

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального  
исследовательского центра Российской академии наук

Российское химическое общество им. Д. И. Менделеева

# **НАУЧНЫЕ ТРУДЫ**

**Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН**

Том 1

Уфа  
2023

УДК 547+544+544.47  
ББК 24.2+24.5+24.544  
Н34

**Редакционная коллегия:**

доктор химических наук, доцент **Д. Ш. Сабилов** (*ответственный редактор*)  
кандидат химических наук, доцент **И. С. Шепелевич** (*ответственный за выпуск*)  
доктор химических наук, профессор **Б. И. Кутепов**  
доктор химических наук, профессор **В. Р. Ахметова**  
доктор химических наук, доцент **Л. В. Парфенова**  
доктор химических наук, профессор **Г. Л. Шарипов**  
доктор химических наук, профессор **Л. М. Халилов**

**Научные труды Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.**

Н34 Том 1 / отв. ред. Д. Ш. Сабилов. – СПб.: Издательство «Социально-гуманитарное знание»,  
2023. – 166 с.  
ISBN 978-5-9909004-7-9

В сборнике представлены достижения ученых Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук за 2023 год. Рассмотрены новые синтетические методы в органической и биоорганической химии, металлокомплексный и гетерогенный катализ, вопросы физической химии и компьютерного моделирования, химии высоких энергий.

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

УДК 547+544+544.47  
ББК 24.2+24.5+24.544

ISBN 978-5-9909004-7-9

© Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, 2023  
© Издательство «Социально-гуманитарное знание», 2023

DOI: 10.15643/swipc-2023-1

# Тиометилирование 1Н-пиррола в воде в синтезе N,S-производных и предикторный анализ биологической активности

Э. М. Галимова, Д. В. Леонтьев, В. Р. Ахметова\*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: vnirara@mail.ru

Синтезированы азот-, кислород-, серосодержащие производные пиррола реакциями нуклеофильного замещения 2,5-диаминометилпроизводных с тиолами. Оценена их биодоступность по правилу пяти Липински с использованием программного обеспечения OSIRIS Property Explorer, а также критерий токсичности с помощью программы GUSAR.

**Ключевые слова:** 1Н-пирролы, S-нуклеофилы, тиометилирование, правило пяти Липински.

Азот-, кислород-, серо-содержащие гетероциклические соединения обладают полидентантными свойствами и могут быть применены в качестве лекарственных, антиканцерогенных, противовирусных препаратов, антибиотиков, антидотов. Поиск новых соединений, обладающих фармакологическими свойствами и низкой токсичностью – актуальная задача медицинской химии. Перспективными объектами являются гетероатомные производные пиррола, вследствие широкой распространенности этого азогетероцикла в природе. Например, гемоглобин – порфирин, ответственный за перенос кислорода в ткани организма. В настоящее время различные синтетические производные пирролов получены либо многостадийным способом или через наведенные на остов C=O-группы. Однако прямая функционализация пиррола **1a** электрофильными или S-нуклеофильными реагентами, как правило, сопровождается поликонденсацией с образованием амино- и тиосодержащих смол.

В настоящей работе изучена возможность введения сульфанильного заместителя с целью получения 2,5-дизамещенных S-производных пирролов, поскольку ее

присутствие, как правило, увеличивает антиоксидантные свойства молекулы. Идея синтеза заключалась в разработке двухстадийного способа в воде с использованием реакции аминметилирования и нуклеофильного замещения аминогрупп на тиоэфирные.

В итоге нами получены *N,S*-содержащие производные пиррола через 2,5-бис-диметиламинометил-1H-пиррол **1b**, синтез которого известен [1] (схема 1). Далее, нуклеофильное замещение аминогрупп проходит в присутствии Sm-катализатора с выходами до 60%. По-видимому, замещение происходит посредством кватернизации продукта **1b** хлоридом самария, т.к. в таком виде аминогруппа является легко уходящей группой. В литературе известны способы 2,5-функционализации пиррола с использованием дополнительной стадии кватернизации азота с двухмольным количеством метилиодида [2].

Таким образом, на второй стадии разработанного нами способа (схема 1) протекает 2 процесса – кватернизация диметиламиногрупп под действием Sm-катализатора с последующим нуклеофильным замещением на тиоэфирные группы.

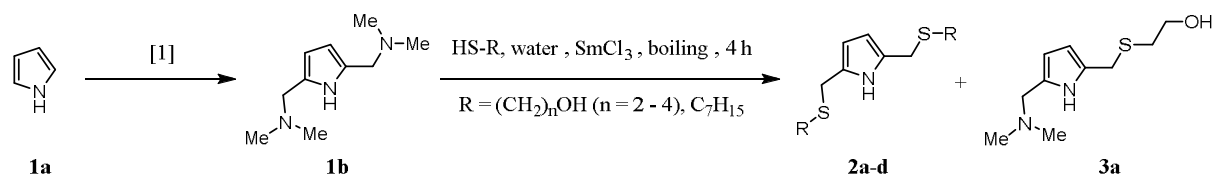


Схема 1. Получение S-содержащих производных пиррола.

Оказалось, что в случае реакции с 2-меркаптоэтанолом наряду с образованием целевого продукта **2a** происходит неполное замещение продукта **1b**. В результате образуется соединение **3a** (выход 33%), содержащее гидрокси-, amino- и сульфидную функциональные группы.

Для данных соединений был проведен предикторный анализ критерия биодоступности по правилу пяти Липински с использованием программного обеспечения OSIRIS Property Explorer [3]. Результаты приведены в таблице 1. Как видно, по проницаемости в клетки более эффективны 2,5-дитиометильные производные пиррола **2a-2c**, имеющие площадь тополигической полярной поверхности молекул (TPSA) 106.85. Кроме того, согласно значениям  $\log(P)$ , эти же молекулы обладают достаточной липофильностью, что подтверждает их соответствие критериям пероральной биодоступности.

Таблица 1. Анализ структур **1b**, **2a-d**, **3a** на соответствие правилу пяти Липински

№	MW ( $\leq 500$ )	ДВС, $\leq 5$	АВС, $\leq 10$	Log(P), $\leq 5$	TPSA, $\leq 90\text{\AA}^2$
<b>1b</b>	181.28	1	3	-0.26	22.27
<b>2a</b>	247.38	3	3	0.54	106.85
<b>2b</b>	275.44	3	3	1.45	106.85
<b>2c</b>	303.49	3	3	2.36	106.85
<b>2d</b>	355.65	1	1	6.94	66.39
<b>3a</b>	575.97	2	3	0.14	64.56

MW – молекулярная масса; ДВС – доноры водородной связи; АВС – акцепторы водородной связи; Log(P) – коэффициент распределения октан : вода; TPSA – площадь полярной поверхности молекулы

Таблица 2. Оценка токсичности для соединений **1b, 2a-d, 3a**

№	Rat LD50, mg / kg (class)			
	IP	IV	Oral	SC
<b>1b</b>	134.7 (4)	30.37 (3)	516 (4)	302.4 (4)
<b>2a</b>	1210 (5)	296 (4)	4059 (5)	785.3 (4)
<b>2b</b>	1101 (5)	337.5 (5)	2823 (5)	2246 (5)
<b>2c</b>	1133 (5)	321.6 (5)	2550 (5)	1828 (5)
<b>2d</b>	813.9 (5)	136 (4)	1561 (4)	1553 (5)
<b>3a</b>	139.2 (4)	175.6 (4)	606 (4)	782.2 (4)

IP – внутрибрюшинное введение; IV – внутривенно; Oral – перорально; SC – подкожно

Оценка токсичности на крысах была посчитана с помощью программы GUSAR (таблица 2) [4].

Расчетный прогноз токсикологического эффекта (табл. 2) демонстрирует для соединений 2a-2c отсутствие риска возможностей токсических эффектов. Соединения 2, 3 относятся к 4 / 5 классу опасности в соответствии с системой классификации, предложенной международной организацией экономического сотрудничества и развития (OECD). При этом *O,S*-производное 2a при пероральном введении относится к практически нетоксичным веществам (4059 мг/кг). Однако следует учитывать, что полученные значения являются ориентировочными и на практике могут несколько

расходиться с фактическими параметрами в зависимости от способа введения препарата, времени действия и т.д.

Таким образом, тиометильные производные пиррола 2a-2c являются перспективными объектами для дальнейшего биологического исследования *in vitro* и *in vivo*.

*Работа выполнена в рамках гос. задания FMRS-2022-0079.*

## Литература

1. Ахметова В. Р., Бикбулатова Э. М., Ахмадиев Н. С., Яныбин В. М., Бойко Т. Ф., Кунакова Р. В., Ибрагимов А. Г. Направленное аминометилирование пиррола, индола и карбазола N,N,N',N'-тетраметилметандиамином // ЖОрХ. 2018. 54(5), С. 699–704.
2. Kim I. T., Elsenbaumer R. L. Convenient synthesis of 1-alkyl-2,5-bis(phenylthiomethyl)pyrroles using the Mannich reaction // Tetrahedron Letters. 1998. V. 39(1). P. 1087–1090.
3. Sander T. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. [http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property\\_explorer/index.html](http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer/index.html)
4. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russian. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>

---

# Thiomethylation of 1H-pyrrole in water in the synthesis of N,S-derivatives and predictor analysis of biological activity

E. M. Galimova, D. V. Leontiev, V. R. Akhmetova\*

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: vnirara@mail.ru

Nitrogen-, oxygen-, and sulfur-containing pyrrole derivatives were synthesized by reactions of nucleophilic substitution of 2,5-diaminomethyl derivatives with thiols. Bioavailability of synthesised compounds by Lipinski's rule of five using the OSIRIS Property Explorer software, as well as the toxicity criterion using the GUSAR program were assessed.

**Keywords:** 1H-pyrroles, S-nucleophiles, thiomethylation, Lipinski's rule of five.

DOI: 10.15643/swipc-2023-2

# Новое в синтезе карбамоилзамещенных бензамидов

Р. Р. Хайруллина

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: reginessa@mail.ru

Показаны новые аспекты мультикомпонентной реакции конденсации региоизомерных аминобензамидов с формальдегидом и (тио)карбамидом без растворителей в присутствии  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализаторов.

**Ключевые слова:** мультикомпонентные реакции, региоизомерные аминобензамиды, ациклические и бициклические азотсодержащие соединения, формальдегид, катализ.

Интерес к соединениям с карбамидным фрагментом обусловлен широким спектром биологической активности. Производные карбамидов обладают антимикробной, противоопухолевой, антиоксидантной и антибактериальной активностью [1–7], перспективны в качестве синтонов при получении алкалоидов с противоопухолевыми свойствами, ингибиторов NO-синтазы, ростостимуляторов сахаромидетов [8], а также в качестве сорбентов ионов тяжелых и драгоценных металлов [9, 10].

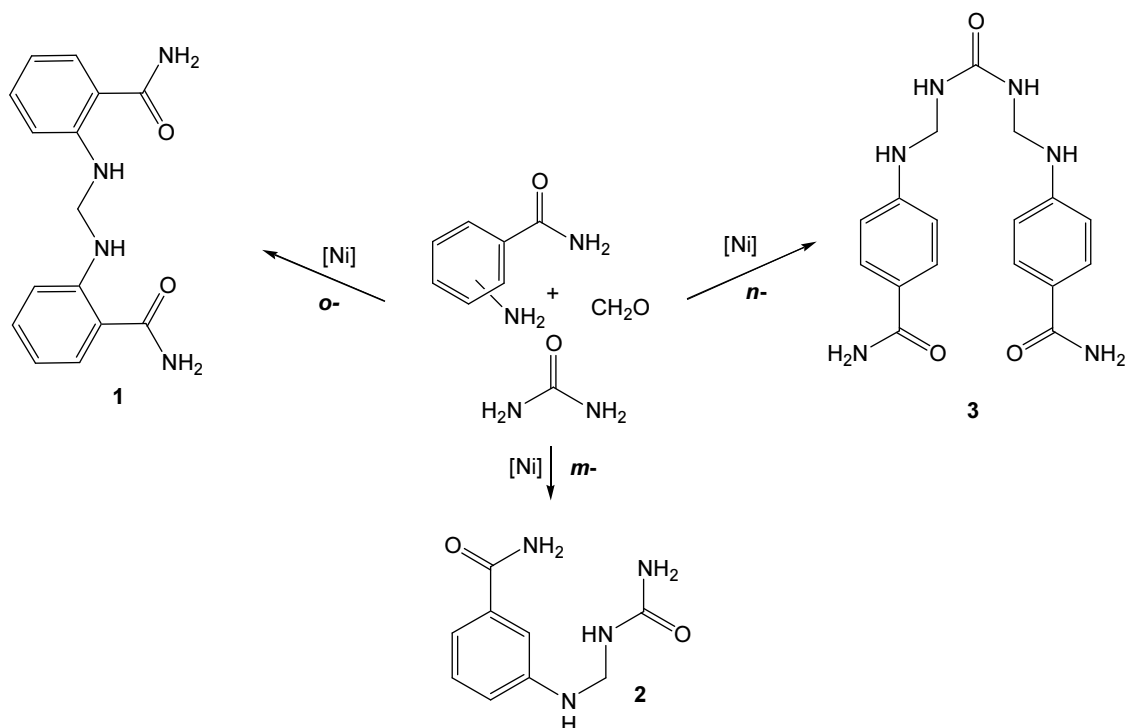
Кроме того, мочевина и ее производные применяются в сельском хозяйстве в качестве ростостимуляторов для улучшения показателей количества и качества урожая [11–13].

Ранее нами было показано каталитическое аминометилирование первичных аминов с помощью реагентов – N,N'-бис[(диметиламино)метил](тио)карбамидов, с участием Cu-, Ni- и Sm- содержащих катализаторов [14–16].

С целью расширения границ каталитического аминометилирования, а также получения карбамоилзамещенных бензамидов, в настоящей работе детально рассмотрен подход получения целевых соединений мультикомпонентной конденсацией

региоизомерных аминокбензамидов с формальдегидом и карбамидами в отсутствие растворителей с участием солей d- и f-элементов в качестве катализаторов.

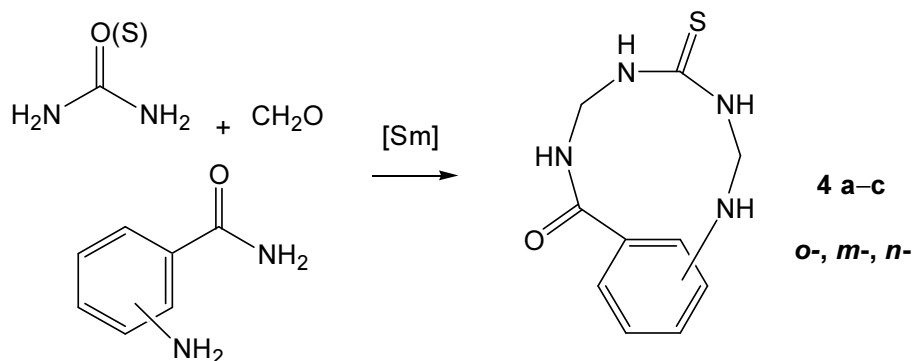
Первоначально была изучена конденсация региоизомерных аминокбензамидов с водным раствором формальдегида, мочевиной в присутствии катализаторов, проявивших наилучшую активность в реакциях аминотилирования [15, 16]. Так, реакция мочевины с формалином (37%-ный водный раствор) и аминокбензамидами в условиях (аминокбензамид :  $\text{CH}_2\text{O}$  : мочевина :  $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] = 1:2:1:0.1$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 8 ч) в отсутствие растворителей привела к ациклическим соединениям **2** и **3** с выходами 25 и 18% соответственно. 2-Аминокбензамид не вступил в реакцию с карбамидом, давая гем-диамин **1** с выходом 41%.



Проведение реакции в разработанных условиях в присутствии в качестве катализатора 10 мол%  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  привело к целевым продуктам **1–3** с выходами 32% (**1**), 21% (**2**) и 19% (**3**) соответственно.

В случае замены карбамида на тиокарбамид направление реакции меняется. Так, в условиях (аминокбензамид :  $\text{CH}_2\text{O}$  : тиомочевина :  $[\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}] = 1:2:1:0.1$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 8 ч) мультикомпонентная конденсация позволила получить конденсированные бициклы **4 а-с** с выходами 14–22% соответственно.





Таким образом, мультикомпонентная конденсация региоизомерных аминобензамидов с помощью (тио)карбамидов и формальдегида в присутствии солей d- и f-элементов позволяет конструировать бициклические и ациклических производные бензамида с (тио)карбамидным фрагментом.

*Работа выполнена в соответствии с исследованиями и планами Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН [FMRS-2022-0079 (2022–2024)].*

## Литература

1. Popovic-Djordjevic J. B., Jevtic I. I., Grozdanic N. Dj., Segan S. B., Zlatovic M. V., Ivanovic M. D., Stanojkovic T. P.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity and cytotoxic effects of some cyclic urea and carbamate derivatives // *J. of Enzyme Inhibition and Med. Chem.* 2017. Vol. 32. No 1. Pp. 298–303.
2. Smolobochkin A. V., Gazizov A. S., Burirov A. R., Pudovik M. A., Sinyashin O. G. Advances in the synthesis of heterocycles bearing an endocyclic urea moiety // *Russ. Chem. Rev.* 2021. Vol. 90. Pp. 395–417.
3. Deeb O., Jawabreh M. Exploring QSARs for Inhibitory Activity of Cyclic Urea and Nonpeptide-Cyclic Cyanoguanidine Derivatives HIV-1 Protease Inhibitors by Artificial Neural Network // *Advances in Chemical Engineering and Science.* 2012. No 2. Pp. 82–100.
4. Gruninger S. E., Goldman M. Evidence for urea cycle activity in *Sporosarcina ureae* // *Arch Microbiol.* 1988. Vol. 150. Pp. 394–399.
5. Nikolaev A. E., Semenov V. E., Voloshina A. D., Kulik N. V., Resnik V. S. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinophanes containing a uracil moiety and a bridging sulfur atom // *Pharm. Chem. J.* 2010. Vol. 44. No 3. Pp. 130–133.
6. Movassaghi M., Siegel D. S., Han S. Total synthesis of all (-)-agelastatin alkaloids // *J. Royal Soc. Chem.* 2010. No 1. Pp. 561–566.
7. Proskuryakov S. Ya., Konoplyannikov A. G., Skvortzov V. G., Mandrugun A. A., Fedoseev V. M. Nitric oxide synthase inhibitors containing the carboxamidine group or its isosteres // *Russian Chemical Reviews.* 2005. Vol. 74. No 9. Pp. 859–870.

8. Ахметова В. Р., Зайнуллин Р. А., Хайруллина Р. Р., Хабибуллина Г. Р., Кунакова Р. В. Однореакторный синтез и ростостимулирующая активность в отношении *Saccharomyces Cerevisiae* насыщенных N,S\_гетероциклов // БХЖ. 2014. Vol. 21. No 4. Pp. 143–149.
9. Baeva L. A., Anpilogova G. R., Parfenova M. A., Nugumanov R. M., Fatykhov A. A., Lyapina N. K. Synthesis and Properties of Alkylthiomethylated Urea Derivatives // Russ. J. Appl. Chem. 2014. Vol. 87. No 2. Pp. 194–199.
10. Mel'nik I. V., Stolyarchuk N. V., Kozhara L. I., Goncharik V. P., Zub Yu. L. Synthesis of Bridged Polysilsesquioxane Xerogels with Thiourea Groups // Russ. J. Gen. Chem. 2013. Vol. 83. No 8. Pp. 1613–1620.
11. Ibrahim M., Khan A. Phenology and Maize Crop Stand in Response to Mulching and Nitrogen Management // Sarhad J. Agriculture. 2017. Vol. 33. No 3. Pp. 426–434.
12. Bajwa G. A., Khan M. A. Management of Macro- and Micro Nutrients in Soil and Mulberry Foliage in Peshawar, Pakistan // Sarhad J. Agriculture. 2015. Vol. 31. No 3. Pp. 151–158.
13. Saeed M. T., Wahid M. A., Saleem M. F., Cheema M. A., Shahid M., Abdul-Shakoor, Abdul-Sattar. Improving the Stand Establishment, Phenology and Yield of Soybean (*Glycine max L.*) by Various Physiological Enhancements // Pakistan J. Agricultural Research. 2017. Vol. 30. No 3. Pp. 218–225.
14. Khairullina R. R., Geniyatova A. R., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis of 5-Alkyl-1,3,5-triazinane-2-ones and 5-Alkyl-1,3,5-triazinane-2-thiones Using Cu- and Sm-Containing Catalysts // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. No 6. Pp. 904–908.
15. Khairullina R. R., Tyumkina T. V., Geniyatova A. R., Mullagil'dina F. K., Ibragimov A. G. Catalytic Aminomethylation of Aminobenzamides with Bis(N,N-dimethylamino)methane and Carbamides // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. No 2. Pp. 204–211.
16. Khairullina R. R., Tyumkina T. V., Geniyatova A. R., Abdullin M. F., Ibragimov A. G. Catalytic Cycloaminomethylation of Aminobenzamides with 1,3-Bis[dimethylamino(methoxy)methyl]thiourea // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. No 3. Pp. 378–384.

---

## New in the synthesis of carbamoyl-substituted benzamides

R. R. Khairullina

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: reginessa@mail.ru

New aspects of the multicomponent condensation reaction of regioisomeric aminobenzamides with formaldehyde and (thio)urea without solvents in the presence of  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  as catalysts are shown.

**Keywords:** multicomponent reactions, regioisomeric aminobenzamides, acyclic and bicyclic nitrogen-containing compounds, formaldehyde, catalysis.

DOI: 10.15643/swipс-2023-3

# Тетракис(диметиламино)дидоборан – ключевой реагент в синтезе тетраазатрициклов

В. Ю. Кирсанов, Е. Б. Рахимова\*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: rakhimovaelena@mail.ru

Внутримолекулярной реакцией гетероциклизации полиаминов с тетракис(диметиламино)дидобораном впервые синтезированы тетраазатрициклы, содержащие два атома бора в молекулярном каркасе.

**Ключевые слова:** гетероциклизация, полиамины, тетракис(диметиламино)дидоборан, полигетероциклические соединения.

Среди синтетических органических веществ особое место занимают соединения азота. Число новых соединений, содержащих атомы азота и проявляющих биологическую активность, непрерывно растет [1]. Была показана [2–4] возможность получения тетраазатрициклов конденсацией тетраминов с глиоксалем. Нетривиальные каркасные бис-амины могут быть получены реакцией полиаминов с циклогексан-1,2-дионом как электрофильным агентом [5].

Включение атомов бора в молекулярный каркас азаполициклов представляет несомненный интерес с точки зрения как фундаментальных, так и прикладных исследований. Среди дидоборановых соединений следует выделить тетракис(диметиламино)дидоборан  $B_2(NMe_2)_4$ , который используется в качестве синтетического предшественника большинства производных. Известно, что реакцией  $B_2(NMe_2)_4$  с диаминами [6, 7] получены разные полигетероциклические соединения. В научной литературе отсутствуют данные об участии полиаминов в реакции гетероциклизации с тетракис(диметиламино)дидобораном.

В связи с этим, целью работы стало изучение возможности использования  $B_2(NMe_2)_4$  в качестве ключевого реагента в синтезе тетраазатрициклов, содержащих атомы бора в молекулярном каркасе.

Предварительными экспериментами нами установлено, что взаимодействие триэтилентетрамина **1** с тетракис(диметиламино)дидбораном **2** при мольном соотношении исходных реагентов как 1:1 в оптимальных условиях реакции (EtOH, 0°C, 2 ч) приводит к селективному образованию гексагидро-3*H*,6*H*-2*a*,5,6,8*a*-тетрааза-5*a*,8*b*-дидбораценафтилена **3** с выходом 35% (схема 1).

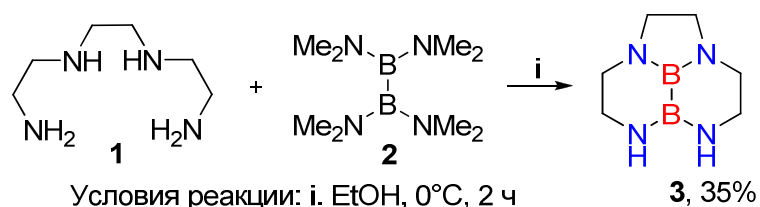


Схема 1. Синтез пергидро тетраазадидбораценафтилена.

Замена триэтилентетрамина **1** на другие линейные полиамины, а именно 1,2-бис(3-аминопропиламино)этан **4** и *N,N'*-бис(3-аминопропил)-1,3-пропандиамин **5**, в разработанных условиях реакции дает ранее неизвестные продукты-аналоги – декагидро-2*a*,6,7,10*a*-тетрааза-6*a*,10*b*-дидборциклопента[*ef*]гептален **6** и декагидро-1*H*-3*a*,7,8,11*a*-тетрааза-7*a*,11*b*-дидборбензо[*ef*]гептален **7** соответственно с выходами 39–42% (схема 2).

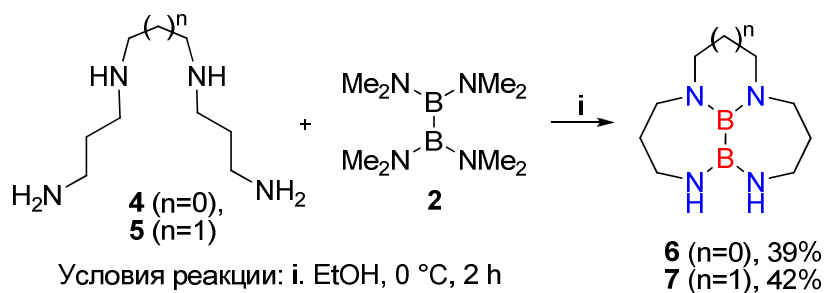


Схема 2. Гетероциклизация полиаминов с тетракис(диметиламино)дидбораном.

Таким образом, внутримолекулярная гетероциклизация полиаминов с тетракис(диметиламино)дидбораном позволяет синтезировать новые дидборсодержащие тетраазатрицикланы. Полученные соединения представляют интерес в качестве прекурсоров в дальнейшем синтезе функционально замещенных тетрацикланов с потенциальной цитотоксической и противоопухолевой активностью [8–10].

*Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИНК УФИЦ РАН (FMRS-2022-0079, FMRS-2022-0074).*

## Литература

1. Kerru N., Gummidi L., Maddila S., Gangu K. K., Jonnalagadda S. B. A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications // *Molecules*. 2020. V. 25. P. 1909–1952.
2. Herve G., Bernard H., Le Bris N., Le Baccon M., Yaquanc J.-J., Handel H. Condensation of glyoxal with triethylenetetraamine. Stereochemistry, cyclization and deprotection // *Tetrahedron Lett.* 1999. V. 40. Is. 13. P. 2517–2520.
3. Herve G., Bernard H., Toupet L., Handel H. Condensation of Glyoxal with Triethylenetetraamine; Isomerization and Cyclization // *Eur. J. Org. Chem.* 2000(1). P. 33–35.
4. Desogere P., Bernhard C., Goze C., Penouilh M.-J., Rousselin Y., Denat F. Selectively Functionalized Constrained Polyazamacrocycles: Building Blocks for Multifunctional Chelating Agents // *Eur. J. Org. Chem.* 2013. V. 2013. P. 1538–1545.
5. Prokhorov A., Le Bris N., Bernard H., Claudon G., Handel H. Cyclohexanedione Bisaminals as Intermediates for Cyclen, Homocyclen, and Cyclam Synthesis // *Syn. Comm.* 2006. V. 36. P. 3271–3282.
6. Xie X., Haddow M. F., Mansell S. M., Norman N. C., Russell C. A. Diborane(4) compounds with bidentate diamino groups // *Dalton Trans.* 2012. V. 41. P. 2140–2147.
7. Alibadi M. A. M., Batsanov A. S., Bramham G., Charmant J. P. H., Haddow M. F., MacKay L., Mansell S. M., McGrady J. E., Norman N. C., Roffey A., Russell C. A. 1,1- and 1,2-isomers of the diborane(4) compound B<sub>2</sub>{1,2-(NH)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>}<sub>2</sub> and a TCNQ Co-crystal of the 1,1-isomer // *Dalton Trans.* 2009. P. 5348–5354.
8. Rakhimova E. B., Kirsanov V. Yu., Mescheryakova E. S., Khalilov L. M., Ibragimov A. G., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Dzhemilev U. M. First example of catalytic synthesis of difurazanohexahydrohexaazapyrenes and in vitro study of their antitumor activity // *ACS Med. Chem. Lett.* 2019. V. 10. P. 378–382.
9. Rakhimova E. B., Kirsanov V. Yu., Tret'yakova E. V., Khalilov L. M., Ibragimov A. G., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Dzhemilev U. M. Synthesis, structure, and antitumor activity of 2,9-disubstituted perhydro 2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazadibenzotetracenes // *RSC Adv.* 2020. V. 10. P. 21039–21048.
10. Rakhimova E. B., Kirsanov V. Yu., Kuzmina U. Sh., Galyautdinov I. V., Vakhitova Y. V. Synthesis and cytotoxic activity of new hexaazadibenzotetracenes derived from trans-1,2-diaminocyclohexane // *Mendeleev Commun.* 2023. V. 33. P. 112–114.

---

# Tetrakis(dimethylamino)diborane – a key reagent in the synthesis of tetraazadiborontricyclanes

V. Yu. Kirsanov, E. B. Rakhimova\*

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: rakhimovaelena@mail.ru

Tetraazatricyclanes containing two boron atoms in the molecular framework were synthesized for the first time by the intramolecular heterocyclization reaction of polyamines with tetrakis(dimethylamino)diborane.

