А. А. Терентьев	29
АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ТРУДНОДОСТУПНЫХ НЕБЕЛКОВЫХ АЛЬФА-АМИНОКИСЛОТ <u>В. А. Ларионов</u> , Н. В. Столетова, Т.Ф. Савельева, З. Т. Гугкаева, А. Ф. Смольяков, В. И. Малеев	33
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С НОВЫМИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ СУБСТРАТАМИ, ИМЕЮЩИМИ В СВОЕМ СОСТАВЕ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ УГЛЕРОД-АЗОТ <u>Е.А. Никифорова</u> , Д.В. Байбародских, Д.П. Зверев, Р.Р. Махмудов, Н.Ф. Кириллов	37
РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДАУНОРУБИЦИНА ИЗ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО СОПОЛИМЕРА PLGA И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ <u>Никольская Е.Д.</u> , Моллаева М.Р., Фомичева М.В., Сокол М.Б., Яббаров Н.Г.	41

ПОЛИМЕР С ВНУТРЕННЕЙ МИКРОПОРИСТОСТЬЮ ПИМ-1: СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ, СВОЙСТВА	45
<u>И. И. Пономарев</u> , А.Ю. Алентьев, К.А. Лысенко, И.В. Благодатских, К.М. Скупов, Ю.А. Волкова, Д.Ю. Разорёнов, Ив.И. Пономарев	
ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОТВЕРЖДЕНИЯ И СВОЙСТВА КРЕПЯЩИХ СОСТАВОВ НА ОСНОВЕ ОЛИГОДИЕНУРЕТАНЭПОКСИДНОГО КАУЧУКА И РАЗЛИЧНЫХ ДИНИТРИЛОКСИДОВ	49
<u>О.И. Сидоров</u> , Н.Е. Евсеев, Д.А. Беляков, О.С. Фурсова	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИФТОРКАРБЕНА С РАЗОБЩЕННЫМИ ЛЬЮИСОВЫМИ ПАРАМИ	53
<u>В.О.Смирнов</u> , Е. А. Ильин А. Д. Володин, А. А. Корлюков, А. Д. Дильман	
ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫЕ ФЕРРОЦЕНЫ. СИНТЕЗ, РАЗДЕЛЕНИЕ НА ЭНАНТИОМЕРЫ И DFTРАСЧЕТЫ	57
<u>Л.В. Снегур</u> , Ю.А. Борисов, С.С. Киселев, Ю.В. Ермоленко, А.А. Сименел	
САМОСБОРКА КИСЛОТ ВИДА ХООН (X = P, AS) В РАСТВОРЕ: ТРИМЕРЫ, ТЕТРАМЕРЫ, КЛЕТКИ	61
<u>П.М. Толстой</u> , В.В. Муллоярова, И.С. Гиба	
КАТИОН КОНТРОЛИРУЕМОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ФОТОХРОМНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 8-АЗОЛИЛ ЗАМЕЩЕННЫХ СПИРОБЕНЗОПИРАНОВ	65
<u>А. В. Чернышев</u> , А. В. Метелица, Н. А. Волошин, А. А. Гуда, Е. В. Соловьева, Е. Б. Гаева, И. А. Ростовцева	
НАПРАВЛЕННЫЕ МАГНИТНО-КОНТРАСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИДОАМИНОВЫХ ДЕНДРИМЕРОВ	69
<u>Яббаров Н.Г.</u> , Моллаева М.Р., Фомичева М.В., Сокол М.Б., Никольская Е.Д.	
Ежегодный конкурс-конференция научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов	
Конкурсные работы (устные доклады)	
СЕМИЧЛЕННЫЕ ЦИРКОНАЦИКЛОКУМУЛЕНА. ПРОТОЛИЗ И РЕАКЦИИ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ	73
М.В. Андреев	
ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ХОЛЕСТЕРИЧЕСКИЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ЭЛАСТОМЕРОВ:МЕХАНОИНДУЦИРОВАННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ	77
<u>Н. В. Баленко</u> , В. П.Шибяев, А. Ю. Бобровский	
МЕДИАТОРНЫЙ ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ДИСУЛЬФИДОВ С УЧАСТИЕМ ЗАМЕЩЕННЫХ О-АМИНОФЕНОЛОВ	81
<u>Д. А. Бурмистрова</u> , И. В. Смолянинов, Н. Т. Берберова	
НОВЫЕ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АЗИД/АЛКИН-СОДЕРЖАЩИЕ АМФИФИЛЬНЫЕ ИМИДАЗОЛИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]АРЕНАВ КАТАЛИЗЕ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ	85
<u>Р.И. Гарипова</u> , В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, Э.Д. Султанова, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин.	

ДИАЗОНИЕВАЯ ХИМИЯ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ПОЛИМЕРОВ КАК ПУТЬ К СОЗДАНИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ	88
<u>О. А. Гусельникова</u> , П. С. Постников, О. Е. Лютаков	
КОМПЛЕКСЫ DPP-BIANM В РЕШЕНИИ ПРИОРИТЕТНЫХ ПРОБЛЕМ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ	92
В. А. Додонов	
СИНТЕЗ НАПРЯЖЕННЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ УГЛЕВОДОРОДОВ НА ОСНОВЕ ДОСТУПНОГО БИО- И НЕФТЕХИМИЧЕСКОГО СЫРЬЯ	96
<u>Д. П. Зарезин</u> , М. А. Рудакова, С. В. Шорунов, В. И. Быков, В. О. Самойлов, А. Л. Максимов, М. В. Бермешев	
ПЕРЕГРУППИРОВКА ИМИДАЗОТИАЗОЛОТРИАЗИНОВ КАК ОСНОВА МЕТОДОЛОГИИ СТЕРЕОРЕГУЛИРУЕМОГО СИНТЕЗА ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРООКСИНДОЛА	100
А. Н. Измestьев	
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ И СВОЙСТВ ХАЛЬКОГЕН-АЗОТНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ МАГНЕТОАКТИВНЫХ СОЛЕЙ МЕТОДАМИ КВАНТОВОЙ ХИМИИ	104
<u>Е. М. Кадиленко</u> , Н. П. Грицан	
КАТАЛИТИЧЕСКАЯ C–N ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ГИДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛА	108
<u>Б. Я. Карлинский</u> , А. Ю. Костюкович, В. П. Анаников	
НОВЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ АДДИТИВНОЙ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ НОРБОРНЕНА	112
<u>Г. О. Карпов</u> , М. В. Бермешев	
БИЯДЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) С ДИАМИНОКАРБЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ	116
<u>М. В. Кашина</u> , М. А. Кинжалов	
СИНТЕЗ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ФУРОКСАНА	120
<u>А. А. Ларин</u> , А.В.Шаферов, Л.Л. Ферштат, Н.В. Муравьев, Н.Н.Махова	
ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ С ИЗБИРАТЕЛЬНО АКТИВИРУЕМЫМ ОТКЛИКОМ ДЛЯ ОПТИКИ И МЯГКОЙ РОБОТОТЕХНИКИ	124
С.М. Морозова	
МЕТАЛЛ-ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГАЛЛИЯ НА ОСНОВЕ ХЕЛАТООБРАЗУЮЩИХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА	128
<u>А. Ю. Мурко</u> , Н. И. Горшков, В. Д. Красиков	
СИНТЕЗ И ФОТОВОЛЬТАИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНГУЛЯРНЫХ И ЛИНЕЙНЫХ АНТРАТИОФЕНОВ	132
<u>Д. А. Невоструев</u> , Д. С. Баранов, О. Л. Кривенко, Е. С. Кобелева, А. А. Попов, Л. В. Кулик	
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С ТЕМПЕРАТУРНО-ИНДУЦИРОВАННЫМ СПИНОВЫМ ПЕРЕХОДОМ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БИС (ПИРАЗОЛ-3-ИЛ)ПИРИДИНОВ	136
<u>И. А. Никовский</u> , А.В. Полежаев, Д.Ю. Алешин, Нелюбина Ю.В.	

НОВЫЕ ФЕРМЕНТАТИВНО-РАСЩЕПЛЯЕМЫЕ КОНЪЮГИРОВАННЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОРФИРИНОИДОВ И ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ	140
<u>В. Ф. Отвагин</u> , Н. С. Кузьмина, Л. В. Крылова, А. В. Нючев, И. В. Балалаева, О. И. Койфман, А. Ю. Федоров	
КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА И НАНОЧАСТИЦ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТАЛЛОПАРОВОГО СИНТЕЗА	144
<u>М.С. Рубина</u> , А.Ю. Васильков, А. В. Наумкин	
МОНОКРИСТАЛЛЫ НА ОСНОВЕ ФЛУОРЕНИЛИДЕНА С АГРЕГАЦИОННО-ИНДУЦИРУЕМОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИЕЙ	148
<u>А. А. Сони́на</u> , А. Д. Куимов, И. П. Коскин	
РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ВИТАМИНА В6 (ПИРИДОКСАЛЯ).	152
<u>А.В. Трифонов</u> , Л.К. Кибардина , А. Б. Добрынин, А. Р. Бурилов, М. А. Пудовик	
ГРЕБНЕОБРАЗНЫЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ	156
<u>П. А. Фетин</u> , М.В. Кадников, В.И. Фетина, А.А. Лезов, И.М. Зорин	
ФЕРРОЦЕНИЛАЛКИЛИРОВАНИЕ В БЕСКИСЛОТНЫХ УСЛОВИЯХ	160
Е. В. Шевалдина	
ЦИКЛИЗАЦИИ ТРИАРИЛДИВИНИЛКЕТОНОВ: ОТ АНАЛОГОВ КОМБРЕТАСТАТИНА А-4 ДО ФОТОАКТИВНЫХ ДИАРИЛЭТЕНОВ	163
<u>А. В. Ядыков</u> , А. Е. Ерёмченко, И. В. Сонин, В. З. Ширинян	