**Keywords:** heterocyclization, polyamines, tetrakis(dimethylamino)diborane, poly heterocyclic compounds.

DOI: 10.15643/swipс-2023-4

# Новый гексаметанофуллерен – потенциальный противоопухолевый препарат

Л. Л. Хузина

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: Khuzinall@mail.ru

Осуществлен синтез гексаметанофуллерена, содержащего 6 молекул 5Z,9Z-диеновой кислоты с использованием реакций Бингеля и Бингеля-Хирша, в качестве потенциального противоопухолевого препарата.

**Ключевые слова:** гексаметанофуллерены; реакция Бингеля и Бингеля-Хирша; 5Z,9Z-диеновые кислоты.

Одной из важных задач современной фармакологии при разработке противоопухолевых препаратов является создание эффективных систем для направленного транспорта лекарственных средств. Это связано с тем, что большинство противоопухолевых препаратов высокотоксичные и при введении в организм они часто вызывают побочные действия.

Фуллерены обладают уникальными свойствами, такими как мощной электронно-акцепторной активностью, высокой поляризуемостью молекулы, наличие большого числа эквивалентных реакционных центров и гидрофобность. Последнее свойство имеет отношение к их способности проникать через биологические мембраны. Так, согласно [1], на сегодняшний день транспортные свойства фуллерена  $C_{60}$  успешно продемонстрированы на широком круге различных лекарственных средств и противоопухолевых препаратов. Так, на примере комплекса Доксорубицина с фуллереном  $C_{60}$  [2–9] были успешно продемонстрированы транспортные свойства фуллерена. Применение Доксорубицина в виде комплекса с фуллереном приводит к увеличению скорости проникновения его в раковые клетки на 20–30%, эффективность действия препарата увеличивается в 1.5–2 раза, при этом увеличение эффективности не приводит к усилению побочных эффектов.



В развитие вышеуказанных работ, а также с целью разработки новых гибридных молекул для эффективной борьбы с онкологическими заболеваниями нами было осуществлено связывание 5Z,9Z-диеновой кислоты с фуллереном  $C_{60}$  [10]. Выбор 5Z,9Z-диеновых жирных кислот в качестве фармакофора обусловлен проявлением ими противомаларийной, противомикробной, противовирусной и противоопухолевой активности.

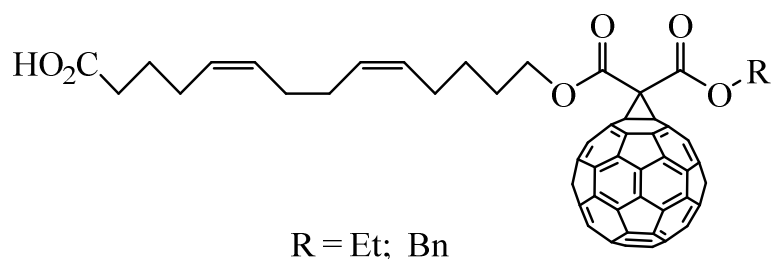


Рис. 1. Метанофуллерены, содержащие 5Z,9Z-диеновые кислоты.

Установлено, что синтезированные ранее гибридные метанофуллерены, содержащие диеновые кислоты, проявляют высокую цитотоксичность *in vitro* к опухолевым клеткам линии Jurkat, K562, U937, HL60, оказывают фазоспецифичное цитотоксическое действие в период S и G2 фазы клеточного цикла, а также являются эффективными индукторами апоптоза [10].

С целью увеличения эффективности цитотоксической активности гибридных молекул на основе фуллерена  $C_{60}$  и диеновых кислот по отношению к опухолевым клеткам мы осуществили ковалентное связывание  $C_{60}$  с шестью молекулами диэфира малоновой кислоты, содержащей 1,14-тетрадека-5Z,9Z-диеновую кислоту.

В качестве прекурсора  $\alpha$ -галогенкарбанионов для реакции Бингеля-Хирша был выбран эфир малоновой кислоты **4**, синтез которого включал этерификацию моноэтилового эфира малоновой кислоты **2** и 5Z,9Z-диендиола **1**, а также окисление свободной гидроксильной группы в малоновом диэфире **3** до карбоксильной под действием реагента Джонса (Схема 1). На завершающем этапе с использованием реакции нуклеофильного присоединения к  $C_{60}$   $\alpha$ -галогенкарбаниона, генерируемого *in situ* взаимодействием эфира **4** с  $CBr_4$  в присутствии основания 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), взятыми в мольном соотношении 1:10:100:10, синтезирован целевой гексаадукт фуллерена **5** с выходом ~ 90%.

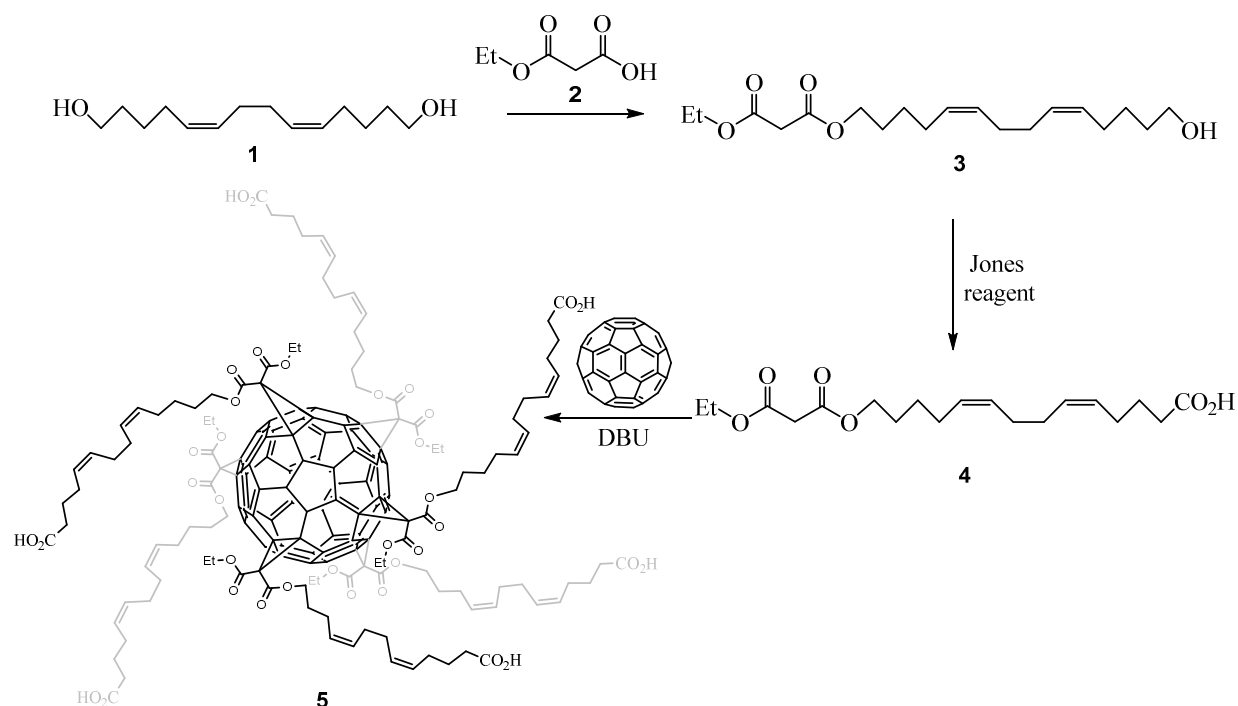


Схема 1. Синтез гексаметанофуллерепа 5, содержащего 6 фрагментов 5Z,9Z-диеновой кислоты.

Таким образом, нами впервые синтезирован гексааддукт фуллерепа C<sub>60</sub>, содержащий шесть фрагментов 1,14-тетрадека-5Z,9Z-диеновой кислоты в условиях реакции Бингеля-Хирша.

*Работа выполнена в соответствии с федеральной программой FMRS-2022-0075.*

## Литература

1. Dumpis M. A., Nikolaev D. N., Litasova E. V., Ilin V. V., Brusina M. A., Piotrovsky L. B. Biological activity of fullerenes – reality and prospects// Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2018. V.16. P.4.
2. Panchuk R. R., Prylutska S. V., Chumak V. V., Skorokhyd N. R., Lehka L. V., Evstigneev M. P., Prylutsky Yu.I., Berger W., Heffeter P., Scharff P., Ritter U., Stoika R. S. Application of C<sub>60</sub> Fullerene-Doxorubicin Complex for Tumor Cell Treatment In Vitro and In Vivo// J. Biomed. Nanotechnol. 2015. V.11. P.1139.
3. Prylutska S. V., Skivka L. M., Didenko G. V., Prylutsky Y. I., Evstigneev M. P., Potebnya G. P., Panchuk R. R., Stoika R. S., Ritter U., Scharff P. Complex of C<sub>60</sub> Fullerene with Doxorubicin as a Promising Agent in Antitumor Therapy// Nanoscale Res. Lett. 2015. V.10. P.499.
4. Bogdanovic G., Kojic V., Dordevic A., Canadanovic-Brunet J., Vojinovic-Milorado M., Baltic V. V. Modulating activity of fullerol C<sub>60</sub>(OH)<sub>22</sub> on doxorubicin-induced cytotoxicity// Toxicol. in Vitro. 2004. V.18. P.629.
5. Inja R., Perse M., Cerne M., Potocnik N., Radic N., Govedarica B., Djordjevic A., Cerar A., Strukelj B. Protective effects of fulleranol C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats with colorectal cancer// Biomaterials. 2009. V.30. P.1184.

6. Injac R., Perse M., Obermajer N., Djordjevic-Milic V., Prijatelj M., Djordjevic A., Cerar A., Strukelj B. Potential hepatoprotective effects of fulleranol C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> in doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas// *Biomaterials*. 2008. V.29. P.3451.
7. Lu F., Haque S. A., Yang S.-T., Luo P. G., Gu L., Kitaygorodskiy A., Li H., Lacher S., Sun Y.-P. Aqueous compatible fullerene–doxorubicine conjugates// *J. Phys. Chem. C*. 2009. V.113. P.17768.
8. Chaudhuri P., Paraskar A., Soni S., Mashelkar R. A., Sengupta S. Fulleranol–Cytotoxic Conjugates for Cancer Chemotherapy// *ACS Nano*. 2009. V.3. P. 2505.
9. Liu J.-H., Cao L., Luo P. G., Yang S.-T., Lu F., Wang H., Meziani M. J., Haque Sk. A., Liu Y., Lacher S., Sun Y.-P. Fullerene-conjugated doxorubicin in cells// *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2010. V.2. P.1384.
10. Tuktarov A. R., Khuzina L. L., Akhmetov A. R., Tuktarova R. A., Ishmukhametova S. R., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Dzhemilev U. M. Hybrid Molecules Based on C<sub>60</sub> Fullerene and 5Z,9Z-Dienoic Acids: Synthesis and Cytotoxic Activity // *ChemistrySelect*. 2019, 4. 12897–12901.

---

## New hexamethanofullerene is a potential antitumor drug

L. L. Khuzina

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: khuzinall@mail.ru

The synthesis of hexamethanofullerene containing 6 molecules of 5Z,9Z-dienoic acid using the Bingel and Bingel-Hirsch reactions was carried out as a potential antitumor drug.

**Keywords:** hexamethanofullerenes; Bingel and Bingel-Hirsch reactions; 5Z,9Z-dienoic acids.

DOI: 10.15643/swipc-2023-5

# Высокопроизводительная масс-спектрометрия при мониторинге сульфанилпроизводных СН-кислот биомедицинского назначения

Н. С. Ахмадиев\*, В. М. Яныбин

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, пр. Октября, 141.

\*Email: nail-ahmadiev@mail.ru

Показана возможность экспресс-идентификации структур сульфанилпроизводных дикетонов и азолов методом масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) в качестве соединений с потенциальной противовоспалительной активностью.

**Ключевые слова:** азолы, масс-спектрометрия высокого разрешения, сульфанил-дикетоны.

Драг-дизайн (*drug* – лекарственный препарат, *design* – проектирование, конструирование) – концептуальная методология медицинской химии, включающая оптимизацию структур новых веществ-кандидатов в лекарственные препараты [1]. Данный подход, ввиду возможности выхода на “идеальную” молекулу, подразумевает также дизайн молекул с учетом функционала молекулярного докинга, то есть варианты комплементарности с биологическими рецепторами или мишенями. Следует отметить, что на ранних этапах разработки лекарственных средств, новым эффективным инструментом для скрининга веществ в клеточных линиях может стать масс-спектрометрия [2]. В целом драг-дизайн дает возможность разработать новые эффективные лекарственные агенты, тем самым повышая эффективность лечения и реабилитации социально значимых заболеваний [3].

Один из рациональных подходов современной органической химии при дизайне библиотеки различных по скелету малых молекул с потенциальной биологической активностью базируется на принципе диверсификации (диверсифицировано

ориентированный синтез DOS) [4]. Подход позволяет из одной базовой молекулы получить серию разнообразных малых молекул, содержащих различные фармакофорные группы, в качестве зондов для исследования физиологической активности с выходом на соединения-лидеры. С учетом влияния функциональных групп на терапевтический эффект, особый интерес у химиков-синтетиков представляет конструирование сульфанилпроизводных азоловых гетероциклов [5].

Хорошо известно, что к новым молекулам, предназначенным для проведения биомедицинских исследований, предъявляется высокая степень чистоты и доказательность структуры. Одним из методов анализа, охватывающим весь спектр процессов открытия и разработки новых лекарственных агентов, отвечающим этим двум критериям, служит масс-спектрометрия высокого разрешения. Более того, этот анализ зачастую дешевле, быстрее и более физиологически значим, чем “конкурирующие” методы анализа [2].

В данной работе представлена DOS стратегия синтеза гидроксисульфанилпроизводных пиразолов **5** и изоксазолов **6**, на основе органокатализируемой реакции тиометилирования по C( $\alpha$ )-Н положению 2,4-пентандиона **1** с ароматическими альдегидами **2** и 2-меркаптоэтанолом **3** с последующей диверсификацией полученных продуктов по карбонильным группам с участием различных N,N- и N,O-бинуклеофильных реагентов (см. Схему 1) [6]. Ввиду того, что применяемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) инициируют возникновение окислительного стресса, способствуя развитию сердечно-сосудистых заболеваний, мы считаем, что введение

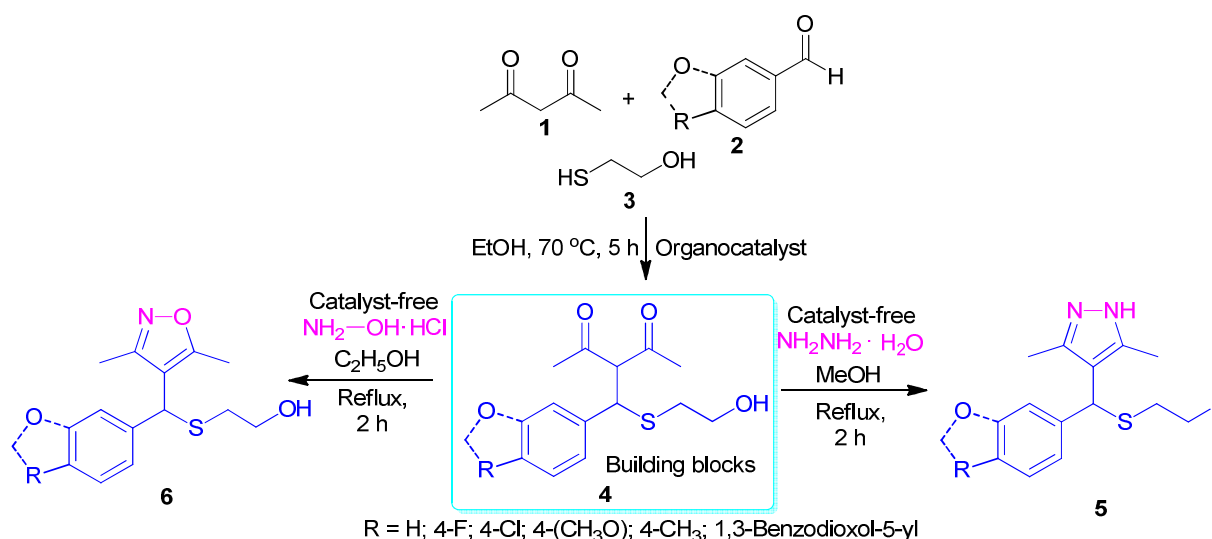


Схема 1. Диверсификация гидроксисульфанилазоловых скаффолдов.

сульфидной серы в молекулы в качестве «ловушек» активных форм кислорода в различных типах клеток, может привести к снижению кардиотоксичности, вызванной приемом НПВП. Для серии синтезированных гидроксисульфанилпроизводных 1,3-дикетонов **4** и азолов (**5**, **6**) методом молекулярного докинга установлено, что молекулы позиционируются в сайтах изоформ ЦОГ аналогично известному противовоспалительному препарату целекоксибу и могут обладать противовоспалительным эффектом [6].

Структура полученных соединений **5**, **6** и **7** надежно доказана спектральными методами анализа и РСА, описание которых подробно представлено в работе [6]. При этом особый интерес представляют масс-спектры высокого разрешения, записанные на приборе ВЭЖХ-МС «Maxis impact» (*Bruker*) с использованием масс-анализатора TOF с ионизацией электрораспылением при положительной полярности (ESI<sup>+</sup>). Все образцы были растворены в ацетонитриле. Основные характеристики проведения анализа масс-спектрометрией: напряжение на капилляре – 2500 В, температура осушающего газа (азот) 200 °С, скорость подачи осушающего газа 6 л/мин. В качестве стационарной фазы применяли колонку *Intensity Solo 3 C18* (50x2.1 mm) с термостатированием при 45 °С, мобильная фаза А – раствор 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, мобильная фаза В – 0.1% муравьиной кислоты в воде.

Так, в масс-спектрах высокого разрешения при ионизации электрораспылением для изученных соединений с общей формулой **5**, **6** и **7** (см. табл. 1 и 2) были зарегистрированы протонированные молекулы [M+H]<sup>+</sup>, ионы [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> и катиониро-

Таблица 1. Пример масс-спектра высокого разрешения с ионизацией электрораспылением для дикетона **5** (R = F)

Соединение	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> , [M+Na] <sup>+</sup> <i>m/z</i>	Calculated [M+H] <sup>+</sup> ; [M+Na] <sup>+</sup>	MS/MS <i>m/z</i>
<b>5</b>	302.1248; 307.0802	302.1221; 307.0775	185 [M-C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>

Таблица 2. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением для соединений **6** и **7** (R = F)

Соединение	[M+H] <sup>+</sup> , [M+Na] <sup>+</sup> <i>m/z</i>	Calculated [M+H] <sup>+</sup> ; [M+Na] <sup>+</sup>	MS/MS <i>m/z</i>
<b>6</b>	281.1120	281.1118	203 [M-SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH] <sup>+</sup>
<b>7</b>	282.0950 ; 304.0766	282.0959; 304.0778	204 [M-SC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH] <sup>+</sup>

ванные молекулы  $[M+Na]^+$ . Исследовали диссоциацию протонированных и катионированных молекул  $[M+H]^+$  и  $[M+Na]^+$ . Для всех соединений при диссоциации протонированных и катионированных молекул  $[M+H]^+$  и  $[M+Na]^+$  характерными ионами являются ионы  $[M-C_5H_7O_2]^+$  и  $[M-SC_2H_4OH]^+$ , которые подтверждают их структуру.

Таким образом, на основании полученных масс-спектров высокого разрешения установлено, что синтезированные соединения имеют высокую степень чистоты, а также характеристический распад молекулярных ионов. Исследования показали, что данный вид анализа имеет хорошую сходимость для мониторинга и идентификации молекул на основе гидроксисульфанилпроизводных дикетонов **4**, пиразолов **5** и изоксазолов **6**. В целом представленный подход применим при оптимизации молекул в качестве потенциальных противовоспалительных агентов, а также при наработке соединений лидеров и контроля их степени чистоты для проведения дальнейших исследований биологической активности методами *in vitro* и *in vivo*.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0074 (2022–2024)).*

## Литература

1. Чугунов А. Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства. Биомолекула. Режим доступа <https://biomolecula.ru>. 06.12.2022 г.
2. Dueñas M. E., Peltier-Hear R. E., Leveridge M., Annan R. S., Büttner F. H., Trost M. Advances in high-throughput mass spectrometry in drug discovery // *EMBO Mol Med.* 2023, 15. E14850.
3. Хайруллина В. Р., Ахмадиев Н. С., Ахметова В. Р. Оптимизация структуры новых сульфанилазолов путем виртуального скрининга в качестве селективных ингибиторов циклооксигеназы-2. Сборник научных статей участников Российской научной конференции с международным участием «Математические методы в химии и химической технологии», посвященной памяти Семена Израилевича Спивака, 2–3 февраля 2023 г., г. Уфа / Отв. ред. Д. Ш. Сабилов. – СПб.: Издательство «Социально-гуманитарное знание», 2023. С. 104–107.
4. Spandl R. J., Andreas B., Spring D. R. Diversity-oriented synthesis; a spectrum of approaches and results // *Org. Biomol. Chem.* 2008, 6. P. 1149–1158
5. Akhmetova V. R., Akhmadiev N. S., Ibragimov A. G. (2022). Sulfur-containing pyrazoles, pyrazolines and indazoles. P. 275–312. In: Ameta K. L., Kant R., Penoni A., Maspero A., Scapinello L. (eds) *N-Heterocycles. Synthesis and Biological Evaluation*. Springer, Singapore.
6. Akhmadiev N., Mescheryakova E., Khayrullina V., Khalilov L., Akhmetova V. DOS strategy, crystal structure and in-silico evaluation of the anti-inflammatory activity of hydroxysulfanilazole derivatives // *J. Chin. Chem. Soc.* 2022. V. 69, №11, P. 1954–1967.

# High-performance mass spectrometry for monitoring sulfanyl derivatives of CH-acids for biomedical purposes

N. S. Akhmadiev\*, V. M. Yanybin

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: nail-ahmadiev@mail.ru

The possibility of rapid identification of the structures of sulfanyl derivatives of diketones and azoles using high-resolution mass spectrometry (HRMS) as compounds with potential anti-inflammatory activity has been demonstrated.

**Keywords:** sulfanyl derivatives of azoles, high-resolution mass spectrometry, sulfanyl ketones.



DOI: 10.15643/swipc-2023-6

# Синтез оснований Шиффа реакцией анилина с альдегидами в присутствии иерархического цеолита H-Y<sub>h</sub>

А. С. Артемьева, С. В. Бубеннов, Н. А. Филиппова,  
Н. Г. Григорьева\*, Б. И. Кутепов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: ngg-ink@mail.ru

Исследованы каталитические свойства гранулированного микро-мезо-макропористого цеолита H-Y<sub>h</sub> в синтезе оснований Шиффа реакциями анилина с ароматическими альдегидами и N-метилпиррол-2-карбальдегидом. Целевые продукты получены с выходом 65–98%.

**Ключевые слова:** основания Шиффа, имины, альдегиды, цеолиты, иерархические цеолиты.

Основания Шиффа являются важными интермедиатами в реакциях органического синтеза (восстановление, присоединение, конденсация), а также соединениями, используемыми в синтезе биологически активных соединений, в полимерной и электронной промышленности [1–3].

Традиционно основания Шиффа синтезируют реакцией аминов с карбонильными соединениями в присутствии гомогенных катализаторов (уксусная, серная кислоты, p-TСК) [4], которые приводят к многостадийности процесса и трудности выделения целевых продуктов. Этих недостатков лишены гетерогенные катализаторы, в т.ч. цеолитные, которые в указанных реакциях практически не изучены [5].

В связи с этим, нами исследованы каталитические свойства гранулированного цеолита с иерархической (микро-мезо-макро) пористой структурой H-Y<sub>h</sub> в синтезе оснований Шиффа реакциями анилина с ароматическими альдегидами и N-метилпиррол-2-карбальдегидом. Гранулированный цеолит H-Y<sub>h</sub>, синтезированный в лаборатории

приготовления катализаторов ИНК УФИЦ РАН, ранее показал высокую активность в получении азотсодержащих продуктов [6, 7].

### Экспериментальная часть

**Реагенты и катализаторы.** Синтез оснований Шиффа осуществляли с использованием анилина (Acros, >99%), анисового, ванилинового, салицилового, коричневого альдегидов и N-метилпиррол-2-карбальдегида (Acros, >99%). В качестве растворителей использовали хлорбензол, хлористый метилен.

Цеолит H-Y<sub>n</sub> синтезировали согласно методике, описанной в [8]. Образец охарактеризован с помощью рентгеноструктурного анализа, сканирующей электронной микроскопии, адсорбционных методов, низкотемпературной адсорбции азота, рентгенофлуоресцентной спектрометрии, термопрограммированной десорбции аммиака (ТПД NH<sub>3</sub>). **Каталитические испытания.** Синтез оснований Шиффа осуществляли в автоклаве при 90 °С, в присутствии 10%мас. катализатора (в расчете на сумму реагентов), мольном соотношении анилин : альдегид = 1:1, в течение 3 ч. После окончания реакции автоклавы охлаждали, продукты экстрагировали из реакционной массы хлористым метиленом и анализировали с методом ГЖХ. Соединения (**1a-f**) выделяли при помощи колоночной хроматографии.

Масс-спектры соединений получали на хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2010Plus (фаза SPB-5, капиллярная колонка 30 м × 0.25 мм, газ-носитель – гелий, температура программирования 40–300°C, температура ионного источника 200°C, энергия ионизации 70 эВ). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, гомо- и гетероядерные методики COSY, HSQC, HMBC регистрировали на приборе «Bruker Avance III 500 HD Ascend» (рабочая частота для <sup>1</sup>H – 500.17 МГц; для <sup>13</sup>C – 125.78 МГц), растворитель – CDCl<sub>3</sub>.

**N-(4-метоксибензилиден)анилин (1a)** Масс-спектр m/z: 211 (M<sup>+</sup>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500.17 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 8.38 (с, 1H), 7.87 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.38 (т, J = 8.1 Гц, 2H), 7.23–7.20 (м, 3H), 6.98 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 3.85 (с, 3H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125.78 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 162.27, 159.68, 152.35, 130.53, 129.27, 129.12, 125.58, 120.90, 114.20, 55.39.

**2-метокси-4-[(фенилимино)метил]фенол (1b)** Масс-спектр m/z: 227 (M<sup>+</sup>). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (500.17 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 8.48 (с, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.68 (д, J = 1.6 Гц, 1H), 7.44–7.40 (м, 3H), 7.25–7.20 (м, 3H), 7.00 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 3.96 (с, 3H). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (125.78 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 160.57, 153.53, 150.02, 148.82, 129.98, 129.91, 126.13, 125.08, 121.66, 115.77, 110.89, 56.26.

**2-[(фенилимино)метил]фенол (1c)** Масс-спектр  $m/z$ : 197 ( $M^+$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (500.17 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 13.35 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 7.49–7.41 (м, 4H), 7.35–7.30 (м, 3H), 7.10 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H), 6.99 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (125.78 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 162.72, 161.24, 148.50, 133.20, 132.39, 129.47, 126.98, 121.25, 119.30, 119.14, 117.32.

**N-[(1-метил-1H-пиррол-2-ил)метилен]анилин (1d)** Масс-спектр  $m/z$ : 184 ( $M^+$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (500.17 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 8.44 (с, 1H), 7.53 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 7.35–7.32 (м, 3H), 6.90 (с, 1H), 6.85 (м, 1H), 6.39–6.36 (м, 1H), 4.17 (с, 3H). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (125.78 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 153.12, 151.08, 130.51, 129.31, 125.22, 121.00, 118.89, 108.96, 36.98.

**N-[3-фенил-2-пропенилиден]анилин (1e)** Масс-спектр  $m/z$ : 207 ( $M^+$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (500.17 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 8.31–8.29 (дд,  $J = 6.8, 1.5$  Гц, 1H), 7.57 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.45–7.38 (м, 5H), 7.28–7.16 (м, 5H). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (125.78 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 161.68, 151.74, 144.08, 135.61, 129.63, 129.22, 128.96, 128.61, 127.54, 126.16, 120.96.

**N-бензилиденанилин (1f)** Масс-спектр  $m/z$ : 181 ( $M^+$ ). Спектр  $^1H$  ЯМР (500.17 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 8.51 (с, 1H), 8.00–7.95 (м, 2H), 7.56–7.51 (м, 3H), 7.46–7.42 (м, 2H), 7.31–7.27 (м, 3H). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (125.78 МГц,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 160.41, 152.17, 136.31, 131.42, 129.22, 128.88, 128.83, 126.00, 120.95.

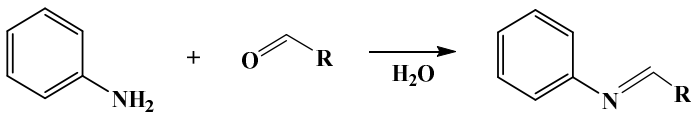
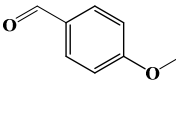
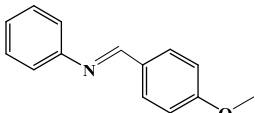
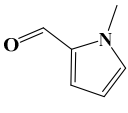
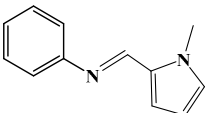
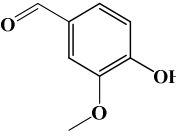
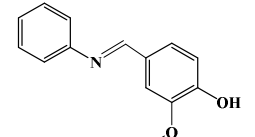
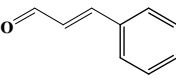
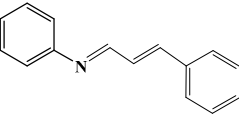
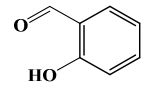
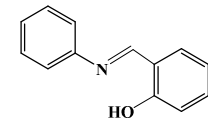
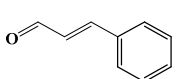
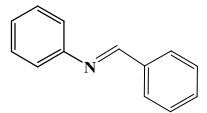
## Результаты и их обсуждение

Гранулированный цеолит  $H-Y_h$  обладает иерархической (микро-мезо-макро) пористой структурой. Суммарный объем пор образца составляет 0.51  $cm^3/g$  (51% – микропоры; 20% – мезопоры; 29% – макропоры), суммарная концентрация кислотных центров – 975  $\mu mol/g$  (515 и 460  $\mu mol/g$  – концентрация сильных и слабых кислотных центров, соответственно). Подробное обсуждение физико-химических характеристик цеолита представлено в работе [7].

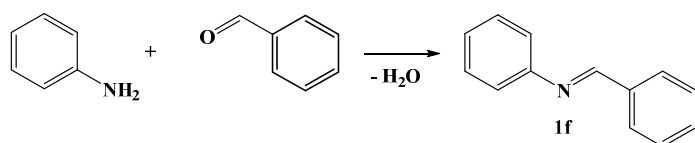
Конденсацией анилина с альдегидами в присутствии гранулированного иерархического цеолита  $H-Y_h$  получены соответствующие основания Шиффа **1a-e** с высокими выходами (89–98%, таблица 1), близкими к литературным [9].

С использованием коричневого альдегида в зависимости от условий проведения реакции образуются два разных соединения. В более мягких условиях (90 °C) формируется продукт нуклеофильного присоединения коричневого альдегида к анилину – енамин **1e** – с выходом 95%. Повышение температуры до 200 °C способствует получению N-бензилиденанилина (**1f**) с выходом 65%, синтез которого традиционно осуществляют с использованием бензальдегида (рисунок 1).

Таблица 1. Синтез оснований Шиффа

					
Альдегид	Основание Шиффа	Выход 1, %	Альдегид	Основание Шиффа	Выход 1, %
		92 (a)			90 (d)
		89 (b)			95 (e)
		98 (c)			65 (f) *

Условия: 20 мас. % катализатора, 90°C, 3ч, анилин : альдегид = 1:1 моль/моль, р-ль хлорбензол. \*200°C

Рис. 1. Традиционный синтез N-бензилиденанилина (**1f**).

По-видимому, это связано с гидролизом коричневого альдегида [10], в ходе которого образуются бензальдегид и ацетальдегид (рисунок 2). Косвенно эта гипотеза подтверждается наличием в реакционной массе этиланилинов и метилхинолинов – продуктов взаимодействия анилина с ацетальдегидом.

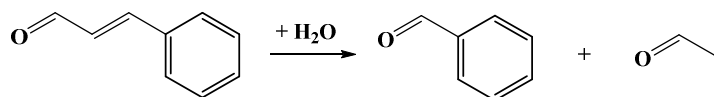


Рис. 2. Гидролиз коричневого альдегида.

Таким образом, в настоящей работе синтезированы основания Шиффа реакциями анилина с анисовым, ванилиновым, салициловым, коричневым альдегидами и

N-метилпиррол-2-карбальдегидом в присутствии иерархического цеолита H-Y<sub>h</sub> с выходами 65–98%.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0080). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0081).*

## Литература

1. A. L. Berhanu [et al.] // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2019. Vol. 116. P. 74–91.
2. P. Stiernet, A. Debuigne // Progress in Polymer Science. 2022. Vol. 128. P. 101528.
3. J. K. White, R. H. Schmehl, C. Turro // Inorganica Chimica Acta. 2017. Vol. 454. P. 7–20.
4. P. Gayatri // Research Journal of Chemical Sciences. 2020. T. 10. №3. С. 44–47.
5. F. H. Westheimer, K. Taguchi // The Journal of Organic Chemistry. 1971. Vol. 36. №11. P. 1570–1572.
6. N. G. Grigorieva [et al.] // ChemistrySelect. 2022. Vol. 7. №11. e202103532
7. Н. Г. Григорьева [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. 2023. Т. 72. №10. С. 2357–2365.
8. B. I. Kutepov [et al.] // Petroleum Chemistry. 2019. Vol. 59. №3. P. 297–309.
9. K. P. Guzen [et al.] // Tetrahedron Letters. 2007. Vol. 48. №10. P. 1845–1848.
10. G. D. Yadav, G. P. Fernandes // Catalysis Today. 2013. Vol. 207. P. 162–169.

---

## Synthesis of Schiff bases by the reaction of aniline with aldehydes over hierarchical zeolite H-Y<sub>h</sub>

A. S. Artem'eva, S. V. Bubennov, N. A. Filippova,  
N. G. Grigorieva\*, B. I. Kutepov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: ngg-ink@mail.ru

The catalytic properties of granular micro-meso-macroporous zeolite H-Y<sub>n</sub> in the synthesis of Schiff bases by reactions of aniline with aromatic aldehydes and N-methylpyrrole-2-carbaldehyde were studied. The target products were obtained with a yield of 65–98%.

**Keywords:** Schiff bases, imines, aldehydes, zeolites, hierarchical zeolites.

DOI: 10.15643/swipс-2023-7

# Пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекан – новый прекурсор в синтезе диамантана

Р. И. Аминов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: rishaminov@gmail.com

Впервые осуществлен синтез диамантана скелетной изомеризацией нового прекурсора – гидрированного димера норборнадиена необычного строения, построенного исключительно из пятичленных циклов – пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана под действием ионных жидкостей на основе солей металлов на реакцию изомеризации. Установлено, что наиболее эффективными катализаторами являются алюминатные ионные жидкости, в их присутствии выход диамантана достигает 82%.

**Ключевые слова:** димер норборнадиена, изомеризация, диамантан, кислоты Льюиса, ионные жидкости.

Среди огромного разнообразия углеводородов особое место занимают алмазоподобные углеводороды – диамантоиды. Они образуют гомологический ряд состава  $C_{4n+6}H_{4n+12}$ . Простейшим насыщенным полициклическим углеводородом с алмазной структурой является адамантан (трицикло[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]декан), который образуется при слиянии трех циклогексановых колец в форме кресла. Вторым представителем гомологического ряда алмазоподобных углеводородов является диамантан (пентацикло[7.3.1.1<sup>4,12</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>6,11</sup>]тетрадекан). Если синтез адамантана и его превращения изучены достаточно широко, то химия диамантана изучена мало, что объясняется отсутствием перспективных методов его получения. В литературе известно несколько препаративных методов синтеза диамантана **1** [1–10]. Его получают скелетной изомеризацией полициклических  $C_{14}H_{18-20}$ -углеводородов под действием кислотных катализаторов. В частности, лучшими прекурсорами для синтеза диамантана **1** являются три изомерных полициклических углеводорода **2a-c**, полученные гидрированием [4+4]-

димера норборнадиена – бинора-S **3**. Углеводороды **2a-c**, содержащие по три циклогексановых кольца под действием  $\text{AlBr}_3$  легко изомеризуются в диамтанан **1** (Схема 1).

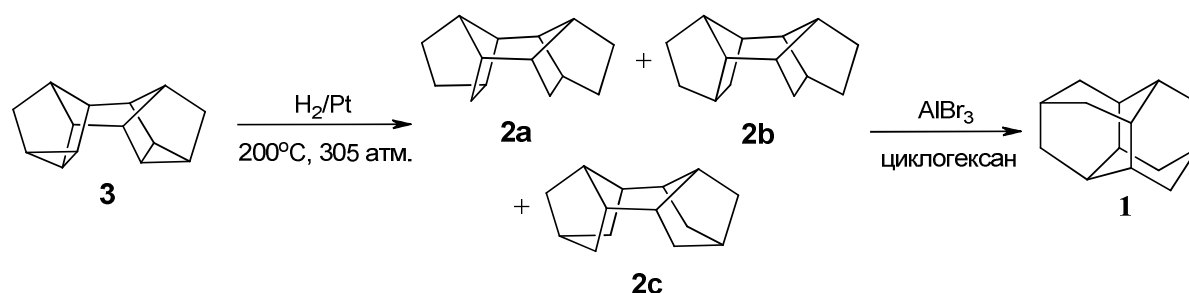


Схема 1. Получение диамтанана **1** из [4+4]-димера норборнадиена – бинора-S **3**.

В настоящей работе мы поставили цель изучить возможность синтеза диамтанана **1** из нового прекурсора – гидрированного димера норборнадиена необычного строения, построенного исключительно из пятичленных колец – пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана **4**. Углеводород **4** получен впервые, путем гидрирования димера норборнадиена – пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадека-4,11-диена **5** (синтезирован японскими химиками [11]) водородом в мягких условиях:  $20^\circ\text{C}$ , 8 ч, давление водорода 1 атм, в присутствии Pd/C (Схема 2).

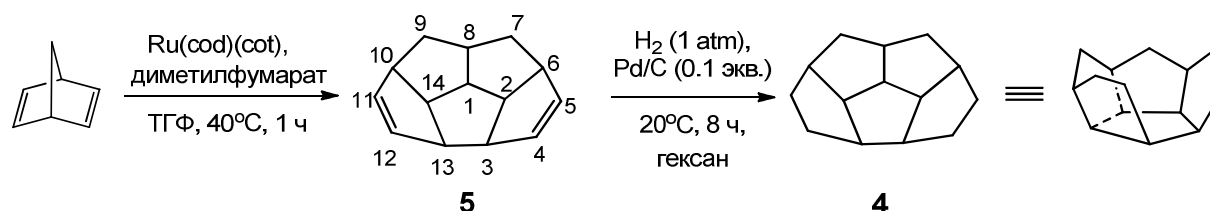


Схема 2. Получение пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана **4** из норборнадиена в 2 стадии.

Как известно, в последнее время в практику катализа широко внедряются ионные жидкости (ИЖ). В частности, кислотные ИЖ на основе хлоридов металлов проявили высокую каталитическую активность в реакциях алкилирования, ацилирования, изомеризации и другие [12–15].

В настоящей работе исследована каталитическая активность ионных жидкостей, содержащих в составе хлориды Al (III), Fe (III), Ni (II), Zn (II), Mn (II), Sn (II) и Cu (II) в изомеризации пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана **4** в диамтанан **1**. Ранее при исследовании изомеризации гидрированных гексациклических димеров норборнадиена в



диамтан **1** под действием алюминатных ионных жидкостей мы установили, что наибольший выход диамтана наблюдается при трехкратном мольном избытке ИЖ к субстрату в условиях: 50°C 6–8 ч [8]. На основании серии контрольных экспериментов мы установили, что в случае изомеризации углеводорода **4** в диамтан **1** указанные условия являются оптимальными, а увеличение температуры до 70–80°C способствует снижению выхода соединения **1** из-за смолообразования, а уменьшение (20–40°C) приводит к снижению конверсии соединения **4**. ИЖ выполняет одновременно функцию катализатора и растворителя, поэтому все опыты проводили при трехкратном избытке ИЖ к углеводороду **4** в условиях: 50°C, 6 ч (Схема 3).

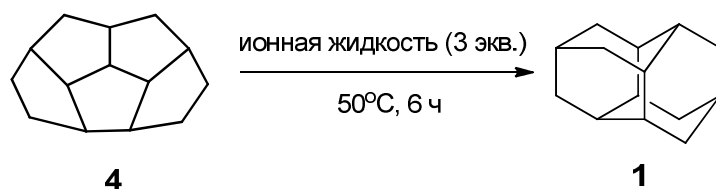


Схема 3. Получение диамтана **1** изомеризацией пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана **4** под действием ионных жидкостей.

Установлено, что в присутствии ИЖ на основе ZnCl<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub> максимальный выход диамтана **1** не превышает 5%, на основе FeCl<sub>3</sub>, MnCl<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub> – 16%, что, вероятно, связано с силой кислот Льюиса, которая снижается в ряду: AlCl<sub>3</sub>>FeCl<sub>3</sub>>MnCl<sub>2</sub>>NiCl<sub>2</sub>>ZnCl<sub>2</sub>>CuCl<sub>2</sub>>SnCl<sub>2</sub>. Действительно, в изомеризации углеводорода **4** в диамтан **1** ионные жидкости на основе хлорида алюминия (III) оказались наиболее эффективными. Умеренные и высокие выходы диамтана **1** наблюдаются в присутствии [EMIM]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup>, [BMIM]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup>, [Me<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup>, [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup> (Таблица 1). Добавка CuCl<sub>2</sub> к ИЖ позволяет увеличить выход диамтана **1** за счет формирования более эффективной каталитической системы. Как показали эксперименты, в скелетной изомеризации пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана **4** максимальный выход диамтана **1** (85%) наблюдается в присутствии [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup> с добавкой CuCl<sub>2</sub>.

Таким образом, впервые получен гидрированный димер норборнадиена необычного строения, построенного исключительно из пятичленных циклов – пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекан **4**, который под действием ионных жидкостей превращается в диамтан **1**. Установлено, что ионная жидкость [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup> с добавкой CuCl<sub>2</sub> является наиболее эффективным катализатором скелетной перегруппировки углеводорода **4** в диамтан **1**, в ее присутствии выход диамтана **1** составляет 82%.

Таблица 1. Изомеризация пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана 4 в диамтан 1, индуцированная ионными жидкостями<sup>[a]</sup>

№№	Ионная жидкость	Выход 1, %	№№	Ионная жидкость	Выход 1, %
1	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [AlCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	33	10	[BMIM] <sup>+</sup> [Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	13
2	[EMIM] <sup>+</sup> [AlCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	23	11	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Fe <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	16
3	[BMIM] <sup>+</sup> [AlCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	29	12	[BMIM] <sup>+</sup> [NiCl <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	7
4	[EMIM] <sup>+</sup> [Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	51	13	[BMIM] <sub>2</sub> <sup>+</sup> [NiCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	6
5	[BMIM] <sup>+</sup> [Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	56	14	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Zn <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	5
6	[Me <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	64	15	[BMIM] <sup>+</sup> [Mn <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	10
7	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup>	76	16	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Mn <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	13
8	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ] <sup>-</sup> -CuCl <sub>2</sub>	82	17	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Sn <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	<1
9	[BMIM] <sup>+</sup> [FeCl <sub>4</sub> ] <sup>-</sup>	8	18	[Et <sub>3</sub> NH] <sup>+</sup> [Cu <sub>2</sub> Cl <sub>5</sub> ] <sup>-</sup>	<1

[a] Условия реакции: 50°C, 6 ч, мольное соотношение 4:ИЖ = 1:3

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на приборе Bruker Avance-II 400 Ascend (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C в CDCl<sub>3</sub>). Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Shimadzu GCMS-QP2010Plus (капиллярная колонка СПб-5, 30м×0,25 мм, газ-носитель гелий, программирование температуры от 40 до 300 °C со скоростью 8 °C/мин, температура испарения 280 °C, источник ионов), температура 200 °C, энергия ионизации 70 эВ). Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Carlo Erba 1106. Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом газожидкостной хроматографии на приборе Shimadzu GC-9A, GC-2014 [колонка 2м×3мм, силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS как стационарная фаза, программирование температуры от 50 до 270 °C со скоростью 8 °C/мин, газ-носитель гелий (47 мл/мин)].

Норборнадиен, диметилфумарат (Merck), гексан, тетрагидрофуран (компонент-реагент), алюминий (III), железо (III), марганец (II), никель (II), цинк (II), олово (II) и медь (II). ) хлориды, Pd/C (10%) (Acros), гидрохлориды триметил- и триэтиламина, хлориды 1-этил-3-метил- и 1-этил-3-бутилимидазолия (Aldrich) коммерческие реагенты.

Пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадека-4,11-диен 5. Бесцветное твердое вещество, выход 95%; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47 (дт, 2H, J = 8 Гц), 1.79 (дт, 2H, J =

8 Гц), 2.60 (кТ, 1H,  $J = 8$  Гц), 2.89–2.95 (м, 1H), 3.08–3.09 (м, 2H), 3.34–3.38 (м, 4H), 5.37 (д, 2H,  $J = 4$  Гц), 5.55 (дд, 2H,  $J = 4$  Гц).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  36.84 ( $\text{C}^{7,9}$ ), 48.20 ( $\text{C}^8$ ), 52.25 ( $\text{C}^{6,10}$ ), 55.49 ( $\text{C}^1$ ), 56.68 ( $\text{C}^{3,13}$ ), 58.08 ( $\text{C}^{2,14}$ ), 130.01 ( $\text{C}^{5,11}$ ), 134.57 ( $\text{C}^{4,12}$ ). МС (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 184 [M]<sup>+</sup> (100). Вычислено С, 91.25 Н, 8.75. Найдено С, 90.99 Н, 9.01.

Получение пентацикло[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]тетрадекана 4. В стеклянный реактор загружали катализатор Pd/C (0,05 г) и углеводород 5 (0,5 г), растворенный в гексане (15 мл). Гидрирование димера норборнадиена проводили при комнатной температуре (1 атм  $\text{H}_2$ ). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля (элюент гексан). Бесцветное твердое вещество, выход 97%;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07–1.14 (м, 3H), 1.18–1.35 (м, 11H), 1.49–1.54 (м, 2H), 1.55–1.66 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  30.42 ( $\text{C}^{4,12}$ ), 34.59 ( $\text{C}^{5,11}$ ), 41.52 ( $\text{C}^{7,9}$ ), 44.46 ( $\text{C}^{6,10}$ ), 45.55 ( $\text{C}^8$ ), 51.15 ( $\text{C}^{3,13}$ ), 60.30 ( $\text{C}^1$ ), 60.77 ( $\text{C}^{2,14}$ ). МС (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 188 [M]<sup>+</sup> (100). Вычислено С, 89.29 Н, 10.71. Найдено С, 89.85 Н, 10.15.

Приготовление ионных жидкостей. Ионные жидкости готовили прямыми реакциями галогенидов металлов с  $\text{Me}_3\text{N-HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N-HCl}$ , EMIM-Cl или BMIM-Cl. В стеклянный реактор (объем = 100 мл) в атмосфере аргона загружали  $\text{Me}_3\text{N-HCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N-HCl}$ , EMIM-Cl или BMIM-Cl (1 экв.) и хлориды металлов (Al (III), Fe (III), Mn) (II), Ni (II), Zn (II), Sn (II), Cu (II)) (3 экв.). Реакцию проводили при непрерывном перемешивании при температуре 70–80°C в течение 3–5 ч. В случае реакций с участием  $\text{CuCl}_2$  (0,05 ммоль) добавляли к приготовленной ионной жидкости и смесь перемешивали еще 1 ч при комнатной температуре.

Синтез диамнтана 1. Углеводород 4 (1 ммоль) и предварительно синтезированной ионную жидкость (3 ммоль) загружали в стеклянный реактор ( $V=100$  мл) в атмосфере аргона. Реакцию проводили при непрерывном перемешивании при температуре 50°C в течение 6 ч. Затем реактор охлаждали до комнатной температуры, реакционную смесь экстрагировали петролейным эфиром и фильтровали через слой силикагеля (элюент гексан). Бесцветные кристаллы, выход 85%.  $T_{\text{пл}}$  244–245°C;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72–1.80 (м, 20H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=25.93$  ( $\text{C}^{4,9}$ ), 37.62 ( $\text{C}^{3,5,8,10,13,14}$ ), 38.36 ( $\text{C}^{1,2,6,7,11,12}$ ). МС (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 188 [M]<sup>+</sup> (100). Вычислено С, 88.29; Н, 11.71; Найдено С, 88.75; Н, 11.25.

*Результаты получены на уникальном оборудовании в Центре коллективного пользования «Агидель» (Уфимский федеральный исследовательский центр РАН) и выполнены в рамках государственного задания РФ, рег. № FRMS-2022-0076.*

## Литература

1. Хуснутдинов Р. И., Докичев В. А., Галеев Д. К., Асылгужина Н. Ф., Султанов С. З., Джемилев У. М. // Изв. АН СССР Сер. хим. 1988. №6. С. 2152–2155.
2. Аминов Р. И., Хуснутдинов Р. И. Синтез диамантана скелетной изомеризацией гидрированных димеров 1,3,5-циклогептатирмена под действием ионной жидкости [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Al<sub>2</sub>Cl<sub>7</sub>]<sup>-</sup> // Журнал органической химии. 2017. №12. С. 1881.
3. Gund T. M., Osawa E., Williams V. Z., Schleyer P. V. Diamantane. I. Preparation of diamantane. Physical and spectral properties // J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 2979–2987.
4. Farooq O. S., Farnia M. F., Stephenson M., Olah. G. A. Superacid-catalyzed near-quantitative isomerization of C<sub>4n+6</sub>H<sub>4n+12</sub> (n = 1–3) polycyclic precursors to diamondoid cage hydrocarbons promoted by 1-haloadamantanes and sonication // J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 2840–2843.
5. Olah G. A., Wu A., Farooq O., Prakash G. K. S. Synthetic methods and reactions. 135. Single-step reductive isomerization of unsaturated polycyclics to C<sub>4n+6</sub>H<sub>4n+12</sub> diamondoid cage hydrocarbons with sodium borohydride/triflic acid // J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 1450–1451.
6. Джемилев У. М., Хуснутдинов Р. И., Муслимов З. С., Мазитов М. Ф. // Нефтехимия. 1996. Т. 36. 507–512.
7. Патент РФ №2459794. Способ получения диамантана (пентацикло[7.3.1.1<sup>4,14</sup>,12.0<sup>2,7</sup>,0<sup>6,11</sup>]тетрадекан). / Джемилев У. М., Хуснутдинов Р. И., Щаднева Н. А., Кислицина К. С., Кутепов Б. И., Хазипова А. Н., Травкина О. С. Опубликовано 27.08.2012, бюл. №24.
8. Aminov R. I., Akshieva A. N., Khusnutdinov R. I. Hydroisomerization of hexacyclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>,0<sup>3,8</sup>,0<sup>4,6</sup>,0<sup>5,9</sup>]tetradecanes to diamantane induced by ionic liquids // Catal. Commun. 2019. V. 130 (105756). P. 1–5.
9. Aminov R. I., Khusnutdinov R. I. A new method for the synthesis of diamantane by hydroisomerization of binor-S on treatment with sulfuric acid // Beilstein J. Org. Chem. 2020. V. 16. P. 2534–2539.
10. Aminov R. I., Khusnutdinov R. I. Synthesis of polycyclic hydrocarbons C<sub>14</sub>H<sub>20</sub> by hydrogenation of exo-exo-, exo-endo-, endo-exo-, and endo-endo-hexacyclo[9.2.1.0<sup>2,10</sup>,0<sup>3,8</sup>,0<sup>4,6</sup>,0<sup>5,9</sup>]tetradec-12-enes with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and isomerization of the products to diamantane induced by ionic liquids // Ind. Eng. Chem. Res. 2021. V. 60. P. 12776–12782.
11. Mitsudo T., Suzuki T., Zhang S.-W., Imai D., Fujita K., Manabe T., Shiotsuki M., Watanabe Y., Wada K., Kondo T. Novel Ruthenium Complex-Catalyzed Dimerization of 2,5-Norbornadiene to Pentacyclo[6.6.0.0<sup>2,6</sup>,0<sup>3,13</sup>,0<sup>10,14</sup>]tetradeca-4,11-diene Involving Carbon–Carbon Bond Cleavage // J. Am. Chem. Soc. 1999. V. 121. P. 1839–1850.
12. Кустов Л. М., Васина Т. М., Ксенофонтов В. А. Ионные жидкости как каталитические среды // Российский химический журнал. 2004. №6. С. 13–35.
13. Hajipour A. R., Rafiee F. Recent Progress in Ionic Liquids and their Applications in Organic Synthesis. // Org. Prep. Proced. Int. 2015. V. 47. P. 249–308.
14. Vekariya R. L. A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic transformations // J. Mol. Liq. 2017. V. 227. P. 44–60.
15. Qiao Y., Ma W., Theyssen N., Chen C., Hou Z. Temperature-Responsive Ionic Liquids: Fundamental Behaviors and Catalytic Applications // Chem. Rev. 2017. V. 117. P. 6881–6928.

---

# Pentacyclo[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]tetradecane – a new precursor in the synthesis of diamantane

R. I. Aminov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: rishaminov@gmail.com

For the first time, the synthesis of diamantane was carried out by skeletal isomerization of a new precursor – a hydrogenated norbornadiene dimer of an unusual structure, built exclusively from five-membered rings – pentacyclo[6.6.0.0<sup>2,6</sup>.0<sup>3,13</sup>.0<sup>10,14</sup>]tetradecane under the influence of ionic liquids based on salts of metals for the isomerization reaction. It has been established that the most effective catalysts are aluminate ionic liquids; in their presence, the yield of diamantane reaches 82%.

**Keywords:** norbornadiene dimer, isomerization, diamantane, Lewis acids, ionic liquids.

DOI: 10.15643/swipс-2023-8

## Синтез новых оптически активных инденильных лигандов на основе (*R*)-(+)-2-фенилпропанолов

П. В. Ковязин\*, А. Х. Бикмеева, О. В. Мухамадеева,  
Е. А. Рязанова, В. М. Яныбин, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: kpv38@mail.ru

Приведен синтез новых оптически активных 2-фенилпропилзамещенных инденильных лигандов на основе (*R*)-(+)-2-фенилпропанолов, на основе которых получены новые конформационно лабильные бис-инденильные комплексы Zr.

**Ключевые слова:** металлоцен, (+)-(*S*)-ибупрофен, (*R*)-(+)-2-фенилпропанол, диастереомеры, цирконоцен.

Методы стереоселективной функционализации алкенов с помощью металлорганических соединений в присутствии хиральных металлокомплексных катализаторов позволяют конструировать C–H, C–C, металл–C и металл–H связи, что открывает большие возможности одnoreакторного получения оптически активных спиртов, галоген-, S-, Se-, P-, N-, Si- содержащих соединений, в том числе гетеро- и карбоциклов [1–7]. Среди используемых в этих реакциях катализаторов особый интерес представляют  $\eta^5$  – комплексы переходных металлов подгруппы Ti, уникальные свойства которых обусловлены относительной стабильностью электронного и стерического окружения атома металла из-за высокой энергии связи M-L. Указанные комплексы также обладают огромными возможностями структурной модификации лигандов, что позволяет задавать определенную геометрию каталитически активных центров. В настоящее время существует ограниченный набор оптически активных катализаторов, как конформационно лабильных, так и конформационно жестких, позволяющих проводить данные процессы с хорошей энантиоселективностью [8–12]. Показано, что даже незначительные изменения в структуре катализатора влияют на стереоиндукцию. В связи с этим важным и актуальным является синтез оптически активных лигандов и

комплексов переходных металлов на их основе, что впоследствии приведет к разработке новых катализаторов для стереоспецифичных трансформаций непредельных соединений.

С целью создания новых катализаторов для стереоселективной функционализации алкенов под действием АОС, были синтезированы бисинденильные  $\eta^5$ - комплексы Zr, содержащие в своем составе хиральные заместители. Первоначально был осуществлен синтез энантиомерно чистых инденов (**4a,b**), содержащих в своем составе 2-фенилпропильный заместитель (Схема 1). В качестве исходных соединений использованы оптически активные 2-фенил-1-пропанола **2a,b**, которые на первой стадии были переведены в соответствующие тозилаты **3a,b** [11, 12]. Для синтеза первичного спирта **2b** использовали коммерчески доступный (+)-(S)-ибупрофен (**1**).

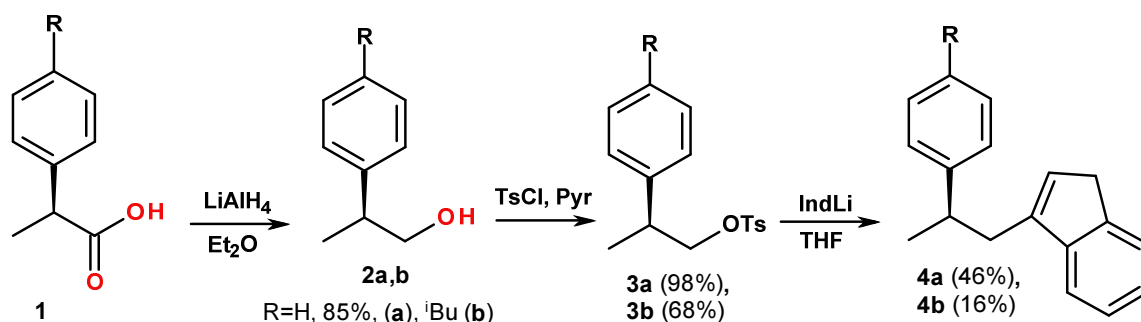


Схема 1.

Таблица 1. Выход и оптический угол вращения продуктов **2b**, **3a,b**, **4a,b**

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$
<b>2b</b>	85	-
<b>3a</b>	98	+3.41 (c=3.54)
<b>3b</b>	68	+3.63 (c=1.56)
<b>4a</b>	46	-16.7 (c=7.43)
<b>4b</b>	16	-35.95 (c=1.86)

Последующая реакция арилпропилтозилатов с индениллитием приводила к образованию целевых продуктов **4a,b**. Структура соединений **4a,b** была доказана с помощью масс-спектрометрии, одно- и двумерной ЯМР спектроскопии. Оптический угол вращения  $[\alpha]_{\text{D}}$  приведен в таблице 1.