Конкурсные работы (стендовые доклады)	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С α, β НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ	167
<u>Д.В. Байбародских</u> , Е.А. Никифорова, Д.П. Зверев, Е.В. Кусакина, Р.Р. Махмудов, Н.Ф. Кириллов	
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МАГНЕТИЗМ КАТИОННО-АНИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНОИДОВ НА ОСНОВЕ БИСАЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ФОРМИЛПИРАЗОЛ-5-ОНА	171
<u>Ю.И. Балуда</u> , А.Н. Гусев, М.А. Крюкова, К.А. Бабешкин, Н.Н. Ефимов, М.А. Кискин	
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ 2,2'-ДИПИРИДИЛА С ТРЕХХЛОРИСТОЙ СУРЬМОЙ	175
В. В. Белов	
СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ КОЛИСТИНА НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И СУКЦИНИЛХИТОЗАНА	179
<u>А. Н. Бокатый</u> , Н.В. Дубашинская, Ю. А. Скорик	
СИНТЕЗ, С-Н-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ И СВОЙСТВА ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, ВКЛЮЧАЮЩИХ АЗОЛО[А]ПИРИМИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ.	183
<u>Д. А. Газизов</u> , Е.Б. Горбунов, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин	

САМОСОБИРАЮЩИЕСЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИОННЫЕ РЕШЁТКИ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ КАК НОВЫЙ КЛАССОРГАНИЧЕСКИХ РЕГЕНЕРИРУЕМЫХ И САМОИЗЛЕЧИВАЮЩИХСЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ КИСЛОТ БРЕНСТЕДА. КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИНКАПСУЛЯЦИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ	187
<u>А. С. Гак</u> , С. А. Кузнецов, В. И. Рязанов, Ю. В. Нелюбина, С. М. Юнусов, Ю. Н. Белоконь	
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ СОЛЕЙ ГЕРМАНИЯ С ГЛИЦИНОМ, L-ВАЛИНОМ, В-АЛАНИНОМ И ГИДРОКСИАЛКИЛАМИНАМИ	191
<u>Д. А. Гапаненок</u> , Лёзов Д. В., Кочина Т. А	
ПОСТМОДИФИКАЦИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ МОНО-, БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ ОЛЕФИНОВ. СИНТЕЗ, ЗАКОНОМЕРНОСТИ, СВОЙСТВА	193
<u>В. А. Жигарев</u> , Ю. И. Денисова, М. Л. Грингольц	
СИНТЕЗ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ГИДРОКСИАЛКИЛАМИНОВ С СОЛЯМИ ПИРОМЕЛЛИТОВОЙ И ТЕРЕФТАЛЕВОЙ КИСЛОТ	197
<u>Д. А. Завьялова</u> , Ю. А. Кондратенко, Кочина Т.А.	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ РЕАКТИВОВ РЕФОРМАТСКОГО С СОЕДИНЕНИЯМИ, ИМЕЮЩИМИ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ УГЛЕРОД-АЗОТ В СОСТАВЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО ФРАГМЕНТА	201
<u>Д.П. Зверев</u> , Е.А. Никифорова, Д.В. Байбародских, Р.Р. Махмудов, Н.Ф. Кириллов	
НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ)-Б-ПОЛИ(D,L-ЛАКТИДА) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ	205
<u>Ю.А. Кадина</u> , Е.В. Разуваева, Н.Г. Седуш, С.Н. Чвалун	
СИНТЕЗ, ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АЛКЕНИЛСУЛЬФАНИЛНИКОТИНОВЫХ КИСЛОТ	209
<u>Е. В. Калита</u> , Д. Г. Ким, О. С. Ельцов, К. А. Корляков, В. В. Шарутин	
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ИЗОЦИАНИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЗОЛОТА(I)	213
<u>А. С. Кетова</u> , А. А. Еремина, М. А. Кинжалов	
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПИРИДИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ И КОМПЛЕКСОВ CU(II) С НИМИ	216
<u>А.Э. Колесников</u> , Г. А. Летягин, К. А. Смирнова	
ПОЛУСЭНДВИЧЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ 9 ГРУППЫ МЕТАЛЛОВ С N,N'-ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ КАТАЛИЗАТОРОВ CF ₃ -КАРБЕНОИДНОЙ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ИНДОЛОВ	220
<u>С. С. Кувшинова</u> , Ю. В. Нелюбина, Д. А. Логинов	