На следующем этапе нами был осуществлен синтез конформационно лабильных *бис*-инденильных комплексов Zr **5a,b**, содержащих стереогенные центры в составе заместителей (Схема 2). Структура соединений доказана с помощью одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **5a,b** присутствуют четыре пары дублетных сигналов вицинальных протонов циклопентаденильного фрагмента инденильного лиганда, соотношение интегральных интенсивностей которых составляет 1:1:1:1 (табл. 2). Кроме того, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  содержат четыре сигнала углеродных атомов  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^2$  арилпропильного заместителя. Наблюдаемую спектральную картину можно объяснить образованием четырех диастереомеров комплексов **5a,b**: *R, R, p-R, p-R*; *R, R, p-S, p-S*; *R, R, p-R, p-S*; *R, R, p-S, p-R* (Схема 2).

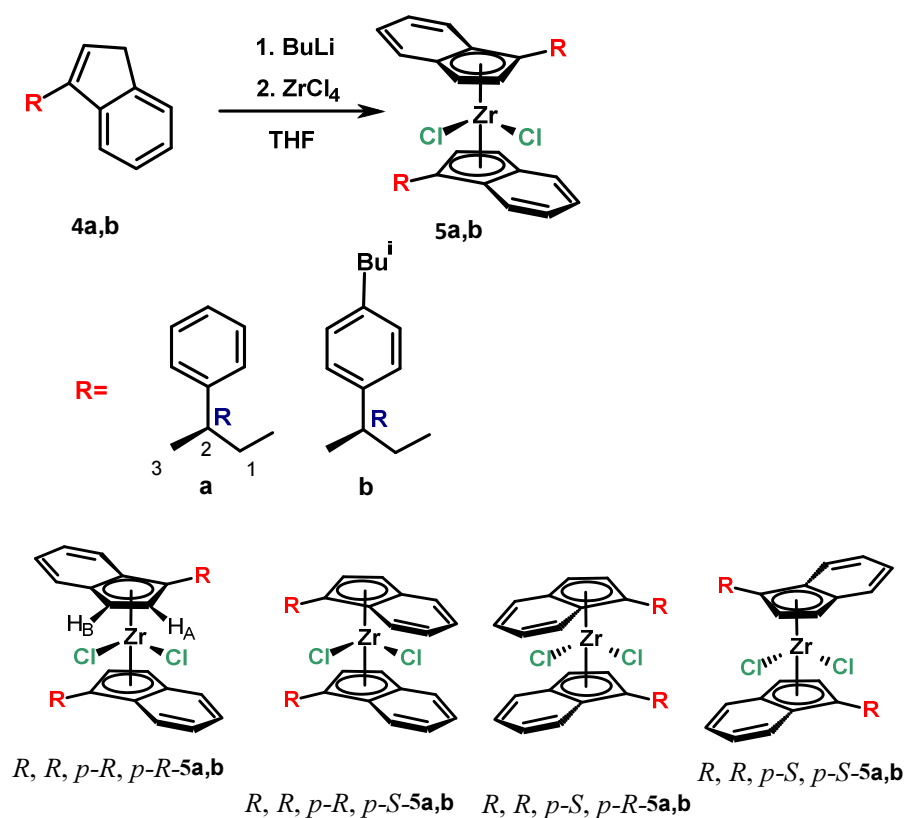


Схема 2.

Следует отметить, что для каждого из диастереомеров наблюдается разный диастереотопный эффект ( $\Delta\delta_{AB}$ ) протонов  $\text{H}_A$  и  $\text{H}_B$ . Для одного из диастереомеров этот эффект имеет отрицательное значение, что можно объяснить экранирующим действием бензольного фрагмента инденильной части на атом  $\text{H}_A$  противоположного лиганда, как результат их пространственной сближенности.



Таблица 2. Химические сдвиги ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  комплексов **5a,b** ( $\delta$ , м.д., 400.13 МГц)

№	$\delta_{\text{H}}$		$\Delta\delta_{\text{AB}}$	$\delta_{\text{C}}$			
	$\text{H}_\text{A}$	$\text{H}_\text{B}$		$\text{C}_\text{A}$	$\text{C}_\text{B}$	$\text{C}^1$	$\text{C}^2$
<b>Комплекс 5a</b>							
1	5.78	5.46	0.32	120.81	99.56; 99.44; 99.32	41.68; 41.52; 40.69; 40.62	37.49; 37.24; 37.10; 36.89
2	5.95	5.73	0.22	123.33			
3	6.19	5.62	0.57	121.82			
4	5.61	5.66	-0.05	122.76			
<b>Комплекс 5b</b>							
1	5.78	5.44	0.34	120.96	99.35; 99.78; 99.48; 99.39	37.57; 37.50; 37.25; 37.17	47.27; 41.12; 40.54; 40.48
2	5.97	5.72	0.25	123.26			
3	6.20	5.65	0.55	121.92			
4	5.59–5.63		-	122.72			

Образование смеси диастереомеров комплексов в равных соотношениях можно объяснить тем, что металлирование **4a,b** проходит неизбирательно, одинаково с разных сторон замещенных инденильных лигандов, что, по-видимому, объясняется относительной удаленностью стереогенного центра от цикlopентаденильного кольца.

*Работа выполнена в рамках государственного задания FMRS-2022-0081. Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.*

## Литература

1. Dzhemilev U. M., Vostrikova O. S., Tolstikov G. A. Homogeneous Zirconium Based Catalysts in Organic Synthesis // J. Organomet. Chem. 1986. V.304. P. 17–39.
2. Джемилев У. М., Ибрагимов А. Г. Металлокомплексный катализ в синтезе алюминийорганических соединений // Успехи химии. 2000. Т.69. №.2. С.134–148.
3. Толстиков Г. А., Джемилев У. М., Толстиков А. Г. Алюминийорганические соединения в органическом синтезе. Новосибирск: Акад. изд. «Гео», 2009. 645с.
4. Dzhemilev U. M., Ibragimov A. G. Catalytic cyclometalation reaction of unsaturated compound synthesis of magnesia and aluminacarbocycles // J. Organomet. Chem. 2010. V.8. P.1085–1110.
5. D'yakonov V. A. Dzhemilev Reaction in Organic and Organometallic Synthesis (Chemistry Research and Applications). – NY Nova Science Pub., 2010. – 96 p.

6. Morken J. P. Q. Hoveyda A. H. Enantioselective C-C and C-H Bond Formation Mediated or Catalyzed by Chiral ebthi Complexes of Titanium and Zirconium // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996. V.35. No.12. P. 1263–1284.
7. Negishi, E.-i. Discovery of ZACA reaction: Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes // *ARKIVOC.* 2011. V. VIII. P.34–53.
8. Marek I. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis.* VCH Verlag GmbH&CoKGaA, 2002. 501 p.
9. Halterman R. L. Synthesis and applications of chiral cyclopentadienylmetal complexes // *Chem. Rev.* 1992. V. 92. P. 965–994.
10. Paley R. S. Enantiomerically pure planar chiral organometallic complexes via facially selective  $\pi$ -complexation // *Chem. Rev.* 2002. V. 102. P. 1439–1523.
11. Erker G., Aulbach M., Knickmeier M., Wingbermuehle D., Krueger C., Nolte M., Werner S. The role of torsional isomers of planarly chiral nonbridged bis(indenyl)metal type complexes in stereoselective propene polymerization // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V.115. P.4590–4601.
12. Knickmeier M., Erker G., Fox T. Conformational analysis of nonbridged bent metallocene Ziegler-catalyst precursors detection of the third torsional isomer // *J. Am. Chem. Soc.* 1996. V. 118. P. 9623–9630.

---

## Synthesis of new optically active indenyl ligands based on (*R*)-(+)-2-phenylpropanols

P. V. Kovyazin\*, A. Kh. Bikmeeva, O. V. Mukhamadeeva,  
E. A. Ryazanova, V. M. Yanybin, L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: kpv38@mail.ru

The synthesis of new optically active 2-phenylpropyl-substituted indenyl ligands based on (*R*)-(+)-2-phenylpropanols is presented. New conformationally labile Zr bis-indenyl complexes containing 2*R*-phenylpropyl substituents have been synthesized.

**Keywords:** metallocene, diastereomers, (*S*)-(+)-Ibuprofen, (*R*)-(+)-2-phenylpropanol, zirconocene.

DOI: 10.15643/swipс-2023-9

## Синтез новых замещенных оптически активных лигандов и комплексов Zr на основе L-ментона

П. В. Ковязин\*, А. Х. Бикмеева, О. В. Мухамадеева,  
Е. А. Рязанова, В. М. Яныбин, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: kpv38@mail.ru

Осуществлен синтез новых оптически активных замещенных тетрагидроинденильного и тетрагидроциклопента[а]нафталенового лигандов из (-)-ментона. На основе тетрагидроциклопента[а]нафталенового лиганда получен новый  $\eta^5$ -комплекс Zr.

**Ключевые слова:** металлоцен, L-ментон, диастереомеры, цирконоцен.

Металлоценовые комплексы зарекомендовали себя как эффективные катализаторы реакций димеризации и олигомеризации алкенов, гидрометаллирования, карбометаллирования, циклометаллирования олефинов и ацетиленов и т.д., в том числе при осуществлении асимметрических вариантов данных реакций, идущих с получением производных – структурных блоков биологически активных молекул [1–12]. Высокая активность, хемо- и стереоселективность металлоценовых комплексов в реакциях построения C-H, C-элемент и C-C связей является следствием их структурных особенностей. В  $\eta^5$ -комплексах наиболее эффективно удается обеспечивать стабильность электронного и стерического окружения атома переходного металла за счет высокой энергии связи металл-лиганд, а также варьировать электрофильность и геометрию каталитически активных центров благодаря большим возможностям структурной модификации  $\pi$ - лиганда. Одним из перспективных направлений является разработка стерео- и энантиоселективных методов трансформации алкенов с получением продуктов, содержащих одну или несколько металлоорганических функциональных групп, дальнейшие одnoreакторные трансформации которых могут привести к получению практически важных молекул, востребованных при получении биологически активных

соединений [13–16], в том числе хиральных молекул для создания 2D [17] и 3D [18] супрамолекулярных структур. Реализация данных синтетических подходов была бы невозможна без разработки способов получения оптически активных лигандов и комплексов переходных металлов на их основе.

Синтез оптически активного тетрагидроиндена (**7**) и тетрагидроциклопента[а]нафталена (**8**) был осуществлен согласно подходу, представленному в работах [19, 20] (Схема 1). Так, на основе оптически активного (-)-ментона нами получен тетрагидроинданон **6** в виде изомеров, отличающихся положением двойной связи, с выходом 32%. Последующее восстановление и дегидратация **6** приводили к целевому оптически активному тетрагидроиндену **7** с выходом до 22%. Целевой оптически активный тетрагидроциклопента[а]нафтален **8** был получен в виде двух региоизомеров (по положению двойной связи в циклопентадиенильном фрагменте) в соотношении 2:1 с выходом 33%.

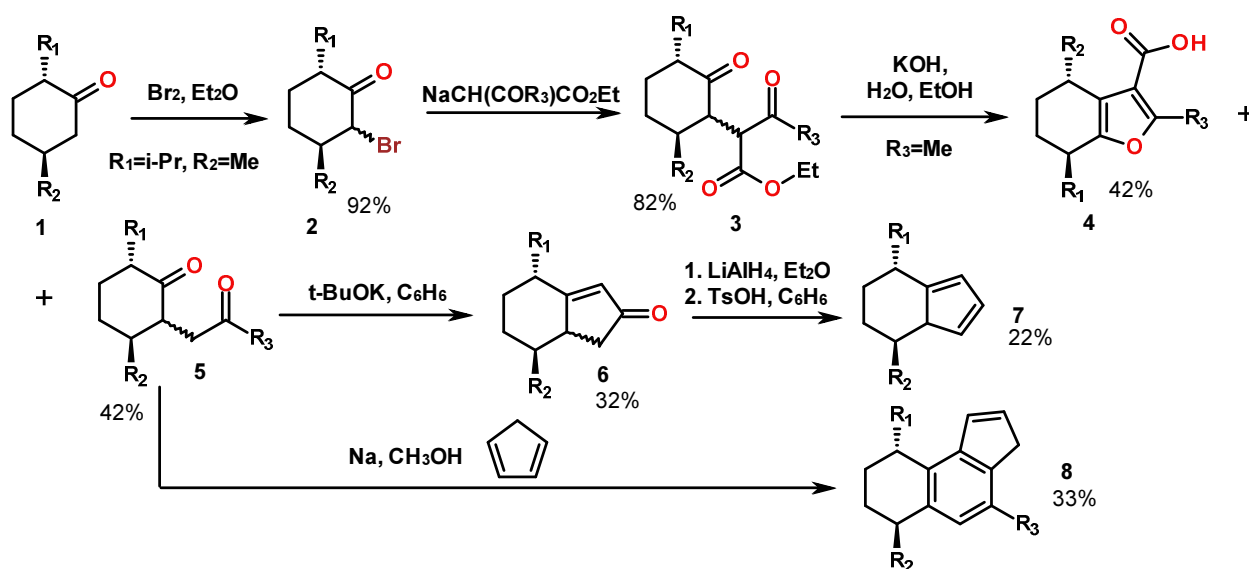


Схема 1.

В работе также был осуществлен синтез ранее неизвестного конформационно лабильного бис-тетрагидроциклопента[*a*]нафталенового комплекса Zr **9**. Для этого депротонированный лиганд **8** в ТГФ смешивали с  $ZrCl_4$  при охлаждении  $-78^\circ C$ . В результате получали смесь диастереомеров комплекса **9** с выходом до 55%. В данном случае возможно образование четырех изомеров – две рац- и две мезоформы (Схема 2). Структура соединений доказана с помощью одномерной и двумерной спектроскопии

ЯМР. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **9** присутствовали четыре пары сигналов вицинальных протонов цикlopentadiенильного фрагмента инденильного лиганда, соотношение интегральных интенсивностей которых составило 1:1:1:1. Спектры COSY НН содержали четыре группы коррелирующих между собой сигналов протонов цикlopentadiенильного кольца в области  $\delta\text{H}$  5.0–6.5 м.д., принадлежащих различным диастереомерам комплекса **9**, отнесение которых требует дальнейших ЯМР исследований, в том числе изучения конформационного состава. Перекристаллизация из гексана или толуола не привела к разделению смеси на отдельные диастереомеры. Разделение на структурные изомеры возможно будет осуществить в дальнейшем за счет кинетического контроля путем варьирования природы металлирующего агента и условий реакции (растворителя, температуры, соотношения реагентов).

Образование смеси диастереомеров комплексов **9** в равных соотношениях можно объяснить тем, что металлирование **8** проходит одинаково с разных сторон замещенных инденильных лигандов, что, по-видимому, объясняется относительной удаленностью стереогенных центров от цикlopentadiенильного кольца.

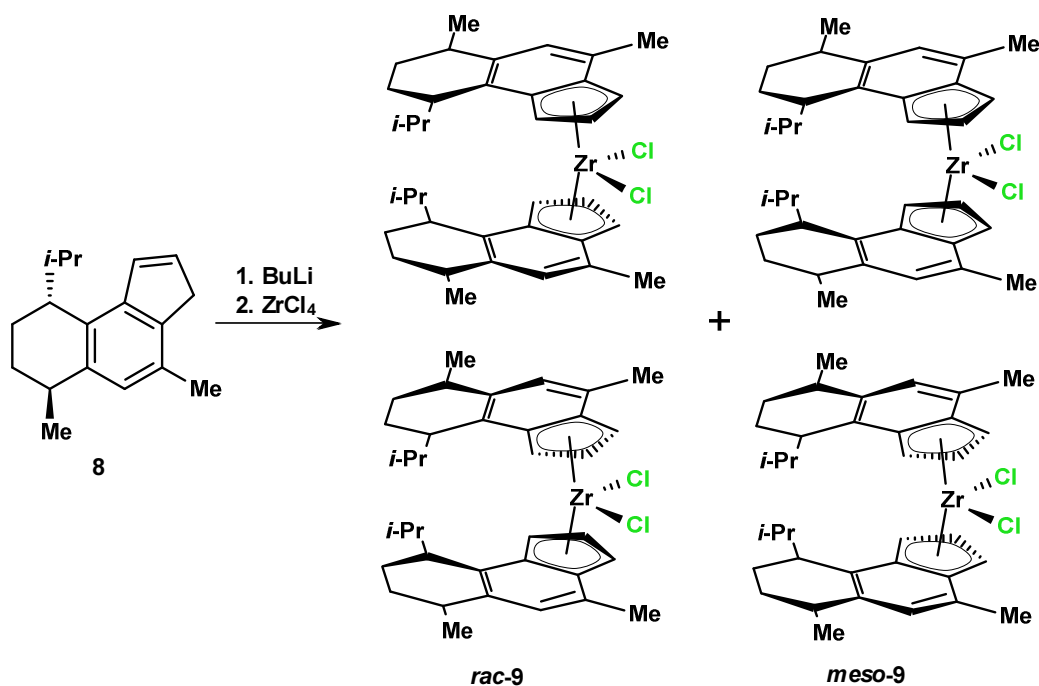


Схема 2.

Таким образом, синтезированы (4*R*,7*S*)-4-изопропил-7-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-инден и (6*S*,9*R*)-9-изопропил-4,6-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-циклопен-

та[а]нафтаден и новый комплекс бис-( $\eta^5$ -(6*R*,9*S*)-9-изопропил-4,6-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-1*H*-циклопента[а]нафтаден)цирконий дихлорид, обладающий конформационной подвижностью.

*Работа выполнена в рамках государственного задания FMRS-2022-0081. Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.*

## Литература

1. Janiak Ch. Metallocene and related catalysts for olefin, alkyne and silane dimerization and oligomerization // Coordination Chem. Rev. 2006. V.250. Is.1–2. P.66–94.
2. Kaminsky W. The discovery of metallocene catalysts and their present state of the art // J. Polymer Science, Part A: Polymer Chem. 2004. V.42. P.3911–3921.
3. Brintzinger H. H., Fischer D., Mülhaupt R., Rieger B., Waymouth R. M. Stereospecific olefin polymerization with chiral metallocene catalysts // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995. V.34. P.1143–1170.
4. Corradini L., Guerra G., Cavallo L. Chirality of catalysts for stereospecific polymerizations // Top. Stereochem. 2003. V.24. P.1–46.
5. Nifant'ev I. E., Ivchenko P. V. Fair Look at Coordination Oligomerization of Higher  $\alpha$ -Olefins // Polymers. 2020. V.12. P. 1082.
6. Zaidlewicz M., Wolan A., Budny M. Hydrometallation of C=C and C $\equiv$ C Bonds. Group 3 // Comprehensive organic synthesis II (second edition). 2014. V.8. P.877–963.
7. Morken J. P., Hoveyda A. H. Enantioselective C–C and C–H bond formation mediated or catalyzed by chiral ebthi complexes of titanium and zirconium // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996. V.35. P. 1262–1284.
8. Hoveyda A. H., Heron N. M. In Comprehensive Asymmetric Catalysis. Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto. Springer, Berlin. 1999. P.431.
9. Negishi, E.-i. Chapter 4. Asymmetric Carbometallations. In “Catalytic Asymmetric Synthesis”. Ed. by I. Ojima. – Weinheim: Wiley-VCH, 2000. P.165–189.
10. D'yakonov V. A. Dzhemilev reaction in organic and organometallic synthesis (Chemistry research and applications). – NY Nova Science Pub. – 2010. – P.96
11. Beweries T., Haehnel M., Rosenthal U. Recent advances in the chemistry of heterometallacycles of group 4 metallocenes // Catal. Sci. Technol. 2013. V.3. P.18.
12. Parfenova L. V., Kovyazin P. V., Tyumkina T. V., Khalilov L. M., Dzhemilev U. M. Alkene and olefin functionalization by organoaluminum compounds, catalyzed with zirconocenes: mechanisms and prospects. // Alkenes. Ed. R. Davarnejad, B. Sajjadi; InTech. 2018. P. 43–64. DOI: 10.5772/intechopen.69319,
13. Pischl M. C., Weise Ch.F., Haseloff St., Muller Marc-Andre, Pfaltz A., Schneider Ch. A highly stereoselective and flexible strategy for the convergent synthesis of long-chain polydeoxypropionates: application towards the synthesis of the glycolipid membrane components hydroxyphthioceranic and phthioceranic acid // Chem. Eur. J. 2014. V.20. P.17360–17374.

14. Minnikin D. E., Kremer L., Dover L. G., Besra G. S. The methyl-branched fortifications of mycobacterium tuberculosis // *Chemistry & Biology*. 2002. V.9. P.545–553.
15. Horst B. ter., Feringa B. L., Minnaard A. J. Iterative strategies for the synthesis of deoxypropionates // *Chem. Commun.* 2010. V.46. P.2535–2547.
16. Xu Sh., Oda A., Bobinski Th., Li H., Matsueda Y., Negishi E.-i. Highly efficient, convergent, and enantioselective synthesis of phthioceranic acid // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015. V. 54. P. 9319 –9322.
17. Ikai T., Kojima R., Katori S., Yamamoto T., Kuwabara T., Maeda K., Takahashi K., Kanoh S. Thieno[3,4-b]thiophene–benzo[1,2-b:4,5-b']dithiophene-based polymers bearing optically pure 2-ethylhexyl pendants: Synthesis and application in polymer solar cells // *Polymer*. 2015. V.56. P.171–177.
18. Ma W., Xu L., de Moura A. F., Wu X., Kuang H., Xu C., Kotov N. A. Chiral Inorganic Nanostructures // *Chem. Rev.* 2017. V.117. P.8041–8093.
19. Asachenko A. F., Kononovich D. S., Zharov A. N., Razavi A., Voskoboynikov A. Z. Zirconium complexes bearing  $\eta^5$ -5',6',7' trihydrospiro[cycloalkane-1,4'-indenyl] ligands // *J. Organomet. Chem.* 2010. V. 695. P.1940–1948.
20. Voskoboynikov A. Z., Izmer V. V., Razavi A., Kononovich D. S. Synthesis of substituted tetrahydroindenyl complexes, metallocenes produced therefrom and use of the metallocenes in polymerization processes // *PCT Int. Appl.* 2010. WO 2010077163.

---

## Synthesis of new substituted optically active ligands and Zr complexes based on L-menthone

P. V. Kovyazin\*, A. Kh. Bikmeeva, O. V. Mukhamadeeva,  
E. A. Ryazanova, V. M. Yanybin, L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: kpv38@mail.ru

The synthesis of new optically active substituted tetrahydroindenyl and tetrahydrocyclopenta[a]naphthalene ligands from (-)-menthone is carried out. A new Zr  $\eta^5$ -complex based on tetrahydrocyclopenta[a]naphthalene ligand has been synthesized from.

**Keywords:** metallocene, L-menthone, diastereomers, zirconocene.

DOI: 10.15643/swipс-2023-10

# Синтез новых кватернизированных аналогов 3-N-метилпиперазинового производного метилового эфира фузидовой кислоты

Е. В. Салимова\*, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: salimovaev@mail.ru

Осуществлен синтез новых четвертичных аммонийных производных метилового эфира фузидовой кислоты реакцией кватернизации N-метилпиперазинзамещенного метилфузидата бензилбромидом и метилиодидом.

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, фузидовая кислота, метилфузидат, восстановительное аминирование, реакция кватернизации.

На протяжении многих лет кватернизированные аммонийные соединения широко известны благодаря своей биологической активности [1–4]. Они являются одними из важнейших мембранно-активных антисептических средств, способных взаимодействовать с цитоплазматической мембраной бактерий и дрожжей, нарушая ее целостность и приводя к гибели патогенов [5]. Среди лекарственных препаратов, содержащих фрагменты четвертичных аммониевых солей и обладающих мембранно-активными свойствами, можно выделить: мирамистин, флуомизин и бензалкония хлорид, проявляющие широкий спектр бактерицидного действия в отношении грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, патогенных грибов и вирусов, включая клинические штаммы с полирезистентностью к антибиотикам [6]. В связи с этим представляет интерес функционализация аммонийными группами природных полициклических терпеноидов для получения новых средств антимикробного действия [7, 8].

Тритерпеноиды фузиданового ряда – это группа природных соединений, все представители которой обладают противомикробными свойствами в отношении



грамположительных бактерий [9]. Ярким представителем является фузидовая кислота (ФК), продуцируемая грибами *Fusidium coccineum* – единственный представитель класса фузиданов, который нашел применение в клинической практике для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину [10]. В настоящей работе нами осуществлен синтез новых четвертичных аммонийных аналогов ФК реакцией кватернизации 3-N-метилпиперазинзамещенного метилового эфира ФК бензилбромидом и метилиодидом.

Реакция восстановительного аминирования альдегидов и кетонов благодаря своей универсальности и избирательности, является одним из наиболее важных методов, используемых в фармацевтической промышленности, позволяющих в одну стадию получать амины разной степени замещения. С помощью реакции восстановительного аминирования был получен амин **2** взаимодействием 3,11-дикетона метилфузидата **1** с N-метилпиперазином. Реакцию проводили в среде метанола в присутствии катализатора  $Ti(Oi-Pr)_4$  с последующим восстановлением смеси  $NaBH_4$ . Восстановительное аминирование протекало с высокой хемо- и стереоселективностью по 3-положению молекулы с образованием производного **2** с выходом 75%, в то время как кето-группа в 11-положении в реакцию аминирования не вступала и восстанавливалась до гидроксильной. Амино-группа в полученном производном имеет  $\beta$ -конфигурацию, что подтверждалось спектрами NOESY. Соединение **2** вовлекали в реакцию кватернизации с бензилбромидом и йодметаном. Реакция протекала в среде ДМФА при температуре 70°C с получением амфипатических производных **3** и **4** с выходами 55 и 60% соответственно (схема 1).

В спектре ЯМР  $^1H$  производного **3** регистрировались сигналы ароматических протонов и метиленовой группы, связанной с кватернизированным атомом азота в области 7.26–7.41 м.д. и 4.44–4.65 м.д. соответственно. Спектр ЯМР  $^1H$  соединения **4** содержал синглетные сигналы двух метильных групп при четвертичном атоме азота при  $\delta = 3.35$  и 3.37 м.д. Кроме того, в спектрах  $^1H$ – $^{13}C$  НМВС полученных соединений наблюдались корреляции между метиленовой и метильной группами при кватернизированном атоме азота (производное **3**), а также двумя метильными группами при четвертичном азоте (производное **4**).

Таким образом, нами синтезированы новые аммонийные производные 3-N-метилпиперазинового аналога метилового эфира фузидовой кислоты, содержащие фрагмент кватернизированного атома азота в своей структуре, которые представляют интерес в качестве потенциальных антибактериальных средств, проявляющих мембранотропное действие.

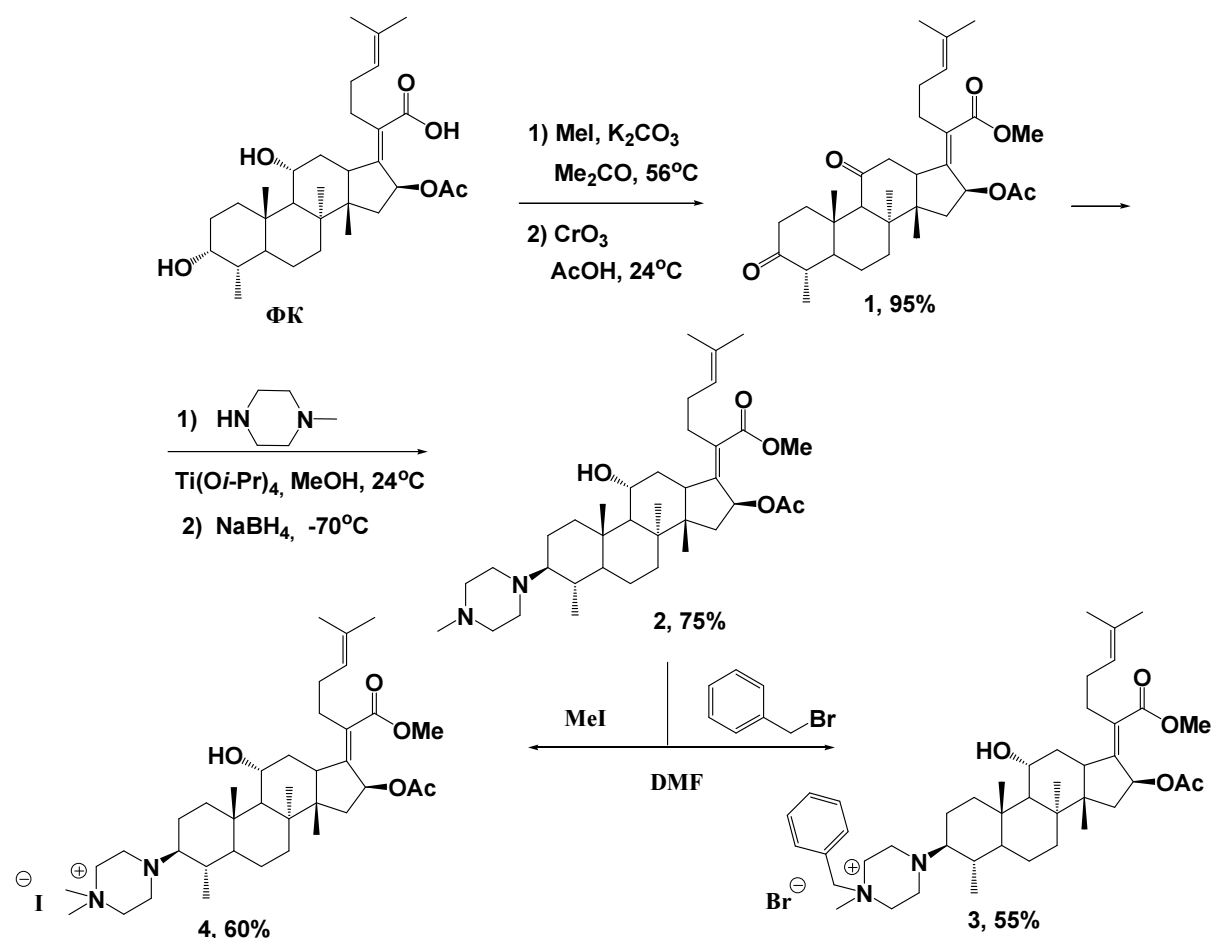


Схема 1.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2022-0081).

## Литература

1. Gerba С. P. Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in Application // Appl. Environ. Microbiol. 2015. Vol. 81. Pp. 464–469.
2. Yamanaka T., Bannai H., Tsujimura K., Nemoto M., Kondo T., Matsumura T. J. Comparison of the Virucidal Effects of Disinfectant Agents Against Equine Influenza A Virus // Equine Vet. Sci. 2014. Vol. 34. Pp. 715–718.
3. Nyström L., Malmsten M. Membrane interactions and cell selectivity of amphiphilic anticancer peptides // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2018. Vol. 38. Pp. 1–17.
4. Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J. R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides // J. Colloid Interface Sci. 2019. Vol. 537. Pp. 163–185.
5. Zhang N., Ma S. Recent Development of Membrane-active Molecules as Antibacterial Agents // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 184. Pp. 111743–111755.

6. Tischer M., Pradel G., Ohlsen K., Holzgrabe U. Quaternary ammonium salts and their antimicrobial potential: targets or nonspecific interactions? // Chem. Med. Chem. 2012. Vol. 7. Pp. 22–31.
7. Krasutsky P. A., Avilov D., Sergeeva T., Krasutsky D. A., Kolomitsyna O. Triterpene quaternary salts as biologically active surfactants // Patent US 7199114B2. 2008.
8. Катаев В. Е., Стробыкина И. Ю., Захарова Л. Я. Аммонийные производные природных терпеноидов. Синтез и свойства // Изв. АН Сер. хим. 2014. №9. 1884–1900.
9. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J. A., Che C. T. Protostane and Fusidane Triterpenes: A Mini-Review // Molecules. 2013. Vol. 18. Pp. 4054–4080.
10. Duvol'd T., Bretting K. O. S., Rasmussen P. R., Duvol'd B. L. E., Torkhaug J. Novel fusidic acid derivatives // Patent WO 2005007669A1. 2005.

---

## Synthesis of new quaternized analogues of 3-N-methylpiperazine-substituted fusidic acid methyl ester

E. V. Salimova\*, L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: salimovaev@mail.ru

The synthesis of new ammonium derivatives of fusidic acid methyl ester was carried out by the quaternization reaction of N-methylpiperazine-substituted methyl fusidate with benzyl bromide and methyl iodide.

**Keywords:** triterpenoids, fusidic acid, methyl fusidate, reductive amination, quaternization reaction.

DOI: 10.15643/swipс-2023-11

# Органо-неорганический синтез в воде N,S-гетероциклов и их биоцидные свойства

Д. К. Яппарова<sup>1</sup>, О. В. Муфтагетдинова<sup>2</sup>, Г. Р. Хабибуллина<sup>2</sup>,  
В. Р. Ахметова<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

<sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет

Россия, Республика Башкортостан, 450062 г. Уфа, улица Космонавтов, 1.

\*Email: vnirara@mail.ru

Разработана гетероциклизация в воде водорастворимых органо-неорганических реактанов (формальдегид, аминокислоты, сульфид натрия). Изучено влияние температуры на направление реакции. Для синтезированных 1,3,5-дифтазинов и триадиазинов изучена биоцидная активность в отношении сульфатвосстанавливающих бактерий (СВБ).

**Ключевые слова:** сульфид натрия, формалин, аминокислоты, гетероциклы, мультикомпонентные реакции, бактерицидные свойства, сульфатвосстанавливающие бактерии (СВБ).

В последние десятилетия в органическом синтезе уделяется большое внимание развитию методологий, не оказывающих вредоносное воздействие на окружающую среду. Так, были разработаны принципы зеленой химии, которые включают атомную эффективность реактанов, энергоэкономия, безвредный растворитель – воду и применение катализа [1, 2]. В отличие от классических многостадийных синтезов в тренде зеленых синтезов находятся мультикомпонентные реакции (МКР), в которых сокращается число стадий, соответственно энергозатраты и дополнительная обработка или очистка продуктов на каждом этапе реакции. В лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН на протяжении многих лет активно развивались работы по МКР аминов реакциями циклотиметилирования с участием сероводорода в смеси с формальдегидом – «CH<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>S» [3–5]. Суть реакции заключается в конденсации формальдегида и сероводорода с образованием в зависимости от их соотношения промежуточных

тиоацеталей **A**, **B**, **C** с различной тиометильной цепочкой. Последующие реакции с аминами в зависимости от температуры и структуры тиоацеталей позволяют получать разнообразные N,S-гетероциклы **1–4** (схема 1). Для синтеза гетероциклов **1** и **2** предпочтительна температура 0–10°C (кинетический контроль), а для гетероциклов **3** и **4** – 60–80°C (термодинамический контроль). Гетероциклы со структурами **1–4** обладают фунгицидными свойствами и являются эффективными сорбентами драгоценных металлов [6–10].

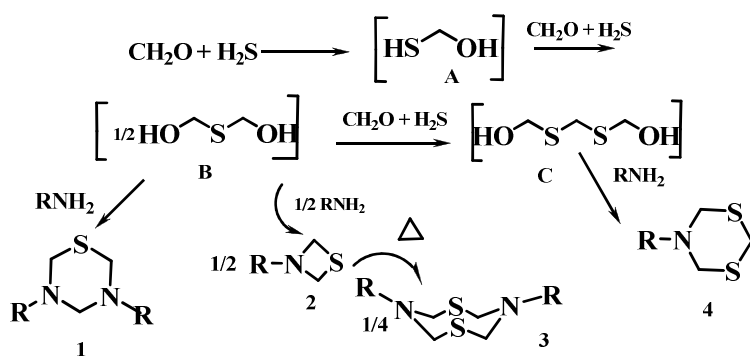


Схема 1.

Циклотиометилирование аминов легко реализуется также МКР с формальдегидом и меркаптанами «CH<sub>2</sub>O-RSH» (схема 2). В результате, предложены методы синтеза от четырех- до восьмичленных гетероциклов, а также макроциклов в зависимости от соотношения и природы реактантов [11, 12].

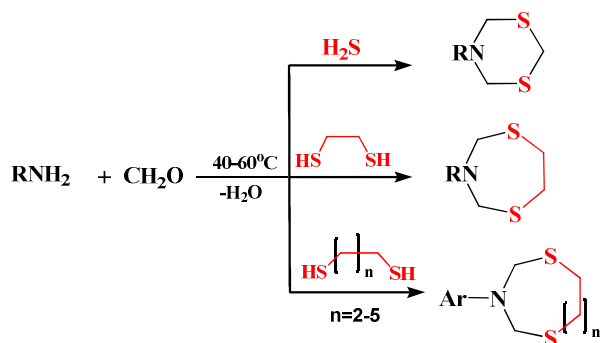


Схема 2.

В настоящей работе с целью модификации данной реакции в концепции зеленого синтеза в воде вместо сероводорода изучена реакция с удобным и доступным

реагентом нефтехимического синтеза – сульфидом натрия, который в отличие от сероводорода хорошо растворяется в воде, тогда как у сероводорода растворимость в воде гораздо ниже, чем в спиртах. В то же время сульфид натрия является более удобным реагентом, т.к. надежнее хранится и транспортируется. С учетом этого для разработки МКР в воде более перспективным является  $\text{Na}_2\text{S}$ .

На примере глицина **5** изучено влияние температуры на ход реакции гетероциклизации в воде системой « $\text{CH}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{S}$ » в соотношении 3:2 (схема 3).

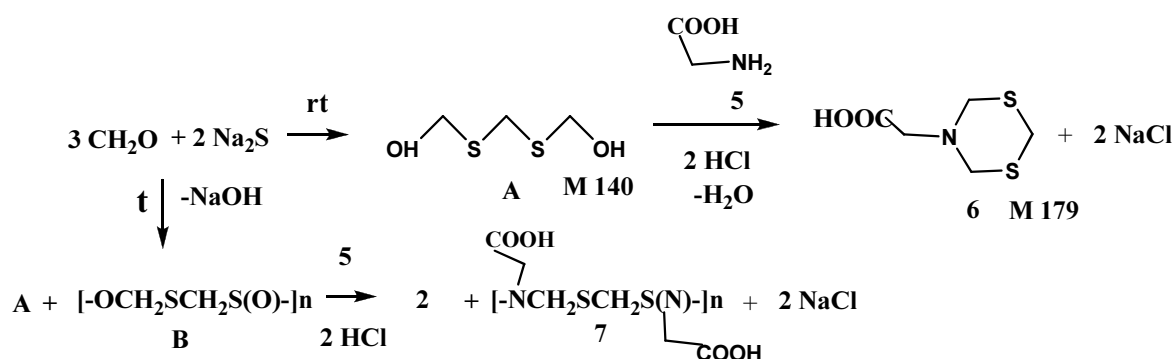


Схема 3.

На основе данных масс-спектропии в случае реакции при комнатной температуре наблюдалось селективное образование интермедиата А, который далее подвергался действию аминокислоты **5** (3–5 часов, рН 7). После подкисления реакционной массы соляной кислотой до рН 3 выпадал белый осадок – целевая 2-(1,3,5-дителиазинил-5)уксусная кислота **6**. При проведении данной МКР при 60–70°C наряду с интермедиатом А образуются олигомерные тио(окси)метильные интермедиаты В ( $n=2,3$ ) и, как следствие, дальнейшее взаимодействие с глицином **5** с последующим подкислением дает преимущественно олигомерный продукт **7** в виде пластичной белой массы. В качестве побочного продукта в МКР образуется экологически безопасный  $\text{NaCl}$ .

Таким образом, селективная гетероциклизация глицина с  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{Na}_2\text{S}$  в воде реализуется при комнатной температуре, в отличие от реакции с  $\text{H}_2\text{S}$  в спирте при 60°C. В разработанных условиях с коммерчески доступными аминокислотами (глицин, аланин, валин, лейцин, фенилаланин, аспаргиновая и 2-аминоглутаровая кислоты) были получены различные дитиазинилкарбоновые кислоты. Установлено, что среди синтезированных соединений 2-(1,3,5-дителиазинил)уксусная и 2-(1,3,5-дителиазинил)глутаровая кислоты подавляют рост СВБ, начиная с 0.1% концентрации. Остальные продукты не оказывали влияние на рост СВБ.

*Работа выполнена в рамках госзадания FMRS-2022-0079.*

**Благодарности.** Авторы благодарят Яныбина В. М. за масс-спектральный анализ продуктов реакции, а также сотрудника УФИБ УФИЦ РАН доц., к.б.н. Галимзянову Н. Ф. за скрининг биоцидной активности.

## Литература

1. <https://bigenc.ru/c/zelionaia-khimiiia-91655e>. Обращение 2023.1019.
2. Noyori R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis // Chemical Communications. 2005. 14. 1807–1811.
3. Akhmetova V. R., Khabibullina G. R., Vagapov R. A., Niatshina Z. T., Khairullina R. R., Rakhimova E. B., Murzakova N. N. Multi-Component Reactions in Heterocyclic Chemistry // MCR 2009, Advances in Experimental medicine and Biology, 2011, V. 699, 31–73.
4. В. Р. Ахметова, Г. Р. Хабибуллина, Р. В. Кунакова. Сероводород. Перспективы применения в синтезе гетероциклов. Уфа: Гилем, 2016. 148с.
5. Кунакова Р. В., Ахметова В. Р. Металлокомплексный катализ и мультикомпонентные реакции в химии органических соединений серы. – Уфа: Гилем, 2015. – 248 с.
6. В. Р. Ахметова, Н. Н. Мурзакова, Г. Р. Хабибуллина, Н. Ф. Галимзянова // Журнал прикладной химии, 2011. 84. №2. С. 229–233.
7. Ахметова В. Р., Хабибуллина Г. Р., Галимзянова Н. Ф., Ибрагимов А. Г. // Журнал прикладной химии. 2014. Т. 87. Вып. 3. 328–332.
8. Г. Р. Анпилогова, Н. С. Ахмадиев, Г. Р. Хабибуллина, В. Р. Ахметова // Журнал прикладной химии, 2011. 84. №5. С. 756–7603.
9. Ахметова В. Р., Анпилогова Г. Р., Хабибуллина Г. Р., Ахмадиева Н. С., Ибрагимова А. Г. Однореакторный синтез бис-1,5,3-дитиазепанов и их сорбционные свойства по отношению к серебру(I) и палладию(II) // Журнал прикладной химии. 2014. Т. 87. Вып. 5. 595–600.
10. V. R. Akhmetova, E. B. Rakhimova, N. F. Galimzyanova, A. G. Ibragimov. Synthesis and biological activity of five-, six- and seven-membered S,N-containing saturated heterocycles. // In book «Bioactive Heterocycles: Synthesis and Biological Evaluation» (Chapter 5). Ed. By K. L. Ameta, R. P. Pawar and A. J. Domb. Nova Science Publishers, Inc., USA, 2013. 97–115.
11. В. Р. Ахметова, Е. Б. Рахимова. Однореакторное циклотометилирование аминов – эффективный метод синтеза пяти-, шести-, семи- и восьмичленных насыщенных S,N-гетероциклов // Журнал органической химии. 2014. Т. 50. Вып. 12. 1727–1749.
12. Khabibullina G. R., Akhmetova V. R., Abdullin M. F., Tyumkina T. V., Khalilov L. M., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Multicomponent reactions of amino alcohols with CH<sub>2</sub>O and dithiols in the synthesis of 1,3,5-dithiazepanes and macroheterocycles // Tetrahedron. 2014. Volume 70. 3502–3509.

## Organic-inorganic synthesis of N,S-heterocycles in water and their biocidal properties

D. K. Yapparova<sup>1</sup>, O. V. Muftagetdinova<sup>2</sup>, G. R. Khabibullina<sup>2</sup>,  
V. R. Akhmetova<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technical University  
1 Kosmonavtov street, 450062 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: vnirara@mail.ru

Heterocyclization in water of water-soluble organic-inorganic reagents (formaldehyde, amino acids, sodium sulfide) has been developed. The influence of temperature on the direction of the reaction was studied. The biocidal activity against sulfate-reducing bacteria (SRB) was studied for the synthesized 1,3,5-dithiazinans and thiazidiazines.

**Keywords:** sodium sulfide, formalin, amino acids, heterocycles, multicomponent reactions, bactericidal properties, sulfate-reducing bacteria (SRB).



DOI: 10.15643/swipc-2023-12

# Исследование циклических азапероксидов с использованием масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением

И. Р. Ишмухаметова\*, В. М. Яныбин, Н. Н. Махмудиярова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: iuliania93@mail.ru

Показано преимущество использования масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением для изучения циклических азапероксидов, по сравнению с методами ГХМС и МАЛДИ. Методом масс-спектрометрии зарегистрированы протонированные молекулы  $[M+H]^+$  и катионированные молекулы  $[M+Na]^+$ , а также изучен процесс диссоциации протонированных молекул.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, пероксиды.

Наличие в мировой литературе сведений [1–3], касающихся широкого спектра биологической активности циклических пероксидов, стимулирует проведение исследований в этой области химии, что способствует разработке методов синтеза новых классов циклических гетеропероксидов. Известно, что наличие гетероатомных заместителей в циклических пероксидах обуславливает противопаразитарную, противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активности [4–6]. В связи с этим нами были выполнены исследования по разработке каталитических методов синтеза новых циклических ди- и трипероксидов с азот-, сера- и фосфорсодержащими заместителями [7–16]. С использованием современных клеточных технологий установлено, что впервые синтезированные 3,6-ди(спироциклоалкан)замещенные 1,2,4,5,7,8,10-гептаоксациклоундеканы, и  $\alpha,\omega$ -ди(1,2,4,5,7,8-гексаокса-10-азацклоундекан-10-ил)алканы, N-замещенные гексаоксазадиспироалканы, макроциклические аза(диаза)трипероксиды, гексаоксазадиспироалканзамещенные амины проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, HL60, а также эти классы пероксидов являются индукторами апоптоза и вызывают арест

клеточного цикла, влияя на все его фазы [7, 8, 10, 16]. Поскольку подобные гетеропероксиды были нами получены впервые, особое внимание уделялось их идентификации. В данной работе мы показываем использование масс-спектрометрии для доказательства структур гетеропероксидов.

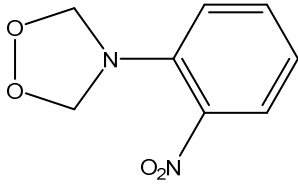
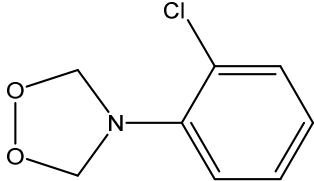
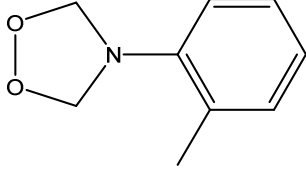
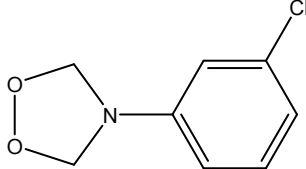
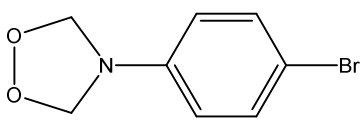
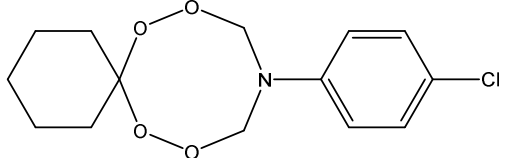
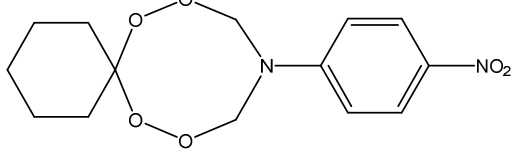
В качестве примеров были выбраны пяти- и восьмичленные циклы, а именно N-арил-1,2,4-диоксазолидины (соед. **1–5**) и 10-арил-7,8,12,13-тетраокса-10-азаспиро[5.7]тридеканы (соед. **6,7**). Вследствие термолабильности ГХ-МС анализ азапероксидов **1–7** затруднен в связи с деструкцией анализируемых соединений в инжекторе газового хроматографа. Также неустойчивы продукты при лазерной ионизации в методе МАЛДИ. Более информативным методом для изучения структуры пероксидов является масс-спектрометрия с мягкой ионизацией при атмосферном давлении. Поэтому для идентификации соединений **1–7** был проведен анализ методом ВЭЖХ-МС с ионизацией электрораспылением. В масс-спектрах высокого разрешения при ионизации электрораспылением для изученных азапероксидов (табл. 1) были зарегистрированы протонированные молекулы  $[M+H]^+$  и катионированные молекулы  $[M+Na]^+$ . Исследовали диссоциацию протонированных молекул  $[M+H]^+$ . Для всех соединений при диссоциации протонированных молекул  $[M+H]^+$  характерными ионами являются: ионы анилина  $m/z$  93  $[C_6H_5NH_2]^+$ , а также ионы с выбросом нейтральных молекул формальдегида  $[M+H-CH_2O]^+$  и диоксирана  $[M+H-CH_2O_2]^+$ , которые подтверждают их структуру.

Таким образом, нами показана возможность применения масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением для изучения азапероксидов. Методом масс-спектрометрии зарегистрированы протонированные молекулы  $[M+H]^+$  и катионированные молекулы  $[M+Na]^+$ , а также изучен процесс диссоциации протонированных молекул.

### Экспериментальная часть

Все образцы были растворены в ацетонитриле. Масс-спектры высокого разрешения записали на приборе ВЭЖХ-МС «Maxis impact» (Bruker) с использованием масс-анализатора TOF с ионизацией электрораспылением при положительной полярности (ESI<sup>+</sup>). Напряжение на капилляре – 2500 В, температура осушающего газа (азот) 200 °С, скорость подачи осушающего газа 6 л/мин. В качестве стационарной фазы применяли колонку Intensity Solo 3 C18 (50x2.1 mm) с термостатированием при 45 °С, мобильная фаза А – раствор 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, мобильная фаза В – 0.1% муравьиной кислоты в воде. Насос работал в градиентном режиме: от 10% элюента В до 100% (с 3 мин до 25 мин). Скорость потока была 0.3 мл/мин. Объем инъекции составил 3 мкл. Соединения **1–5** и **6.7** были получены по описанным методикам [11, 16].

Таблица 1. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением

Структура	№ соед.	$[M+H]^+$ , $[M+Na]^+ m/z$	Вычисленная масса	MS/M S $m/z$
	1	197.0555	197.0557	107; 151
	2	186.0339; 208.0161	186.0316; 208.0136	93; 138; 156
	3	166.0861; 188.0681	166.0863; 188.0682	93; 136; 120
	4	186.0255; 208.0067	186.0316; 208.0136	93; 138; 156
	5	229.9812; 251.9634	229.9811; 251.9631	93; 184; 200
	6	300.0993; 322.0816	300.0997; 322.0817	140; 168; 224
	7	311.1244; 333.1064	311.1238; 333.1057	105; 151; 179

*Работа выполнена в рамках государственных заданий Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0079 и FMRS-2022-0081.*

## Литература

1. Sala G. D., Lattanzi A. Asymmetric Catalytic Routes to Dialkyl Peroxides and Oxaziridines // *ACS Catal.* 2014. Vol. 4. Pp. 1234–1245. DOI: 10.1021/cs500132m.
2. Vil' V. A., Yaremenko I. A., Ilovaisky A. I., Terent'ev A. O. Peroxides with Anthelmintic, Antiprotozoal, Fungicidal and Antiviral Bioactivity: Properties, Synthesis and Reactions // *Molecules.* 2017. Vol. 22. P. 1881. DOI: 10.3390/molecules22111881.
3. Zmitek K., Zupan M., Iskra J.  $\alpha$ -Substituted organic peroxides: synthetic strategies for a biologically important class of gem-dihydroperoxide and perketal derivatives // *Org. Biomol. Chem.* 2007. Vol. 5. Pp. 3895–3908. DOI: 10.1039/B711647K.
4. Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P. P., Barua N. C., Rao P. G. Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents // *Chem. Soc. Rev.* 2010. Vol. 39. Pp. 435–454. DOI: 10.1039/B816679J.
5. O'Brien C., Henrich P. P., Passi N., Fidlock D. Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 24. Pp. 570–577. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834cd3ed.
6. Slack R. D., Jacobine A. M., Posner G. H. Antimalarial peroxides: advances in drug discovery and design // *Med. Chem. Commun.* 2012. Vol. 3. Pp. 281–297. DOI: C2MD00277A.
7. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Dzhemileva L. U., Tyumkina T. V., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis and anticancer activity novel dimeric azatriperoxides // *RSC Advances.* 2019. Vol. 9. Pp. 18923–18929. DOI: 10.1039/C9RA02950H.
8. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. First Example of Catalytic Synthesis of Cyclic S-Containing Di- and Triperoxides // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 1874. DOI: 10.3390/molecules25081874.
9. Махмудиярова Н. Н., Ишмухаметова И. Р., Джемилева Л. У., Дьяконов В. А., Ибрагимов А. Г., Джемилев У. М. Гидразины в синтезе N-арил(алкил)-N-(гексаоксазadisпираоалканил)аминов, обладающих цитотоксической активностью // *ЖОрХ.* 2020. Т. 56. С. 746–752. DOI: 10.31857/S0514749220050110.
10. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Shangaraev K. R., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Ibragimov A. G. and Dzhemilev U. M. Catalytic synthesis of benzannelated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols // *New Journal of Chemistry.* 2021. Vol. 45. Pp. 2069–2077. DOI: 10.1039/D0NJ05511E.
11. Makhmudiyarova N. N., Khatmullina G. M., Rakhimov R. Sh., Meshcheryakova E. S., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. The first example of catalytic synthesis of N-aryl-substituted tetraoxazaspiroalkanes // *Tetrahedron.* 2016. Vol. 72. Pp. 3277–3281. DOI: 10.1016/j.tet.2016.04.055.
12. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Tyumkina T. V., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis of N-aryl-hexaozadispiroalkanes using lanthanide catalysts // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. Pp. 3161–3164. DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.07.010.

13. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Synthesis of a new class of macrocyclic phosphorus-containing tri- and diperoxides in the presence of lanthanide catalysts // *Doklady Chemistry*. 2020. Vol. 492. №2. Pp. 93–98. DOI: 10.1134/S001250082036001X.
14. Makhmudiyarova N. N., Shangaraev K. R., Meshcheryakova E. S., Tyumkina T. V., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. A new synthesis method of N-substituted spiro terpene aza-diperoxides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. Vol. 55. №11. Pp. 1111–1119. DOI: 10.1007/s10593-019-02586-3.
15. Makhmudiyarova N. N., Rakhimov R. S., Tyumkina T. V., Meshcheryakova E. S., Ibragimov A. G., Dzhemilev U. M. Sm-Catalyzed Synthesis and Biological Activity of Acyclic and Cyclic Azadiperoxides // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 55. №5. Pp. 620–632. DOI: 10.1134/s1070428019050075.
16. Makhmudiyarova N. N., Ishmukhametova I. R., Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Terent'ev A. O., Dzhemilev U. M. A New Catalytic Method for the Synthesis of Cyclic Azaperoxides with High Cytotoxic Activity // *ChemistrySelect*. 2023. Vol. 8. P. e202302044. DOI: 10.1002/slct.202302044.

---

## Study of cyclic azaperoxides using electrospray ionization mass-spectrometry

I. R. Ishmukhametova\*, V. M. Yanybin, N. N. Makhmudiyarova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: iuliania93@mail.ru

The advantage of using electrospray ionization mass-spectrometry to study cyclic azaperoxides, compared with GCMS and MALDI methods, is shown. Using mass spectrometry, protonated molecules  $[M+H]^+$  and cationized molecules  $[M+Na]^+$  were detected, and the process of dissociation of protonated molecules was studied.

**Keywords:** electrospray ionization mass-spectrometry, peroxides.

DOI: 10.15643/swipс-2023-13

# Конденсация ацетонида постстерона с 4-трифторметил бензальдегидом в присутствии NaOH

Р. Г. Савченко<sup>1\*</sup>, А. Ф. Шаймухаметова<sup>2</sup>, Л. В. Парфенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

<sup>2</sup>Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Заки Валиди, 32.

\*Email: rimasavchenko@mail.ru

С целью синтеза 4-трифторметилфенил постстерона, потенциально биологически активного производного 20-гидроксиэкдизона, осуществлена хемоселективная конденсация 4-трифторметил бензальдегида и ацетонида постстерона в щелочных условиях. Установлено, что образование целевой молекулы протекает с одновременным аутоокислением кольца С стероидного остова.

**Ключевые слова:** ecdysteroid, 20-hydroxyecdysone, poststerone, aldol condensation.

Диверсификация природных структур является одним из важных направлений развития медицинской химии. Перспективным классом, обладающим широким спектром биологической активности, являются экдистероиды, обширная группа полигидроксилированных стеринов, среди которых наиболее доступен и изучен 20-гидроксиэкдизон (20E), выделяемый нами из растения *Serratula coronata* [1]. К настоящему моменту из природных источников выделено свыше 500 различных экдистероидов [2]. Выявленные разнообразные фармакологические эффекты 20E (адаптогенный, анаболический, гепатопротекторный, антиоксидантный, иммунопротекторный) и, что немаловажно, низкая токсичность, предопределили перспективу создания различных коммерческих экдистероидсодержащих препаратов, применяемых в реабилитационной медицине при нарушениях сердечно-сосудистой, центральной нервной и репродуктивной систем [3]. Благодаря широкому спектру биологической активности и низкой токсичности (LD50= 6.4 г/кг [4]) природная молекула 20E является синтетически

привлекательной матрицей для направленного синтеза практически важных и перспективных соединений, обладающих сродством к различным биологическим мишеням, а также для получения стероидных соединений, труднодоступных из природных источников.

Известно, что даже незначительные структурные изменения стероидной молекулы могут привести к заметным изменениям в ее физиологической активности [5]. В этом отношении введение фармакофорного арилиденового фрагмента в структуру стероидной молекулы позволяет расширить биологический потенциал свойств полученного соединения [6]. Структура такого рода производных содержит природный стероидный остов, модифицированный через экзоциклическую двойную связь фенольной группой, которая является частью  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной кетоновой системы. Преимуществом последней является присущая ей реакционная способность, опосредованная наличием электрофильных и нуклеофильных центров, важных в синтезе биоактивных гетероциклических систем [7]. На протяжении многих лет изучались полусинтетические арилиденстероиды в качестве потенциальных ингибиторов важных ферментов: гидроксистероиддегидрогеназы, ароматазы и  $5\alpha$ -редуктазы, а также как релаксанты скелетных мышц [7]. Было установлено, что 20E – эффективный лекарственный кандидат для решения проблем, связанных с потерей скелетной мышечной массы и функции мышц [8]. Учитывая вышеперечисленные факты, мы решили ввести фармакофорную трифторметилфенильную группу в экдистероидную молекулу, полученную на основе природного 20E.