ОПТИМИЗАЦИЯ И АНАЛИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ЧАСТИЦ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ ТЕТРАФЕНИЛПОРФИРИНА	223
<u>М. Р. Моллаева</u> , Н. Г. Яббаров, М. Б. Сокол, М. В. Фомичева, Е. Д. Никольская	
МЕДЬ-ПРОМОТИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ [3+2]-АННЕЛИРОВАНИЯ С НИТРОАЛКЕНАМИ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	227
<u>В. А. Моторнов</u> , А. А. Таболин, С. Л. Иоффе	

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГОМОХИРАЛЬНЫХ 1D И 2D МОКП НА ОСНОВЕ ЛИГАНДА С ФРАГМЕНТАМИ А-ПИНЕНА И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ	231
<u>Б.М. Орлиогло</u> , К.А. Коваленко, А.М. Агафонцев	
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА СВОЙСТВА ТАННИН-ЖЕЛАТИНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ	234
<u>К. О. Осетров</u> , М. В. Успенская	
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ С-СЧЕТАНИЕ С УЧАСТИЕМ СУЛЬФИНАТОВ НАТРИЯ И АКТИВИРОВАННЫХ АЛКЕНОВ	238
<u>В. Д. Паршин</u> , О.М. Мулина, А.О. Терентьев	
КАРБОКСИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	240
<u>А.В. Пашанова</u> , А.Д. Зубенко, Е.В. Матазова, Б.В. Егорова	
СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМЕНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ	242
<u>П. С. Перевозчикова</u> , П. А. Никитина, Н. Э. Шепель, О. А. Федорова	
ОКИСЛЕНИЕ ДИФЕНИЛАЦЕТИЛЕНА В ПРИСУТСТВИИ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ И ПЛАТИНЫ	246
<u>А.С. Попова</u> , С.С. Шаповалов, И.А. Якушев	
ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРИАРИЛСУРЬМЫ С ДИГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫМИ КИСЛОТАМИ. СТРОЕНИЕ И ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ	248
<u>Ю. О. Пупкова</u> , В. В. Шарутин, О. К. Шарутина	
ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ INVITРОНАНОЧАСТИЦ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ D,L-ЛАКТИДА И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НА ИХ ОСНОВЕ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВОГО ПРЕПАРАТА ДОЦЕТАКСЕЛА	253
<u>Е. В. Разуваева</u> , Ю. А. Кадина, Н.Г. Седуш, Т. Д. Пацаев, С. В. Алешин, А. А. Назаров, С. Н. Чвалун	
ОДНОРЕАКТОРНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ	257
Г.Н. Сахабутдинова	
А-АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АЛЬДЕГИДЫ В ТРЕХКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЯХ С СН-КИСЛОТАМИ	261
<u>С. А. Соков</u> , С. С. Злотский, А. А. Голованов	
ПОДХОДЫК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМУ АНАЛИЗУ АДРЕСНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	265
<u>М.Б. Сокол</u> , В. А. Зенин, Н. Г. Яббаров, М. Р. Моллаева, М.В. Фомичева, Е.Д. Никольская	
ЦИКЛОМЕТАЛЛИРОВАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЛАТИНЫ(II) С ИЗОЦИАНИДНЫМИ ЛИГАНДАМИ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	269
<u>Э.В. Соколова</u> , М. А. Кинжалов	

ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТВОРА ФУЛЛЕРЕНА C ₆₀ В ТРИГЛИЦЕРИДЕ КАПРИЛОВОЙ И КАПРИНОВОЙ КИСЛОТ С ДОБАВЛЕНИЕМ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ	273
М.К. Спиридонова	
РАЗРАБОТКА ПОЛИМЕРНЫХ ФОРМ СИЛИБИНА И УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ	276
<u>М.В. Фомичева</u> , О.Г. Терещенко, В.В. Заварзина, Н.Г. Яббаров, М.Р. Моллаева, М.Б. Сокол, Е.Д. Никольская	
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ДИКАРБОКСИЛАТОВ ТРИС(2-МЕТОКСИ-5- ХЛОРФЕНИЛ)СУРЬМЫ[(2-MeO)(5-Cl)C ₆ H ₃] ₃ Sb[OC(O)R] ₂ , R = CF ₂ Br, C ₆ H ₃ F ₂ -2,5	280
<u>О. А. Хайбуллина</u> , В. В. Шарутин , О. К. Шарутина	
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ СВОЙСТВ ПИРИДИН- СОДЕРЖАЩИХ КОМПЛЕКСОНОВ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ	284
<u>А. А. Щукина</u> , А .Д. Зубенко, О. А. Федорова	