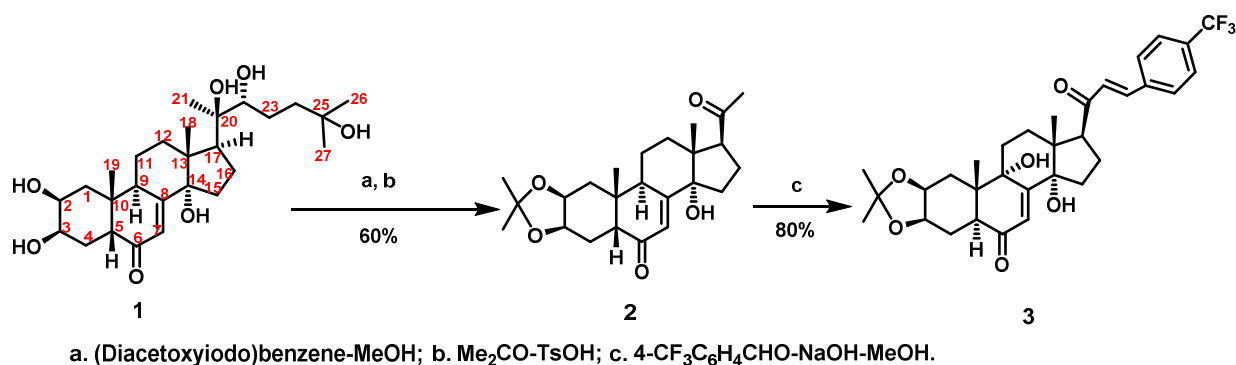


Схема 1

Наиболее распространенный подход к синтезу арилиден стероидов базируется на альдольной конденсации ароматических альдегидов с карбонилпроизводными

стероидов под действием кислотного или основного катализа. Принимая во внимание лабильность третичных гидроксильных групп молекулы 20E, кислотный катализ был исключен в пользу основного (NaOH-MeOH). В качестве альдегидной компоненты был задействован 4-трифторметил бензальдегид. Сопряженный (7-ен-6-он) кетоновый фрагмент природной молекулы **1**, известный как характерный хромофорный фрагмент экдистероидных молекул [2], оказался инертным в реакции с ариальдегидом. В реакцию с трифторметил бензальдегидом удалось ввести ацетонидное С-20-кето-производное экдистероида **2** (прегнановый экдистероид), полученное предварительно в результате окислительного расщепления С20-С22-связи молекулы **1** гипервалентным иодным реагентом (PIDA) и последующим ацетонированием гликольного фрагмента кольца А стероидной молекулы (Me<sub>2</sub>CO-TsOH). После нейтрализации реакционной смеси и хроматографической очистки продукта реакции было выделено гибридное соединение арилиден/стероидной структуры **3**. Согласно данным 1D и 2D ЯМР спектроскопии <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C структура синтезированного соединения **3** наряду с сигналами стероидного ядра, сопряженного 20-кето-фенильного фрагмента, содержала также дополнительный сигнал третичной (DEPTq) 9α-гидроксильной группы в области δ<sub>c</sub> 74.07 м.д. Одиночный набор спектральных линий свидетельствовал о конфигурационной однородности синтезированного соединения **3**, а его брутто состав содержал молекулярный ион [M+Na]<sup>+</sup>, равный 597.2405 Да, что также соответствовало молекулярной массе C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Na. Вероятно, в условиях реакции наряду с образованием трифторметилфенил α,β-ненасыщенного кетона в боковой цепи стероидной молекулы происходило аутоокисление кольца С, ранее наблюдаемое нами для экдистероидов в присутствии оснований через промежуточное окисление енолят-аниона А и эпимеризацией атома С-5 [9] (Схема 2).

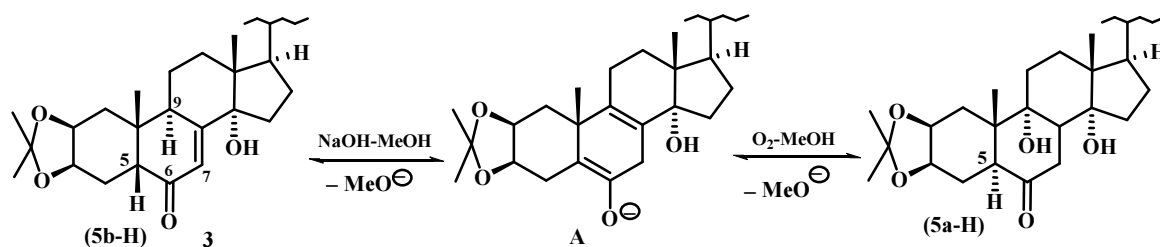


Схема 2.

Таким образом, в результате хемоселективного взаимодействия ацетонида постстерона с *p*-трифторметил бензальдегидом в присутствии NaOH был впервые



синтезирован 9 $\alpha$ -гидрокси-5 $\alpha$ -прегнановый стероид, содержащий в боковой цепи трифторметилфенильный фрагмент.

*Работа выполнена в соответствии с Федеральной программой № FMRS -2022-0081.*

## Литература

1. Odinkov V. N., Galyautdinov I. V., Nedopekin D. V., Khalilov L. M., Shashkov A. S., Kachala V. V., Dinan L., Lafont R. Phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. (Asteraceae) // *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2002. 161–165.
2. R. Lafont, J. Harmatha, F. Marion-Poll, L. Dinan, I. D. Wilson, *The Ecdysone Handbook*. Third Edition, <http://ecdybase.org>.
3. Savchenko R. G., Veskina N. A., Benkovskaya G. V., Odinkov V. N., Parfenova L. V. Ecdysteoids: isolation, chemical transformations, and biological activity // *Phytochem.Reviews.* 2022, v.21, 1445–1486.
4. Lafont R., Serova M., Didry-Barca B., Raynal S., Guibout L., Dinan L. 20-Hydroxyecdysone activates the protective arm of the RAAS via the MAS receptor // *J. Mol. Endocrinol.* 2022. Vol. 68. Iss. 3. Pp. 77–87.
5. Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2012.
6. Li, N., Xin, W., Yao, B., Wang, C., Cong, W., Zhao, F., Li, H., Hou, Y., Meng, Q., Hou, G. Antitumor Agents with Biological Evaluation in Vitro and in Vivo. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 147, 21–33.
7. Brito V., Alves G., Almeida P., Silvestre S. Highlights on Steroidal Arylidene Derivatives as a Source of Pharmacologically Active Compounds: A Review // *Molecules.* 2021. 6. 2032–2053.
8. Dioh W., Tourette C., Signore S., Daudigny L., Dupont P., Balducci C., Dilda P. J., Lafont R., Veillet S. A Phase 1 study for safety and pharmacokinetics of BIO101 (20-hydroxyecdysone) in healthy young and older adults // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* 2023. 14. 1259–1273.
9. Savchenko R. G., Kostyleva S. A., Kachala V. V., Khalilov L. M., Odinkov V. N. Hydroxylation and epimerization of ecdysteroids in alkaline media: Stereoselective synthesis of 9 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -ecdysteroids // *Steroids.* 2014. 101–105.

# Condensation of poststerone acetonide with 4-trifluoromethylbenzaldehyde in the presence of NaOH

R. G. Savchenko<sup>1\*</sup>, A. F. Shaimukhametova<sup>2</sup>, L. V. Parfenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa University of Science and Technology  
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: rimasavchenko@mail.ru

In order to synthesize 4-trifluoromethylphenyl poststerone, the potentially biologically active 20-hydroxyecdysone derivative, a chemoselective condensation of 4-trifluoromethyl benzaldehyde and poststerone acetonide was carried out in the presence of NaOH. It has been established that the formation of the target molecule occurs with simultaneous autoxidation of the C ring of the steroid backbone.

**Keywords:** ecdysteroid, 20-hydroxyecdysone, poststerone, aldol condensation.

DOI: 10.15643/swipc-2023-14

# Синтез новых пиррол-конденсированных тритерпеноидов под действием $PPh_3AuCl/Cu(OTf)_2$

Р. Р. Губайдуллин\*, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: rinatg83@mail.ru

Синтезированы новые [3,2-*b*]пиррол-конденсированные пентациклические тритерпеноиды реакцией 2-алкинильных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот с ариламинами в присутствии каталитической системы  $PPh_3AuCl/Cu(OTf)_2$ .

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -алкилирование, гетероциклы, металлокомплексный катализ, пентациклические тритерпеноиды, пирролы.

Пиррол и его производные широко представлены в природе и являются ключевым компонентом хлорофилла, витамина B12, а также входят в состав биологически активных молекул, обладающих фунгицидной, противовоспалительной и противоопухолевой активностью [1–3]. Некоторые из этих соединений обладают высоким фармакологическим потенциалом и активно используются в органической и медицинской химии в качестве промежуточных соединений в синтезе биологически важных природных алкалоидов [4–9]. Большинство классических методов синтеза пирролов основано на реакциях Пааля-Кнорра, Юрьева, Падва и др. Эти методы синтеза не всегда подходят для соединений, которые содержат в своей структуре функциональные группы, чувствительные к жестким условиям реакций. По этим причинам разработка более эффективных методов синтеза полизамещенных пирролов в мягких условиях является предметом постоянного интереса. Особенно эффективны подходы, в которых пирролы получают в условиях металлокомплексного катализа [10–13].

Природные тритерпеноиды и их полусинтетические производные представляют интерес для фармакологических исследований, поскольку обладают разнообразной биологической активностью, включая противовоспалительное, противовирусное,

гепатопротекторное, антипаразитарное и противораковое действие [14–17]. Ранее нами был разработан эффективный метод синтеза 2-пропаргильных производных 3-оксо-тритерпеновых кислот [18]. Полученные тритерпеновые соединения, содержащие в кольце А 4-пентин-1-он структурный элемент, были успешно использованы для синтеза фурано- и пирролотерпеноидов в Au-катализируемой 5-экзо-диг-гетероциклизации [19, 20]. В продолжение исследований по разработке методов внутримолекулярной гетероциклизации 2-алкинильных производных тритерпеновых кислот, в представленной работе нами расширен круг вовлекаемых в реакцию аминов с целью получения новых [3,2-*b*]пиррол конденсированных тритерпеноидов в условиях металлокомплексного катализа.

В качестве исходных субстратов мы использовали пропаргил замещенные лупановые, урсановые и олеановые тритерпеноиды **7–9**. Их получали в три стадии через окисление тритерпеновых кислот **1–3** в 3-кетокислоты **4–6** и синтез метиловых эфиров **7–9**. Соединения **7–9** были трансформированы *in situ* в енокситриэтилбораты калия под действием  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2\text{-Et}_3\text{B}$  и подвергнуты  $\alpha$ -алкилированию пропаргилбромидом в DME в разработанных нами ранее условиях [18] (схема 1).

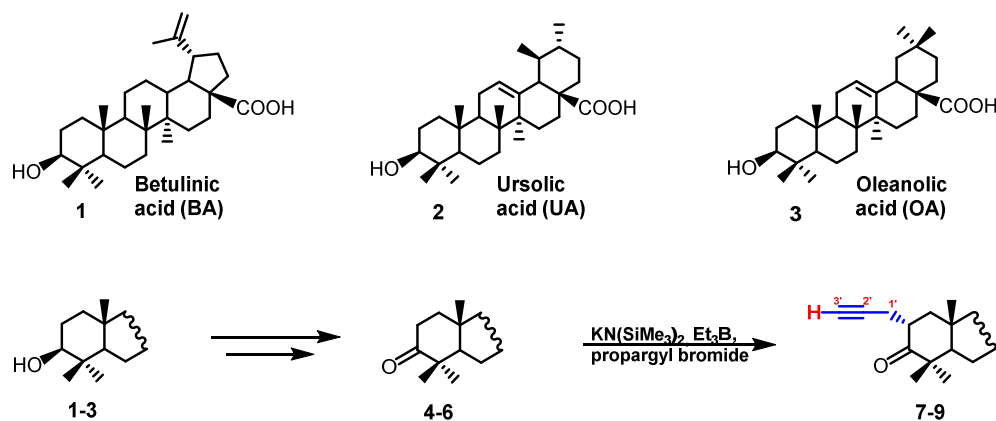


Схема 1. Синтез пропаргил замещенных тритерпеноидов.

Найденные нами ранее оптимальные условия реакции ( $\text{PPh}_3\text{AuCl} : \text{Cu}(\text{OTf})_2 = 0.05:0.05$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ , 4 ч,  $\sim 65^\circ\text{C}$ ) оказались применимы для гетероциклизации ацетиленсодержащих тритерпеноидов лупановой, урсановой и олеановой структуры **7–9** с различными ароматическими аминами, содержащими галогеновые функциональные группы, что привело к образованию продуктов **10–12** с хорошими выходами. Выход целевых пирролтритерпеноидов **10–12** составил 70–74% за 4 ч реакции (схема 2).

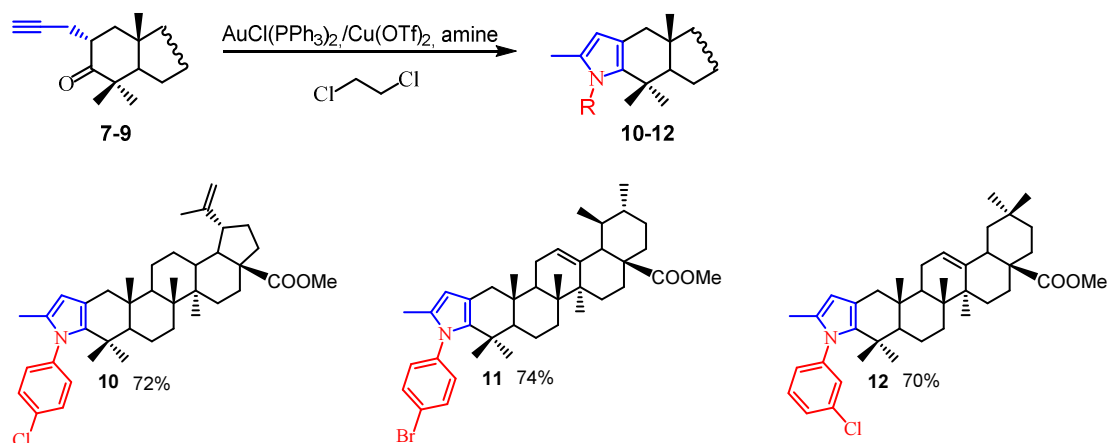


Схема 2. Реакция гетероциклизации пропаргильных производных тритерпеноидов с первичными аминами под действием Au(I).

Структура всех соединений подтверждена стандартными методами анализа. В одномерных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **10** отсутствовали сигналы углеродных атомов ацетиленовой и карбонильной групп, что свидетельствовало о вовлечении этих функциональных групп в исходном соединении **7** в реакцию циклизации. Для надежного отнесения сигналов в спектрах ЯМР и установления структур соединений проведен гомоядерный (HN COSY) и гетероядерные (HSQC и HMBC) двумерные эксперименты. Наряду с характерным сигналом четвертичного атома углерода C-20 (150.7 м.д.) наблюдалось появление новых сигналов углеродных атомов бензольного кольца при 125.5; 126.6 и 128.6, 139.9 м.д., а также появление новых трех сигналов четвертичных углеродных атомов (HSQC) в области 114.2; 128.8 и 133.0 м.д., которые отнесены к атомам углерода C(2), C(2') и C(3) соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с сигналами протонов при C-29 наблюдались резонансные линии протонов метиленовой группы в области 5.22 м.д., которые коррелировали с сигналами углеродных атомов бензольного кольца в эксперименте HMBC. В спектрах также присутствовал новый синглетный сигнал винильного протона H (4') при 5.66 м.д. Протоны метильной группы при C5' атоме углерода пиррольного кольца резонировали в области 1.98 м.д. Перечисленные сигналы углеродных атомов соответствуют C-атомам [3,2-*b*]пиррол конденсированного бетулина **10**.

Таким образом, нами разработан эффективный синтез новых [3,2-*b*]пиррол-конденсированных пентациклических тритерпеноидов на базе доступных 2-алкинил-3-оксотритерпеновых кислот лупанового, урсанового и олеанового типа в присутствии  $\text{AuCl(PPh}_3)_2$  в качестве катализатора. Метод позволяет получать N-арилзамещенные пирролконденсированные тритерпеноиды с выходами 70–74%.

*Работа выполнена в рамках государственного задания FMRS-2022-0081. Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.*

## Литература

1. Wilkerson W. W. et al. Antiinflammatory 4,5-Diarylpyrroles. 2. Activity as a Function of Cyclooxygenase-2 Inhibition // *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society, 1995. V. 38, №20. P. 3895–3901.
2. Wurz R. P., Charette A. B. Doubly Activated Cyclopropanes as Synthetic Precursors for the Preparation of 4-Nitro- and 4-Cyano-dihydropyrroles and Pyrroles // *Organic Letters*. American Chemical Society, 2005. V. 7, №12. P. 2313–2316.
3. Lee H. et al. A novel class of highly potent, selective, and non-peptidic inhibitor of ras farnesyltransferase (FTase) // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2001. V. 11, №23. P. 3069–3072.
4. O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids // *Natural Product Reports*. The Royal Society of Chemistry, 2000. V. 17, №5. P. 435–446.
5. Tsukamoto S. et al. Four New Bioactive Pyrrole-Derived Alkaloids from the Marine Sponge *Axinella brevistyla* // *Journal of Natural Products*. American Chemical Society, 2001. V. 64, №12. P. 1576–1578.
6. Seki M., Mori K. The Absolute Configuration of Axinellamine A, a Pyrrole Alkaloid of the Marine Sponge *Axinella* sp., was Determined as R by Synthesizing Its (S)-Isomer // *European Journal of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd, 2001. V. 2001, №3. P. 503–506.
7. El Sayed K. A. et al. New Pyrrole Alkaloids from *Solanum sodomaeum* // *Journal of Natural Products*. American Chemical Society, 1998. V. 61, №6. P. 848–850.
8. Hanson J. R. Steroids: reactions and partial syntheses // *Natural Product Reports*. The Royal Society of Chemistry, 1992. V. 9, №6. P. 581–595.
9. Zennie T. M., Cassady J. M. Funebradiol, a New Pyrrole Lactone Alkaloid from *Quararibea funebris* Flowers // *Journal of Natural Products*. American Chemical Society, 1990. V. 53, №6. P. 1611–1614.
10. Banik B. K. et al. A straightforward highly efficient Paal–Knorr synthesis of pyrroles // *Tetrahedron Letters*. 2005. V. 46, №15. P. 2643–2645.
11. Suresh R. et al. Indium trichloride catalyzed regioselective synthesis of substituted pyrroles in water // *Tetrahedron Letters*. 2013. V. 54, №14. P. 1779–1784.
12. Zhao M.-N. et al. Pd-Catalyzed Oxidative Coupling of Enamides and Alkynes for Synthesis of Substituted Pyrroles // *Organic Letters*. American Chemical Society, 2014. V. 16, №2. P. 608–611.
13. Zhang L. et al. Synthesis of pyrrole-2,3,4,5-tetracarboxylates via a copper-catalyzed reaction of amine with but-2-ynedioate // *Tetrahedron*. 2013. V. 69, №19. P. 3805–3809.
14. Cichewicz R. H., Kouzi S. A. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection // *Med Res Rev*. 2004. V. 24, №1. P. 90–114.

15. Sarek J. et al. The Potential of Triterpenoids in the Treatment of Melanoma // Research on Melanoma – A Glimpse into Current Directions and Future Trends / ed. Kvasnica M. Rijeka: InTech, 2011. №1. P. 125–158.
16. Mukherjee R. et al. Betulinic acid derivatives as anticancer agents: structure activity relationship // Anticancer Agents Med Chem. 2006. V. 6, №3. P. 271–279.
17. Csuk R. Betulinic acid and its derivatives: a patent review (2008–2013) // Expert Opin Ther Pat. 2014. V. 24, №8. P. 913–923.
18. Spivak A. Yu. et al. Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with  $\beta$ -d-glucopyranoside azides via click chemistry // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2016. V. 72, №9. P. 1249–1256.
19. Gubaidullin R. R. et al. Synthesis of novel [3,2-b] furan-fused pentacyclic triterpenoids via gold – Catalyzed intramolecular heterocyclization of 2-alkynyl-3-oxotriterpene acids // Tetrahedron. 2018. V. 74, №15. P. 1888–1899.
20. Gubaidullin R. R. et al. Au(I)-Catalyzed Synthesis of [3,2-b]pyrrole-fused Pentacyclic Triterpenoids // ChemistrySelect. John Wiley & Sons, Ltd, 2022. V. 7, №37. P. e202202241.

---

## Synthesis of new pyrrole-fused triterpenoids under the influence of $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$

R. R. Gubaidullin\*, L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: rinatg83@mail.ru

New [3,2-b]pyrrole-fused pentacyclic triterpenoids were synthesized from available 2-alkynyl derivatives of betulinic, ursolic and oleanolic acids in the presence of the  $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$  catalytic system.

**Keywords:**  $\alpha$ -alkylation, heterocycles, metal complex catalysis, pentacyclic triterpenoids, pyrroles.

DOI: 10.15643/swipс-2023-15

## Дегидрирование 2-пропанола в присутствии модифицированных металлами цеолитных катализаторов на основе ZSM-5<sub>h</sub>

С. В. Бубеннов<sup>1\*</sup>, А. С. Артемьева<sup>1</sup>, Е. В. Вакулин<sup>2</sup>,  
Н. Г. Григорьева<sup>1,2</sup>, Б. И. Кутепов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

<sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет

Россия, Республика Башкортостан, 450064 г. Уфа, улица Космонавтов, 1.

\*Email: bubennov@list.ru

Изучены каталитические свойства новых катализаторов на основе модифицированных металлами иерархических цеолитов Na-ZSM-5<sub>h</sub> (MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>, PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>, CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>) в реакции дегидрирования 2-пропанола. Установлено, что на цеолитах CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> и MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> протекает дегидрирование 2-пропанола с образованием ацетона (84 и 72% соответственно), на образце PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> – реакции дегидратации и олигомеризации. Наибольшая конверсия 2-пропанола достигнута на образце MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> (65%).

**Ключевые слова:** 2-пропанол, ацетон, дегидрирование, дегидратация, металл-модифицированные цеолиты, ZSM-5<sub>h</sub>.

Дегидрирование спиртов является ключевой стадией во многих превращениях с их участием. Помимо образования ценных карбонильных соединений, в процессе дегидрирования выделяется водород, который можно использовать в качестве альтернативного источника энергии. Кроме того, способность спиртов к дегидрированию используют в реакциях безакцепторного дегидрирования (AD) и акцепторного переноса водорода (ATH) с получением N-, O-, S-содержащих органических соединений, которые протекают с высокой атомной эффективностью и в одну стадию [1, 2]. В подобных реакциях широко применяется 2-пропанол благодаря высокой дегидрирующей способности [3].



Традиционно дегидрирование 2-пропанола осуществляют в присутствии оксидов переходных/благородных металлов [4] или основных катализаторов [5]. В качестве носителей для указанных активных центров особый интерес представляют цеолиты, характеризующиеся высокой удельной поверхностью и термической стабильностью [6]. В связи с тем, что работы по указанной теме немногочисленны [7], представляло интерес изучить каталитические свойства новых катализаторов на основе модифицированных металлами иерархических цеолитов Na-ZSM-5<sub>n</sub> в реакции дегидрирования 2-пропанола.

### Экспериментальная часть

Гранулированный цеолит с иерархической пористой структурой Na-ZSM-5<sub>n</sub> (Si/Al = 12) синтезировали по методике [8]. В H-форму цеолит переводили ионным обменом.

Образцы цеолита Na-ZSM-5<sub>n</sub>, модифицированные CoO, PdO, MgO, готовили методом капиллярной пропитки (расчетное содержание оксидов – 3%). Перед каталитическими испытаниями катализаторы активировали высокотемпературной обработкой в атмосфере воздуха при 400 °C в течение 3–4 ч.

Образцы охарактеризованы с помощью рентгеноструктурного анализа, сканирующей электронной микроскопии, адсорбционных методов, низкотемпературной адсорбции азота, рентгенофлуоресцентной спектрометрии, термопрограммированной десорбции аммиака (ТПД NH<sub>3</sub>).

Превращения пропанола-2 осуществляли в автоклавах при 300 °C, в присутствии 25 мас.% катализатора, в течение 5 ч. Из органического слоя продукты и непрореагировавший 2-пропанол экстрагировали хлористым метиленом, фильтровали, анализировали методом ГЖХ на хроматографе Кристалюкс 4000М (ПИД, капиллярная колонка Agilent с фазой DB-5 (50м x 0.32мм; толщина слоя 0.52 μm). Газообразные продукты реакции собирали в газовый пробоотборник и анализировали методом ГХ на насадочной колонке Hayesep N (3м x 6 мм).

### Результаты и их обсуждение

Физико-химические свойства цеолитов Na-ZSM-5<sub>n</sub>, H-ZSM-5<sub>n</sub> приведены в таблице 1. Подробное их обсуждение представлено в работе [9]. Суммарная концентрация кислотных центров цеолита H-ZSM-5<sub>n</sub> – 728 мкмоль/г (307 и 421 мкмоль/г – концентрация сильных и слабых кислотных центров, соответственно), цеолита Na-ZSM-5<sub>n</sub> –

104 мкмоль/г (слабые). Для образцов MeO/Na-ZSM-5<sub>n</sub> наблюдается закономерное уменьшение удельной поверхности и объема пор по сравнению с исходным образцом Na-ZSM-5<sub>n</sub>.

Таблица 1. Физико-химические характеристики катализаторов

Катализатор	Si/Al	β, %	S <sub>БЭТ</sub> м <sup>2</sup> /г <sup>-1</sup>	V <sub>микро</sub> , см <sup>3</sup> /г	V <sub>мезо</sub> , см <sup>3</sup> /г	V <sub>макро</sub> , см <sup>3</sup> /г	V <sub>общ</sub> , см <sup>3</sup> /г
Na-ZSM-5 <sub>n</sub>	12	95–97	263	0.07	0.25	0.49	0.81
H-ZSM-5 <sub>n</sub>	12	95–97	295	0.13	0.19	0.29	0.61

β – Степень кристалличности.

S<sub>БЭТ</sub> – удельная поверхность по методу БЭТ.

V<sub>микро</sub>, V<sub>мезо</sub>, V<sub>макро</sub> и V<sub>общ</sub> – объем микро-, мезо-, макро- и общий объем пор соответственно.

Установлено, что в присутствии синтезированных катализаторов в изученных условиях из 2-пропанола образуются ацетон, продукты олигомеризации пропилена C<sub>6+</sub>, пропилен (схема 1, таблица 2).

Максимальная конверсия 2-пропанола достигнута в присутствии цеолита в H-ZSM-5<sub>n</sub> (90%), однако основная реакция, протекающая на указанном образце – дегидратация спирта, чему способствует высокая концентрация сильных кислотных центров в данном катализаторе. Цеолит Na-ZSM-5<sub>n</sub>, в котором присутствуют только слабые кислотные центры, катализирует реакции переноса водорода и дегидрирования спирта [10], поэтому в присутствии указанного цеолита ацетон образуется с большей селективностью (13%). В связи с этим, для дальнейшего модифицирования оксидами выбран цеолит в Na-форме.

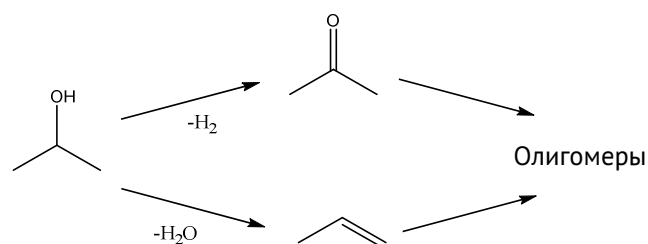


Схема 1. Превращение 2-пропанола в присутствии цеолитов ZSM-5<sub>n</sub>.

Таблица 2. Превращение 2-пропанола в присутствии цеолитов ZSM-5<sub>h</sub>

Катализатор	Конверсия 2-пропанола, %	Ацетон	Олигомеры	Пропилен	Выход ацетона, %
H-ZSM-5 <sub>h</sub>	90	8	69	23	7
Na-ZSM-5 <sub>h</sub>	10	13	77	10	1
CoO/Na-ZSM-5 <sub>h</sub>	22	84	11	5	18
PdO/Na-ZSM-5 <sub>h</sub>	52	25	35	40	13
MgO/Na-ZSM-5 <sub>h</sub>	65	72	21	7	47

Условия: автоклав, 25 мас.% катализатора, 5 ч, 300 °С.

Введение оксидов металлов привело к увеличению конверсии 2-пропанола до 65% (MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> > PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> > CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> > Na-ZSM-5<sub>h</sub>). Среди исследованных образцов наибольшую селективность по ацетону (84%) показал образец, модифицированный оксидом переходного металла – CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>. В присутствии образца, модифицированного благородным металлом (PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>), в большей степени протекает дегидратация 2-пропанола и реакции олигомеризации. Высокую дегидрирующую активность проявил образец с основным оксидом MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> (селективность по ацетону 72%, выход – 47%).

Таким образом, в настоящей работе установлено, что реакция дегидрирования 2-пропанола наиболее селективно протекает на цеолитах CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> и MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> (84 и 72%, соответственно), а реакции дегидратации и олигомеризации – на PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>.

*Работа выполнена в рамках задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0080 государственного задания). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0081).*

## Литература

1. Hakim Siddiki S. M. A., Toyao T., Shimizu K. Acceptorless dehydrogenative coupling reactions with alcohols over heterogeneous catalysts // Green Chemistry. 2018. Vol. 20. №13. P. 2933–2952.
2. Maji M. Recent advances in sustainable synthesis of N-heterocycles following acceptorless dehydrogenative coupling protocol using alcohols // Organic Chemistry Frontiers. 2021. Vol. 8. №11. P. 2673–2709.

3. Vaidya M. J., Kulkarni S. M., Chaudhari R. V. Synthesis of p -Aminophenol by Catalytic Hydrogenation of p -Nitrophenol // *Organic Process Research & Development*. 2003. Vol. 7. №2. P. 202–208.
4. Recent advances in Co-catalyzed C–C and C–N bond formation via ADC and ATH reactions / M.-J. Zhang [et al.] // *Tetrahedron*. 2021. Vol. 93. P. 132309.
5. Bruneau C. Dehydrogenation of Alcohols Using Transition Metal Catalysts: History and Applications / C. Bruneau // *Topics in Organometallic Chemistry*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2023. Dehydrogenation of Alcohols Using Transition Metal Catalysts.
6. Олигомеризация непредельных соединений в присутствии аморфных мезопористых алюмосиликатов / С. В. Бубеннов [и др.] // *Нефтехимия*. 2019. Т. 59. №4. С. 396–404.
7. Jacobs P. Active sites in zeolites Part 7. Isopropanol dehydrogenation over alkali cation-exchanged X and Y zeolites // *Journal of Catalysis*. 1977. Vol. 50. №1. P. 109–114.
8. Патент RU2713449.
9. Possibilities of Microporous and Hierarchical MFI Zeolites in the Synthesis of Nitrogen Heterocyclic Compounds / N. G. Grigorieva [et al.] // *Kinetics and Catalysis*. 2022. Vol. 63. №6. P. 781–792.
10. Gliński M. Catalytic hydrogen transfer over magnesia / M. Gliński // *Applied Catalysis A: General*. 2008. Vol. 349. №1–2. P. 133–139.

---

## Dehydrogenation of 2-propanol in the presence of metal-modified zeolite catalysts based on ZSM-5<sub>h</sub>

S. V. Bubennov<sup>1\*</sup>, A. S. Artem'eva<sup>1</sup>, E. V. Vakulin<sup>2</sup>,  
N. G. Grigorieva<sup>1,2</sup>, B. I. Kutepov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technical University  
1 Kosmonavtov Street, 450064 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: bubennov@list.ru

The catalytic properties of new catalysts based on metal-modified hierarchical zeolites Na-ZSM-5<sub>h</sub> (MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>, PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>, CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>) in the dehydrogenation reaction of 2-propanol were studied. It has been established that the

dehydrogenation of 2-propanol with the formation of acetone occurs most selectively on zeolites CoO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> and MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> (84 and 72%, respectively), and the reactions of dehydration and oligomerization – on PdO/Na-ZSM-5<sub>h</sub>. The highest conversion of 2-propanol was achieved over the MgO/Na-ZSM-5<sub>h</sub> sample (65%).

**Keywords:** 2-propanol, acetone, dehydrogenation, dehydration, metal-modified zeolites, ZSM-5<sub>h</sub>.

DOI: 10.15643/swipс-2023-16

## Синтез новой аммониевой соли спиропирана

А. А. Хузин

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: artur.khuzin@gmail.com

С целью получения новых светорегулируемых материалов в настоящей работе осуществлен синтез новой соли фотохромного спиропирана индолинового ряда.

**Ключевые слова:** мероцианины, спиропираны, фотохромизм.

Спиропираны относятся к классу органических фотохромных соединений, способных к обратимой изомеризации под действием внешних раздражителей. Благодаря тому, что изомерные формы спиропиранов значительно отличаются друг от друга по оптическим и физико-химическим свойствам, они нашли широкое применение в качестве сенсоров [1–2], оптоэлектронных и голографических устройств [3], элементов памяти [4] и т.д. Относительная легкость получения и структурной модификации спиропиранов путем внедрения различных функциональных групп – открывает большие синтетические возможности направленного синтеза новых фотохромов с широким варьированием их спектрально-кинетических свойств [5–7].

Кроме того, из литературных данных известно, что ионные жидкости способны в клетках запускать апоптоз по митохондриальному пути. Благодаря наличию в своей структуре длинных боковых алкильных цепочек такие молекулы могут встраиваться в мембраны эукариотических клеток и нарушать их целостность, вызывая гибель последних [8].

Получаемые в результате фотохимической изомеризации мероцианины представляют собой разновидность ионных соединений. При этом наличие люминесцентных свойств открытых форм этих молекул, позволит не только визуализировать сам путь следования и накопление этих соединений в конкретных органеллах изучаемых клеток-мишеней, но и изучить сам механизм цитотоксической активности на разных клеточных линиях. А хорошая растворимость этих соединений в воде

открыло бы перспективы получения на их основе противоопухолевых препаратов для лечения онкологических заболеваний человека. В качестве обоснования реализуемости этого подхода можно привести единственную работу, опубликованную к моменту начала наших исследований, описывающую на одном примере спиропирана фотоперключаемую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам Нек293 [9].

В развитие исследований, направленных на расширение границ использования спирофотохромных соединений, с целью получения новых светорегулируемых материалов с разными свойствами, нами осуществлен синтез нового спиропирана индолинового ряда.

Синтез спиропирана осуществлен (схема 1) с применением описанных в литературе методов [10, 11].

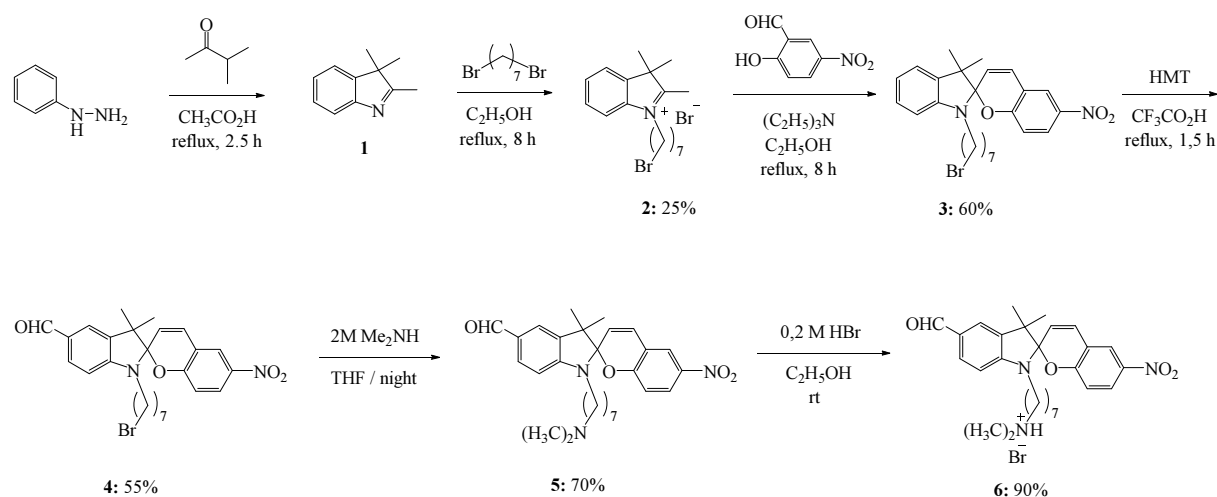


Схема 1.

Структура соединения **6** установлена с помощью ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии. В спектре ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  соединения **6** в  $\text{CDCl}_3$  положение сигналов, их интегральные интенсивности и константы спин-спинового взаимодействия соответствует представленной структуре. Так, два синглетных сигнала при 1.19 и 1.33 м.д. принадлежат протонам метильных групп при атоме азота индольного кольца. Синглет с химическим сдвигом 2.76 м.д. соответствует протонам двух метильных групп при аммонийном атоме азота, в случае же соединения **5** синглетный сигнал сдвинут в более сильнопольную область и резонирует при 2.21 м.д. Характеристичным сигналом наличия спироциклической структуры является дублет в ароматической области с химическим

сдвигом 5.85 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 10.5 Гц, принадлежащий СН-группе при спироатоме в пирановой части молекулы. Сигнал протона формильной группы наблюдался в районе 9.80 м.д.

В спектре ЯМР на ядрах  $^{13}\text{C}$  соединения **6** в  $\text{CDCl}_3$  количество сигналов соответствует количеству атомов углерода в молекуле. Характерный сигнал спироциклического атома углерода был зарегистрирован при 106.12 м.д. и коррелирует в спектре НМВС  $1\text{H}-^{13}\text{C}$  с сигналом протонов гемм-метильной группы, а также протонов  $\text{C}3'$  и  $\text{C}4'$ . Сигнал атома углерода формильной группы проявляется при 190.50 м.д.

Таким образом, нами синтезирована новая спиропирановая соль индолинового ряда.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 с частотами 500.17 и 125.78 МГц или на спектрометре Bruker Avance-400.13 с частотами 400.17 и 100.62 МГц соответственно. В качестве растворителя использовали  $\text{CDCl}_3$ . Масс-спектрометрию высокого разрешения (HRMS) проводили на импульсе MaXis, Bruker. Тонкослойную хроматографию проводили на пластинах с силикагелем (Sorbfil TLC, СТХ-1VE), пятна проявляли с помощью УФ-света. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Sigma-Aldrich, ос.ч., 60 Å/63–200 мкм).

Фенилгидразин, 1,3-дибромпропан, 1,4-дибромбутан, 1,5-дибромпентан, 1,6-дибромгексан, 1,8-дибромоктан, триэтиламин, 2М раствор диметиламина в  $\text{H}_2\text{O}$  были приобретены у коммерческого поставщика Aldrich и использовались без дальнейшей очистки.

Синтез соединения 2,3,3-триметил-3Н-индол (**1**): Смесь 60 г (1 экв.) фенилгидразина и 60 мл (1 экв.) 3-метил-2-бутанона кипятили с обратным холодильником в ледяной уксусной кислоте в течение 2.5 часов. После охлаждения смесь нейтрализовали, органическую фазу отделяли и перегоняли. Выход: 93% от теоретического.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.27 (с, 3H,  $1\text{CH}_3$ ), 7.18 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 7.27 (м, 2H), 7.53 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 15.36, 23.05, 53.57, 119.81, 121.29, 125.12, 127.57, 145.58, 153.51, 188.05.

Синтез соединения 1-(7-бромгептил)-2,3,3-триметил-3Н-индолийбромид (**2**): 2,3,3-триметил-3Н-индол (1.0 экв.) и дибромалкан (3.0 экв.) кипятили с обратным холодильником в 95% этаноле в течение 8 часов. Последовательная очистка флэш-хроматографией



(ацетон; дихлорметан:этанол 10:1) давало соединение 2 (25–30%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.35 (м, 6H), 1.47 (с, 6 H), 1.72 (м, 2H), 1.80 (м, 2H), 2.97 (с, 3H), 3.26 (т,  $J = 6.5$  Гц, 2H) 4.57 (т,  $J = 7.5$  Гц, 2H), 7.42 (м, 2H), 7.45 (м, 1H), 7.63 (м, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 16.12, 22.98, 25.76, 27.50, 27.82, 28.37, 32.12, 33.83, 49.14, 54.55, 115.32, 123.34, 129.41, 130.01, 140.74, 141.41, 195.96.

Синтез соединения 1'-(7-бромгептил)-3',3'-диметил-6-нитроспиро[хромен-2,2'-индолин] (**3**): Раствор соединения 2 (1.0 экв.), 2-гидрокси-5-нитробензальдегида (1.0 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.1 экв.) в  $\text{EtOH}$  кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. Белый осадок удаляли. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с петролевым эфиром/ $\text{EtOAc}$  (10:1) в качестве элюента с получением соединения 3 в виде светло-желтого твердого вещества (40–45%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (с, 3H), 1.31 (с, 3 H), 1.36 (м, 4H), 1.46 (м, 3H), 1.60 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 1.88 (м, 2H), 3.17 (м, 2H), 3.41 (т,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 5.87 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H), 6.59 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 6.75 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.89 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H), 6.93 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H), 7.10 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.22 (т,  $J = 7.6$  Гц 1H), 8.02 (с, 1H), 8.07 (д,  $J = 2.5$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.86, 26.05, 26.47, 27.93, 28.80, 32.67, 33.81, 43.60, 52.64, 106.65, 106.74, 115.55, 118.49, 119.37, 121.72, 121.99, 122.74, 125.90, 127.76, 128.16, 135.95, 140.90, 147.09, 159.67

Синтез соединения 1'-(7-бромгептил)-3',3'-диметил-6-нитроспиро[хромен-2,2'-индолин]-5'-карбальдегид (**4**): Раствор соединения 3 (1.0 экв.) и гексаметилентетрамина (4 экв.) в  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения смесь нейтрализовали, органическую фазу отделяли и перегоняли. Последовательная очистка флэш-хроматографией (петролевым эфиром/ $\text{EtOAc}$  (10:1); дихлорметан:этанол 20:1) давало соединение 4 (55–67%) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 (с, 3H), 1.34 (с, 3H), 1.42 (м, 4H), 1.57 (м, 1H), 1.66 (м, 1H), 1.80 (м, 2H), 3.27 (дд,  $J = 15.1, 6.9$  Гц, 2H), 3.35 (т,  $J = 6.6$  Гц, 2H), 5.85 (д,  $J = 10.2$  Гц, 1H), 6.61 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.74 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 6.99 (д,  $J = 10.3$  Гц, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.65 (с, 1H), 7.71 (дд,  $J = 8.1, 1.1$  Гц, 1H), 8.01 (дд,  $J = 5.5, 2.4$  Гц, 2H), 9.79 (с, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.78, 25.95, 26.37, 27.81, 28.62, 28.97, 32.54, 33.73, 43.26, 52.06, 105.98, 106.19, 115.62, 118.18, 120.78, 121.97, 122.89, 126.17, 128.69, 129.25, 134.27, 137.05, 141.43, 152.36, 158.77, 190.50.

Синтез соединения 1'-(7-(диметиламино)гептил)-3',3'-диметил-6-нитроспиро[хромен-2,2'-индолин]-5'-карбальдегид (**5**): К соединению 4 (1 экв.) в ТГФ в колбе добавляли 2М раствор Me<sub>2</sub>NH в ТГФ (10 экв.). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления растворителя при пониженном давлении полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/этанол (20:1), с получением соответствующего продукта 5 (выход 70–80%).

ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., 400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (с, 3H), 1.32 (с, 3H), 1.80 (м, 2H), 2.21 (с, 6H), 2.32 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 3.35 (м, 2H), 5.87 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 6.70 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.75 (д, J = 9.6 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.70 (дд, J = 8.0, 1.1 Гц, 1H), 8.01 (с, 1H), 8.04 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 9.80 (с, 1H). ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д., 100 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 19.76, 25.90, 26.77, 41.40, 45.25, 52.11, 56.90, 106.04, 106.15, 115.57, 118.23, 120.84, 121.92, 122.84, 126.04, 128.60, 129.27, 134.29, 136.98, 141.32, 152.41, 158.77, 190.44.

Синтез соединения 7-(5'-формил-3',3'-диметил-6-нитроспиро[хромен-2,2'-индолин]-1'-ил)-N,N-диметилгептан-1-аминия бромид (**6**): Соединение 5 (1 экв.) растворяли в EtOH. Раствор охлаждали на бане со льдом и по каплям добавляли 0.2 М HBr в EtOH (1 экв.). После удаления растворителя при пониженном давлении полученный остаток промывали диэтиловым эфиром с получением соответствующей соли 6 (выход 90–95%).

ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., 500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.19 (s, 3H), 1.30 (дд, J = 8.6, 6.1 Гц, 5H), 1.33 (с, 4H), 1.51 (дд, J = 16.6, 9.8 Гц, 1H), 1.63 (м, 1H), 1.80 (м, 2H), 2.76 (с, 6H), 2.99 (м, 2H), 3.21 (м, 2H), 5.85 (д, J = 10.5 Гц, 1H), 6.66 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.69 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 10.3 Гц, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.70 (д, J = 7.9, 1H), 8.05 (д, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (с, 1H), 9.80 (с, 1H). ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д., 125 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 19.75, 24.40, 26.04, 26.57, 27.01, 28.64, 28.97, 42.99, 43.40, 51.98, 58.10, 105.97, 106.12, 115.62, 118.28, 120.77, 121.94, 122.92, 126.04, 128.67, 129.16, 134.30, 137.05, 141.26, 152.33, 158.82, 190.50

*Работа выполнена в соответствии с федеральной программой FMRS-2022-0075. Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение - Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.*

## Литература

1. Minkin V. I. Photo-, Thermo-, Solvato-, and Electrochromic Spiroheterocyclic Compounds // Chem. Rev. 2004. V.104. P. 2751.
2. Krayushkin M. M., Bogacheva A. M., Levchenko K. S., Kobeleva O. I., Valova T. M., Barachevskii V. A., Pozzo J.-L., Struchkova M. I., Shmelin P. S., Kalik M. A., et al. Synthesis of photochromic 6-aryl-substituted bis(benzothiophenyl)-perfluorocyclopentenes by the Suzuki–Miyaura cross-coupling // Mendeleev Commun. 2013. V. 23. P. 78.

3. Ramos-Garcia R., Delgado-Macuil R., Iturbe-Castillo D., de los Santos E. G., Corral F. S. Polarization dependence on the holographic recording in spiropyran-doped polymers // *Opt. Quantum Electron.* 2003. V. 35. P. 641.
4. Orgiu E., Samori P. 25th Anniversary Article: Organic Electronics Marries Photochromism: Generation of Multifunctional Interfaces, Materials, and Devices // *Adv. Mater.* 2014. V. 26. P. 1827.
5. Травен В. Ф., Мирошников В. С., Чибисова Т. А., Барачевский В. А., Венедиктова О. В., Строкач Ю. П. Синтез и строение индолиновых спиропиранов кумаринового ряда // *Изв.АН, сер.хим.* 2005. Т. 10 С. 2342.
6. Bertelson R. C. Photochromic processes involving heterocyclic cleavage. In *Photochromism*. – New York, USA: Wiley-Interscience, 1971. – 45.
7. Долотов С. М., Мирошников В. С., Чибисова Т. А., Су-Лан С., Венедиктова О. В., Валова Т. М., Дунаев А. А., Строкач Ю. П., Барачевский В. А., Травен В. Ф. Фотохромизм индолиновых спиропиранов кумаринового ряда в полимерных матрицах // *Изв.АН, сер.хим.* 2007. Т.5. С. 870.
8. Dzhemileva L. U., D'yakonov V. A., Seitkalieva M. M., Kulikovskaya N. S., Egorova K. S., Ananikov V. P. A large-scale study of ionic liquids employed in chemistry and energy research to reveal cytotoxicity mechanisms and to develop a safe design guide // *Green Chem.* 2021. V. 23. P. 6414.
9. Nilsson J. R., Li S., Önfelt B., Andréasson J. Light-induced cytotoxicity of a photochromic spiropyran // *Chem. Commun.* 2011. V. 47. P. 11020.
10. Hammarson M., Andersson J., Li S., Lincoln P., Andréasson J. Molecular AND-logic for dually controlled activation of a DNA-binding spiropyran // *Chem. Commun.* 2010. V. 46. P.7130.
11. Feeney M. J., Thomas S. W. Tuning the Negative Photochromism of Water-Soluble Spiropyran Polymers // *Macromolecules* 2018. V. 51. P.8027.

---

## Synthesis of a new ammonium salt of spiropyran

A. A. Khuzin

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: artur.khuzin@gmail.com

In order to obtain new light-controlled materials, in this work, a new salt of the photochromic spiropyran of the indoline series was synthesized.

**Keywords:** merocyanines, spiropyrans, photochromism.

DOI: 10.15643/swipс-2023-17

# Синтез и цитотоксическая активность конъюгатов митохондриально-направленного катионного соединения F16 с коросолевой и азиатиковой кислотами

Д. А. Недопекина\*, А. Ю. Спивак, Э. В. Давлетшин

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: rawbe2007@mail.ru

Пентациклические тритерпеновые кислоты урсановой структуры, несущие полигидроксилированное кольцо А (коросолевая, азиатиковая кислоты), найдены во многих растениях и интересны своими биологическими свойствами, включая противоопухолевую активность. С целью усиления биодоступности и биологического потенциала эти природные соединения были конъюгированы через алкильный линкер с катионным митохондриально-направленным соединением F16 (4-(1-*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний йодид). Полученные конъюгаты были исследованы на цитотоксическую активность против двух опухолевых клеточных линий аденокарциномы легких человека H1299 и A549 и нераковых клеток MEF (мышинные эмбриональные фибробласты). Для сравнения на этих клеточных линиях была исследована цитотоксичность урсоловой кислоты и F16-производного урсоловой кислоты. Результаты испытаний показали, что связывание тритерпеновых кислот с концевым катионным фрагментом F16 в C-28 боковой цепи дает значительное (в 30–35 раз) усиление цитотоксичности по сравнению с урсоловой кислотой. Однако дополнительное введение в кольцо А гидроксильных или ацетильных функций приводит к некоторому снижению цитотоксического эффекта. Среди исследованных соединений F16-производное коросолевой кислоты 3, показало наибольшую разницу в селективности между опухолевыми клетками A549 и мышинными фибробластами MEF (индекс селективности SI = 3.6).

**Ключевые слова:** урсоловая кислота, конъюгаты, полигидроксилированное кольцо А, делокализованные липофильные катионы, F16, противораковые агенты.

Пентациклические тритерпеноиды урсанового ряда, включая урсоловую кислоту (3b-гидрокси-урс-12-ен-28-овая кислота) и ее оксигенированные структурные

аналоги коросолевою и азиатиковую кислоты, встречаются во многих лекарственных растениях и входят в состав различных фруктов, ягод и овощей (Figure 1) [1, 2].

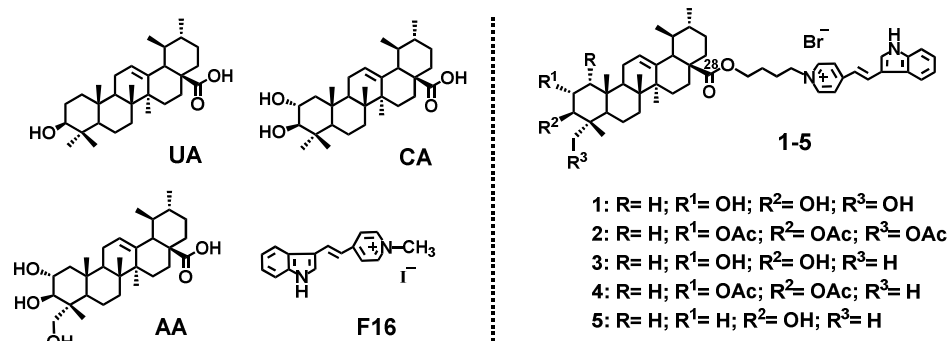


Рис. 1. Молекулярные структуры азиатиковой кислоты (**AA**), коросолевой кислоты (**CA**), урсоловой кислоты (**UA**), **F16** ([E-4-(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний йодид]) и конъюгаты **F16**-тритерпеноид (**1-5**).

Эти фитохимические вещества обладают широким спектром полезных биологических свойств, среди которых усиленный интерес вызывает их многофункциональная противораковая активность и способность инициировать митохондриальный путь апоптоза в опухолевых клетках самого разного типа [3–5]. Кроме того, в качестве неотъемлемой части рациона питания эти тритерпеноиды могут обеспечить профилактику онкологических заболеваний человека. Однако ограниченное проникновение тритерпеновых кислот через клеточные мембраны, связанное с высокой гидрофобностью, не позволяет им достичь мишени и проявить необходимый терапевтический эффект на животных моделях. Для решения этой проблемы в последние несколько десятилетий проводятся многочисленные исследования по химической модификации тритерпеновых кислот, которые, к сожалению, не всегда могут привести к ожидаемому эффекту. Например, исчезает противоопухолевая активность, характерная для этих вторичных растительных метаболитов, или резко увеличивается их токсичность для нормальных клеток. Недавно нами для усиления биологического потенциала и биодоступности пентациклических тритерпенов (бетулин, бетулиновая и урсоловая кислоты) были синтезированы их производные, содержащие в конце C-28 боковой цепи фрагмент мембранотропного делокализованного катионного соединения 4-(1-*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний йодида (**F16**) [6]. Эта небольшая катионная молекула известна своей способностью селективно накапливаться в митохондриальном матриксе различных линий опухолевых клеток. Полученные гибридные молекулы

продemonстрировали многократное синергетическое усиление противоопухолевого действия в отношении разных опухолевых клеточных линий человека. С другой стороны, имеющиеся сегодня в литературе сведения о биологической активности природных оксигенированных тритерпеноидов и их полусинтетических производных свидетельствуют о том, что конфигурация и количество гидроксильных или ацетильных групп в тритерпеновом ядре урсоловой, коросолевой и азиатиковой кислот могут значительно повлиять на биологическую активность и селективность этих соединений в отношении тестируемых клеточных линий [7, 8]. Принимая во внимание эти хорошие результаты, представляло интерес синтезировать и исследовать противоопухолевые эффекты ранее неизвестных **F16**-производных азиатиковой кислоты **1** и **2** и коросолевой кислоты **3** и **4**. Цитотоксичность этих гибридных соединений была протестирована нами на опухолевых клеточных линиях аденокарциномы легких **A549** и **H1299** и незлокачественных мышинных эмбриональных фибробластах **MEF** в сравнении с **F16**-производным урсоловой кислоты **5**. В качестве эталонного соединения использовали урсоловую кислоту.

Конъюгаты **F16** с азиатиковой кислотой **1** и **2** получали из коммерчески доступной азиатиковой кислоты, которую трансформировали в ацетат **6** под действием  $\text{AcCl}$  в ТГФ в присутствии пиридина и 4-диметиламинопиридина (DMAP). Затем триацетат **6** и исходную азиатиковую кислоту трансформировали в бромалкиловые эфиры **7** и **8** с использованием четырехкратного мольного избытка 1,4-дибромбутана в смеси растворителей ДМФА: $\text{CH}_3\text{CN}$ =3:1. Синтез гибридных соединений **1** и **2** завершили взаимодействием эфиров **7** и **8** с (E)-4-(1*H*-индол-3-илвинил)-пиридином в ДМФА при 85 °С с выходом 81–82% после очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле (Схема 1).

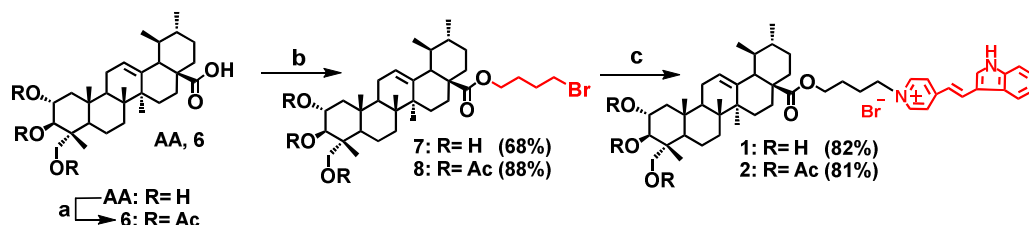


Схема 1. Синтез конъюгатов **1** и **2**. Реагенты и условия: **a**  $\text{AcCl}$ , ТГФ, пиридин, DMAP, *rt*; **b** 1,4-дибромбутан,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ДМФА, 50 °С; **c** (E)-4-(2-(1*H*-индол-3-ил)винил)пиридин, ДМФА, 85 °С.

Коросолевою кислоту, использованную в синтезе конъюгатов **3** и **4**, получали из урсоловой кислоты способом, основанным на стереоселективной электрофильной атаке

м-хлорнадбензойной кислотой в присутствии  $H_2SO_4$  на С-2 атом бензильного эфира урсоловой кислоты **9** (Схема 2) [8]. Восстановление 3-кето функции  $NaBH_4$  в  $2\alpha$ -гидрокси кетоне **10** проходило с преимущественным образованием нужного  $2\alpha,3\beta$ -диола, который после хроматографического выделения на колонке с  $SiO_2$  и снятия бензильной защиты дал нужную коросолеву кислоту. Последующие трансформации коросолевой кислоты и ее ацильного производного **11** в бромалкиловые эфиры **12** и **13** и синтез конъюгатов **3** и **4** выполнен в условиях, описанных выше для соединений **1** и **2**.

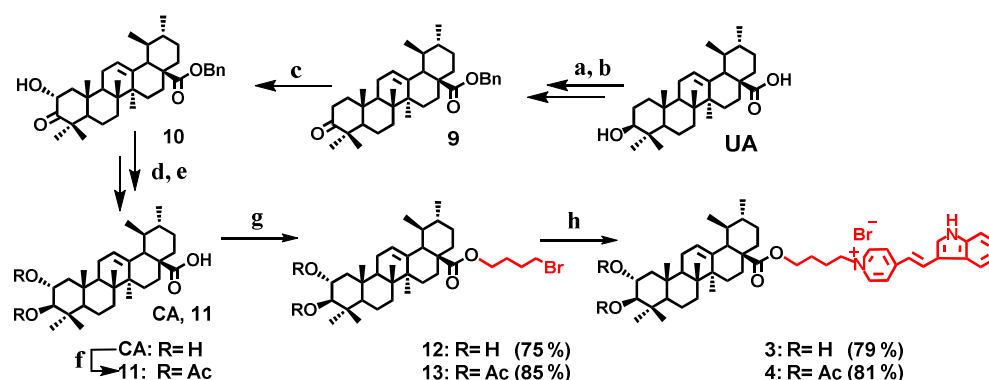


Схема 2. Синтез конъюгатов **3** и **4**. Реагенты и условия: **a**  $CrO_3$ ,  $H_2SO_4$ , ацетон,  $0\text{ }^\circ C$ ; **b**  $BnCl$ ,  $K_2CO_3$ , ДМФА,  $50\text{ }^\circ C$ ; **c** *m*CPBA,  $H_2SO_4$ ,  $MeOH-CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ C$ ; **d**  $NaBH_4$ ,  $MeOH-TGF$ , *rt*; **e**  $Pd-C/10\%$ ,  $H_2$ ,  $MeOH-TGF$ , *rt*; **f**  $AcCl$ ,  $TGF$ , пиридин, DMAP, *rt*; **g** 1,4-дибромбутан,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , ДМФА,  $50\text{ }^\circ C$ ; **h** (E)-4-(2-(1*H*-индол-3-ил)винил)пиридин, ДМФА,  $85\text{ }^\circ C$ .

Структуры всех новых и известных ранее соединений были определены с помощью ИК,  $^1H$  ЯМР,  $^{13}C$  ЯМР и МС-спектров. Физико-химические и спектральные характеристики азиатиковой, коросолевой кислот, а также их ацетатов соответствовали литературным данным [7, 8].

Полученные конъюгаты **1–4** были исследованы на цитотоксическую активность против двух опухолевых клеточных линий аденокарциномы легких человека **H1299** и **A549** и нераковых клеток MEFs (мышинные эмбриональные фибробласты). Для сравнения на этих клеточных линиях была исследована цитотоксичность ранее синтезированного нами **F16**-производного урсоловой кислоты **5** (табл. 1) [9].

Как видно из результатов, приведенных в таблице, присутствие концевого катионного фрагмента в С-28 боковой цепи исследуемых тритерпеновых кислот дало значительное усиление цитотоксичности по сравнению с урсоловой кислотой независимо от присутствия в кольце А ацетилированных или свободных гидроксильных

Таблица 1. Цитотоксическая активность конъюгатов **F16** с лупановыми тритерпеноидами **1–5** в отношении аденокарциномы легких человека **H1299** и **A549** и нераковых мышинных фибробластов **MEF**: значения  $IC_{50}$  МТТ-тестов после 48 ч обработки приведены в  $\mu\text{M}^*$

№	H1299	A549	MEF	SI <sup>1</sup>	SI <sup>2</sup>
<b>1</b>	13.51 ± 1.81	9.03 ± 0.59	20.04 ± 6.73	1.48	2.21
<b>2</b>	8.51 ± 2.05	3.80 ± 1.86	5.85 ± 0.22	0.68	1.54
<b>3</b>	4.01 ± 1.69	1.87 ± 0.14	6.76 ± 1.58	1.69	3.62
<b>4</b>	3.58 ± 0.30	3.04 ± 0.34	5.79 ± 0.49	1.62	1.91
<b>5</b>	2.80 ± 0.25	2.40 ± 0.30	n.d.	–	–
<b>UA</b>	97.60 ± 5.63	68.93 ± 19.63	50.39 ± 16.92	0.51	0.74

<sup>1,2</sup> Индекс селективности (SI) определяется как:  $SI = IC_{50}(\text{MEF})/IC_{50} \text{ H1299}$  или  $SI = IC_{50}(\text{MEF})/IC_{50} \text{ A549}$ .

групп. В частности конъюгат **F16** с коросолевой кислотой **3** был в 24 и 36 раз более эффективным, чем исходная урсоловая кислота в отношении опухолевой клеточной линии **A549** и **H1299**, а **F16**-производное ацетилированной коросолевой кислоты **4** превзошло по противоопухолевому эффекту урсоловую кислоту в 30 и 23 раза. Однако дополнительное присутствие в кольце А гидроксильных или ацетильных функций привело к некоторому снижению цитотоксического эффекта по сравнению с **F16** производным урсоловой кислоты, вопреки известным в литературе фактам [7]. Например, в отношении опухолевой клеточной линии **H1299** показатель цитотоксичности  $IC_{50}$  для конъюгатов **1**, **3** и **5** был соответственно 13.51  $\mu\text{M}$ , 4.01  $\mu\text{M}$  и 2.80  $\mu\text{M}$ . Природные урсоловая кислота и исследованные конъюгаты не проявили селективности против опухолевых клеток и мышинных фибробластов за исключением **F16**-производного коросолевой кислоты **3**, которое показало разницу в селективности между опухолевыми и здоровыми клетками с индексом селективности в диапазоне 1.6–3.6.

*Исследования проводились в соответствии с федеральной программой №FMRS-2022-0081.*

## Литература

1. He X., Liu R. H. Triterpenoids isolated from apple peels have potent antiproliferative activity and may be partially responsible for apple's anticancer activity // J. Agric. Food. Chem. 2007. V. 55. P. 4366–4370.
2. Neto C. C. Ursolic acid and other pentacyclic triterpenoids: anticancer activities and occurrence in berries // Berries and cancer prevention. Ed. Stoner G. D., Seeram N. P.; Springer Science+Business Media: USA, 2011, pp. 41–49.



3. Chen H., Gao Y., Wang A., Zhou X., Zheng Y., Zhou J. Evolution in medicinal chemistry of ursolic acid derivatives as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 92. P. 648–655.
4. Loc T. V., Quynh N. V. T., Chien T. V., Phuong T. T. T., Ninh P. T., Thanh N. T., Thu H. L. T., Nga T. N., Thao D. T., Sung T. V. Synthesis of asiatic acid derivatives and their cytotoxic activity // *Med. Chem. Res.* 2018. V. 27. P. 1609–1023.
5. Xu Y., Ge R., Du J., Xin H., Yi T., Sheng J., Wang Y., Ling C. Corosolic acid induces apoptosis through mitochondrial pathway and caspases activation in human cervix adenocarcinoma HeLa cells // *Cancer Lett.* 2009. V. 284. P. 229–237.
6. Spivak A. Yu., Nedopekina D. A., Gubaidullin R. R., Davletshin E. V., Tukhbatullin A. A., D'yakonov V. A., Yunusbaeva M. M., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. Pentacyclic triterpene acid conjugated with mitochondria-targeting cation F16: Synthesis and evaluation of cytotoxic activities // *Med. Chem. Res.* 2021. V. 30. P. 940–951.
7. Kraft O., Hartmann A.-K., Brandt S., Hoenke S., Heise N. V., Csuk R., Mueller T. Asiatic acid as a leading structure for derivatives combining sub-nanomolar cytotoxicity, high selectivity, and the ability to overcome drug resistance in human preclinical tumor models // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. V. 250. P. 115189.
8. Nelson A. T., Camelio A. M., Claussen K. R., Cho J., Tremmel L., DiGiovanni J., Siegel D. Synthesis of oxygenated oleanolic and ursolic acid derivatives with anti-inflammatory properties // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. V. 25. P. 4342–2346.
9. Dubinin M. V., Nedopekina D. A., Ilzorkina A. I., Semenova A. A., Sharapov V. A., Davletshin E. V., Mikina N. V., Belsky Yu. P., Spivak A. Yu., Akatov V. S., Belosludtseva N. V., Liu J., Belosludtsev K. N. Conjugation of triterpenic acids of ursane and oleanane types with mitochondria-targeting cation F16 synergistically enhanced their cytotoxicity against tumor cells // *Membranes.* 2023. V. 13. P. 563.

---

## Synthesis and cytotoxic activity of conjugates of the mitochondria-targeted cationic compound F16 with corosolic and asiatic acids

D. A. Nedopekina\*, A. Yu. Spivak, E. V. Davletshin

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: rawbe2007@mail.ru

Pentacyclic triterpenic acids with an ursane structure, possessing a polyhydroxylated A-ring (such as corosolic and asiatic acids), are found in many medicinal plants and are components of various fruits, berries, and vegetables. These phytochemical substances exhibit a wide range of beneficial biological properties, among which their multifunctional anti-cancer activity and the ability to initiate the mitochondrial pathway of apoptosis in various types of tumor cells are particularly intriguing. Additionally, as an integral part of the diet, these phytochemicals may contribute to the prevention of human oncological diseases. However, the limited penetration of triterpenic acids through cell membranes due to their high hydrophobicity restricts them from reaching their target and exerting the necessary therapeutic effect in animal models. To address this issue, we chemically linked corosolic and asiatic acids via an alkyl linker to the cationic mitochondria-directed compound F16 (4-(1*H*-indol-3-ylvinyl)-*N*-methylpyridinium iodide). The resulting conjugates were tested for cytotoxic activity against two human lung adenocarcinoma cell lines, H1299 and A549, and non-cancerous mouse embryonic fibroblast (MEF) cells. For comparison, the cytotoxicity of ursolic acid and F16 derivative of ursolic acid were investigated on these cell lines. The results showed that the conjugation of triterpenic acids with the terminal cationic fragment of F16 in the C-28 side chain significantly amplified (by 30–35 times) cytotoxicity compared to ursolic acid. Among the studied compounds, the F16 derivative of corosolic acid, compound 3, showed the highest difference in selectivity between tumor A549 cells and mouse fibroblasts MEFs (selectivity index SI = 3.6).

**Keywords:** ursolic acid, conjugates, polyhydroxylated ring A, delocalized lipophilic cations, F16, anti-cancer agents.

DOI: 10.15643/swipc-2023-18

## Синтез и исследование цитотоксического действия конъюгата фенотиазина с митохондриально-направленным катионным соединением F16

Д. А. Недопекина\*, Э. В. Давлетшин, Р. Р. Халитова,  
А. Ю. Спивак

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН  
Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: rawbe2007@mail.ru

Проводимые в последние годы исследования по синтезу и биологическому скринингу различных соединений фенотиазиновой структуры (10Н-дibenзо-[b,e]-1,4-тиазин) выявили важные биологические эффекты, среди которых большой интерес вызывает их противоопухолевое действие. В этой работе сообщается о синтезе нового N-замещенного аналога фенотиазина, несущего в своей структуре митохондриально-направленную катионную группу (E)-4-(1*H*-индол-3-илвинил)-пиридиния (F16), связанную с атомом азота фенотиазинового ядра бутановым мостиком. Фрагмент липофильного катионного соединения F16 использован в качестве средства для усиления трансмембранного переноса и селективной доставки гибридной молекулы в митохондрии раковых клеток. В испытаниях на клеточной линии рака молочной железы человека BT474 гибрид «фенотиазин-F16» продемонстрировал значительную цитотоксическую активность.

**Ключевые слова:** фенотиазин, конъюгаты, митохондрии, делокализованные липофильные катионы, F16, противораковая активность.

Разработка новых лекарств или кандидатов в лекарства на основе фенотиазинов (10Н-дibenзо-[b,e]-1,4-тиазин) является многообещающим подходом из-за разнообразной биологической активности этой трициклической системы, которая присутствует в традиционных лекарственных средствах с антипсихотропным, антигистаминным и антимускариновым действием [1, 2]. В практической медицине эти лекарственные препараты используются в качестве антагонистов дофаминовых и других нейромедиаторных рецепторов для лечения шизофрении и биполярных расстройств [3].

Проводимые в последние годы исследования по синтезу и биологическому скринингу различных фенотиазиновых молекулярных гибридов выявили другие интересные фармакологические свойства этих гибридных соединений, такие как антибактериальные, противогрибковые, антималярийные и, что наиболее важно, противоопухолевые эффекты [4]. Показано, что производные фенотиазина могут инициировать апоптоз, блокировать ангиогенез и ингибировать мультилекарственную резистентность раковых клеток [5]. В настоящее время в качестве успешного подхода для повышения эффективности и специфичности действия противоопухолевых лекарственных средств рассматривается гибридизация цитотоксических молекул с липофильными катионными митохондриально-направленными молекулами. Эти катионные молекулы с малым молекулярным весом могут облегчить перенос функциональных соединений через клеточные мембраны и усилить их селективную направленность в митохондрии опухолевых клеток [6, 7]. Вместе с тем, к настоящему времени гибридные производные фенотиазинов, конъюгированные с липофильными катионными группами, описаны всего в двух работах [8, 9]

В этом сообщении представлены результаты синтеза нового N-замещенного аналога фенотиазина, несущего в своей структуре митохондриально-направленную катионную группу (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-пиридиния (**F16**), связанную с атомом азота фенотиазинового ядра алкильным мостиком. Соединение проявило высокую цитотоксическую активность *in vitro* ( $IC_{50}$  3.3  $\mu$ M) по отношению к карциноме молочной железы человека **BT-474**. В экспериментах на изолированных митохондриях печени крыс было выявлено его значительное влияние на снижение мембранного потенциала митохондрий.

Нейтральный предшественник **F16** (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)-N-метилпиридин **1** был синтезирован нами с выходом 64% взаимодействием грамина и пиридинкарбоксальдегида, в присутствии трибутилфосфина по методу [10]. Коммерчески доступный фенотиазин **2**, трансформировали в бромалкильное производное **3** взаимодействием с гидридом натрия в сухом DMF с последовательным добавлением к раствору двухмольного избытка 1,4-дибромбутана (Схема 1).

Затем взаимодействием бромида **3** с (E)-4-(1H-индол-3-илвинил)пиридином при кипячении в  $CH_3CN$  или в ДМФА и последующей очисткой полученного продукта методом колоночной хроматографии на  $SiO_2$  получили целевое соединение **4** с выходом 71%. (Схема 1).

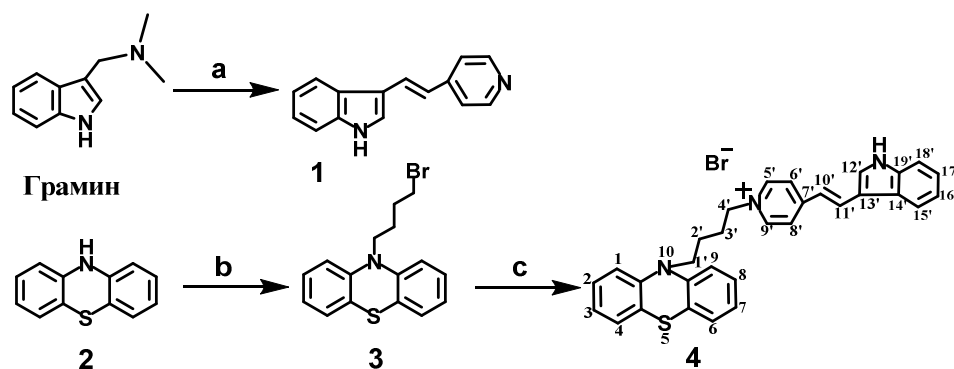


Схема 1. Синтез конъюгата **4**: **a** пиридинкарбальдегид, трибутилфосфин,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60 °С; **b** 1,4-дибромбутан,  $\text{NaH}$ , 0 °С; **c** **1**, ДМФА или  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 85 °С.

Влияние соединения **4** на жизнеспособность клеток аденокарциномы молочной железы человека **BT-474** исследовано в тесте с кристаллическим фиолетовым. Из приведенного графика (рис. 1) видно, что цитотоксическое действие соединения **4** проявилось при концентрации 5  $\mu\text{M}$  и далее дозозависимо возрастало, приводя к полной гибели опухолевых клеток при концентрации 50  $\mu\text{M}$ .

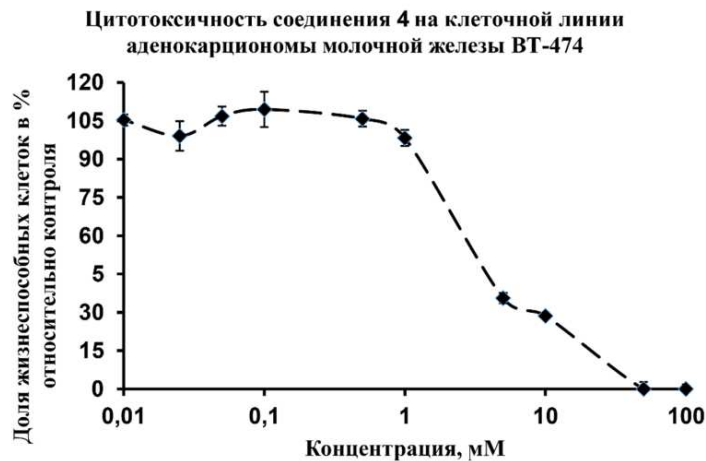


Рис. 1. Влияние соединения **4** на жизнеспособность клеток линии **BT-474**. Приведены средние значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n=4$ ).

Соединение **4** обнаружило заметную митохондриальную направленность. В экспериментах на изолированных митохондриях печени крыс тестируемый агент уже в концентрации 5  $\mu\text{M}$  существенно снижал мембранный потенциал органелл, энергизованных сукцинатом. Увеличение концентрации соединения **4** до 20  $\mu\text{M}$  привело к практически полному снижению потенциала (рис. 2).

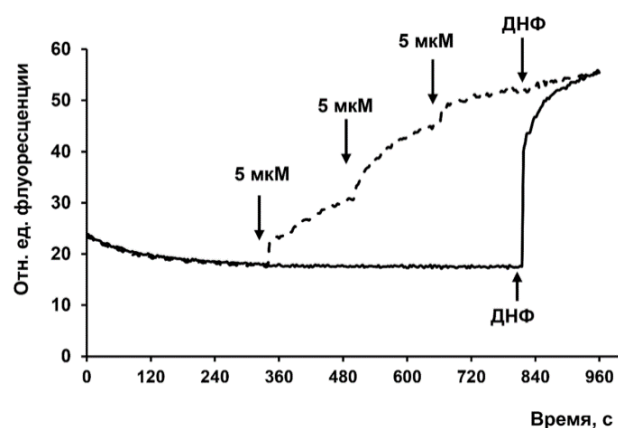


Рис. 2. Влияние последовательного добавления соединения **4** (5 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ) на мембранный потенциал митохондрий печени крыс, энергизованных сукцинатом. Сплошная линия (контроль) получена в отсутствие тестируемого соединения. **ДНФ** – 2,4-динитрофенол.

В конце каждого эксперимента к суспензии инкубируемых митохондрий добавлен протонфорный разобщитель 2,4-динитрофенол (**ДНФ**), чтобы вызвать максимальное снижение мембранного потенциала. На рисунке 2 показаны типичные кривые, полученные на одном и том же препарате митохондрий в ходе одного эксперимента. Аналогичные результаты были получены в двух других независимых экспериментах.

Таким образом, получено новое гибридное соединение фенотиазиновой структуры связыванием фенотиазинового фрагмента с липофильной делокализованной молекулой **F16**. Гибрид проявил высокую цитотоксическую активность ( $IC_{50} = 3.3 \mu M$ ) по отношению к карциноме молочной железы человека **BT-474**.

*Исследования проводились в соответствии с федеральной программой №FMRS-2022-0081.*

## Литература

1. Ohlow M. J., Moosmann B. Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure // Drug Discov. Today. 2011. V. 16. P. 119–131.
2. Posso M. C., Domingues F. C., Ferreira S., Silvestre S. Development of Phenothiazine Hybrids with Potential Medicinal Interest: A Review // Molecules. 2022. V. 27. P. 276–308.
3. Wu C.-H., Bai L.-Y., Tsai M.-H., Chu P.-C., Chiu C.-F., Chen M. Y., Chiu S.-J., Chian J.-H., Weng J.-R. Pharmacological exploitation of the phenothiazine antipsychotics to develop novel antitumor agents—A drug repurposing strategy // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 27540.
4. Spengler G., Csonka Á., Molnar J., Amaral L. The Anticancer Activity of the Old Neuroleptic Phenothiazine-type Drug Thioridazine // Anticancer Res. 2016. V. 36. P. 5701–5706.

5. Gutierrez A., Pan L., Groen R. W. J., Baleyrier F., Kentsis A., Marineau J., Grebliunaite R., Kozakewich E., Reed C., Pflumio F., Poglio S., Uzan B., Clemons P., VerPlank L., An F., Burbank J., Norton S., Tolliday N., Steen H., Weng A. P., Yuan H., Bradner J. E., Mitsiades C., Look A. T., Aster J. C. Phenothiazines induce PP2A-mediated apoptosis in T cell acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. P. 644–655.
6. Smith R., Hartley R. C., Cochemé H. M., Murphy M. P. Mitochondrial pharmacology // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. V. 33. P. 341–352.
7. Zielonka J., Sikora A., Hardy M., Ouari O., Vasquez-Vivar J., Cheng G., Lopez M., Kalyanaraman B. Mitochondria-Targeted Triphenylphosphonium-Based Compounds: Syntheses, Mechanisms of Action, and Therapeutic and Diagnostic Applications // *Chem. Rev.* 2017. V. 117. P. 10043–10120.
8. Gao T., Wang R., Sun S., Wang G., Hu C. Preparation method and application of thiazine fluorescent derivative // Patent 2020. CN110804049A.
9. Dunn E. A., Roxburgh M., Larsen L., Smith R. A. J., McLellan A. D., Heikal A., Murphy M. P., Cook G. M. Incorporation of triphenylphosphonium functionality improves the inhibitory properties of phenothiazine derivatives in *Mycobacterium tuberculosis* // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. P. 5320–5328.
10. Fantin V. R., Berardi M. J., Scorrano L., Korsmeyer S. J., Leder P. A novel mitochondriotoxic small molecule that selectively inhibits tumor cell growth // *Cancer cell.* 2002. V. 2. P. 29–42.

---

## Synthesis and study of the cytotoxic effect of a phenothiazine conjugate with a mitochondria-targeting cationic compound F16

D. A. Nedopekina\*, E. V. Davletshin, R. R. Khalitova,  
A. Yu. Spivak

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: rawbe2007@mail.ru

This work reports the synthesis of a novel N-substituted phenothiazine analog bearing a mitochondria-directed cationic group (E)-4-(1*H*-indol-3-ylvinyl)-pyridinium (F16) linked to the nitrogen atom of the phenothiazine core by a butane bridge. The lipophilic cationic F16 fragment was used as a means to enhance transmembrane

transport and selective delivery of the hybrid molecule into the mitochondria of cancer cells. In tests on the BT474 breast cancer cell line, the phenothiazine-F16 hybrid demonstrated significant cytotoxic activity. The cytotoxic effect of the compound was noticeable at a concentration of 5  $\mu\text{M}$  and further increased dose-dependently, leading to complete tumor cell death at a concentration of 50  $\mu\text{M}$  ( $\text{IC}_{50}$  3.3  $\mu\text{M}$ ).

**Keywords:** phenothiazine, conjugates, mitochondria, delocalized lypophilic cations, F16, anti-cancer activity.



DOI: 10.15643/swipс-2023-19

# Синтез 3,5-лутидина под действием новых каталитических систем на основе гранулированных мезопористых алюмосиликатов

Н. А. Филиппова\*, В. И. Зарипов, Н. Г. Григорьева,  
Б. И. Кутепов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: FNA1690@gmail.com

Исследованы каталитические свойства гранулированного мезопористого алюмосиликата  $ASM/Al_2O_3$  в реакции пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком. Селективность образования 3,5-лутидина достигает 80% (300°C, 0.5 ч<sup>-1</sup>, мольное соотношение  $C_3H_7OH:CH_2O:NH_3 = 1.0:0.8:3.0$ ). Катализатор не теряет активности и селективности в течение 4 ч.

**Ключевые слова:** гранулированные мезопористые алюмосиликаты, циклоконденсация пропанола с формальдегидом и аммиаком, 3,5-лутидин.

3,5-Диметилпиридин является важным интермедиатом при синтезе лекарственных препаратов (омепразол, лансопразол, рабепразол) [1], ингибиторов коррозии, как катализатор в реакциях сшивки эпоксидов, как высокотемпературный растворитель [1].

Известны методы синтеза 3,5-лутидина взаимодействием пропиональдегида, формальдегида и аммиака [2–4]. В качестве катализаторов используют модифицированный металлами (Pb, Pt, Pd, Sm, La, Ti/K, Fe/Cr) цеолит H-ZSM-5 [2], цеолит H-Beta [3], промотированные галогенидами аммония аморфные алюмосиликаты [4]. Выход 3,5-лутидина составляет 44–59% (400–450°C, 0.5–0.6 ч<sup>-1</sup>,  $C_2H_5CHO:CH_2O = 1:1–2$  моль/моль).

В работах [5–6] синтез 3,5-диметилпиридина осуществляли реакцией пропанола-1, формальдегида, метанола и аммиака. В присутствии цеолита LaZSM-5 [5] выход 3,5-лутидина достигает 88%, а аморфного алюмосиликата [6] – до 39%.

Нами ранее 3,5-лутидин получен взаимодействием пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком в присутствии высокодисперсного аморфного мезопористого алюмосиликата ASM с селективностью до 97% при конверсии пропанола 25% [7].

Мезопористый алюмосиликат ASM синтезируется в виде высокодисперсного порошка, который слеживается при хранении, пылит, может забивать полотно фильтра при отделении реакционной массы от катализатора, что создает трудности при работе. Гранулированные катализаторы существенно упрощают осуществление синтеза по сравнению с высокодисперсными.

В настоящей работе приведены результаты изучения активности, селективности и стабильности гранулированного мезопористого алюмосиликата ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в синтезе 3,5-лутидина взаимодействием пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком.

### Экспериментальная часть

Для синтеза 3,5-лутидина использовали водные растворы аммиака (28%, ч.д.а., “СигмаТек”) и формальдегида (37%, фирмы Acros), пропанол-1 (99%, фирмы Acros).

Синтез и физико-химические свойства аморфных мезопористых алюмосиликатов подробно описаны в [8–9].

Гранулированный мезопористый алюмосиликат ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> получали путем формования в гранулы исходного высокодисперсного мезопористого алюмосиликата вместе со связующим. В качестве связующего вещества использовали Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> со структурой бемита. Содержание связующего в гранулах составляет 30%.

Непосредственно перед каталитическими испытаниями образцы катализаторов прокаливали в атмосфере воздуха при 350°C в течение 3–4 ч.

Катализатор охарактеризовали с помощью методов низкотемпературной адсорбции азота, термопрограммируемой десорбции аммиака (ТПД NH<sub>3</sub>).

Синтез 3,5-лутидина проводили в проточном реакторе с неподвижным слоем катализатора (1 г) при 200–400°C, атмосферном давлении, объемной скорости подачи сырья 0.5–10 ч<sup>-1</sup>, мольном соотношении C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH:CH<sub>2</sub>O:NH<sub>3</sub> = 1.0:0.8:3. Продукты реакции анализировали с помощью газо-жидкостной хроматографии. Идентификацию продуктов осуществляли сравнением масс-спектров и хроматографического поведения выделенных и эталонных соединений.

## Результаты и их обсуждение

Исследованный в работе образец гранулированного мезопористого алюмосиликата  $ASM/Al_2O_3$  представляет собой гранулы диаметром 2.2 мм, состоящие из 70% аморфного мезопористого алюмосиликата ASM и 30%  $Al_2O_3$ . Согласно данным ТПД  $NH_3$  концентрация кислотных центров в катализаторе составляет 335 ммоль/г, удельная поверхность (по методу БЭТ) – 640 м<sup>2</sup>/г.

В реакции пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком основным продуктом является 3,5-лутидин (схема 1, табл. 1). Кроме того, в продуктах реакции присутствуют продукты линейной конденсации: спирта и аммиака (имины, пропиламин); спирта, формальдегида и аммиака (имины, бутиламины), спирта и формальдегида (ацеталь) – “легкие”, 3,4-лутидин и 2,3,5-триметилпиридин («другие») и более «тяжелые», чем триалкилпиридины, соединения.

В таблице 1 представлены результаты исследования активности и селективности мезопористых алюмосиликатов (высокодисперсного ASM и гранулированного  $ASM/Al_2O_3$ ) и  $Al_2O_3$  в реакции пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком.

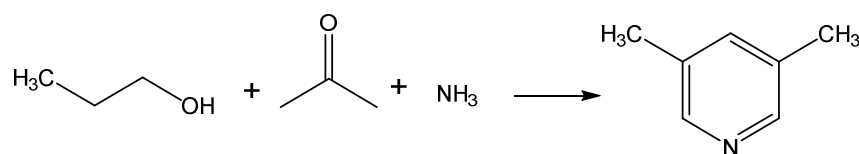


Схема 1. Синтез 3,5-лутидина реакцией пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком.

Таблица 1. Синтез 3,5-лутидина взаимодействием пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком

Катализатор	Конверсия пропанола, %	Селективность, %			
		3,5-Лутидин	Другие пиридины	легкие	тяжелые
$Al_2O_3$	20	57	8	35	0
ASM	45	84	11	5	0
$ASM/Al_2O_3$	45	74	2	24	0

Условия синтеза: 350°C, 7 ч<sup>-1</sup>, 1.5 ч, мольное соотношение  $C_3H_7OH:CH_2O:NH_3 = 1:0.8:3$

В качестве связующего при гранулировании мезопористого алюмосиликата использовали бемит, при прокалке которого образуется окись алюминия ( $Al_2O_3$ ).

Показано, что окись алюминия катализирует реакцию пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком. При этом конверсия пропанола-1 составляет 20%, селективность образования 3,5-лутидина – 57%, содержание «легких» соединений – 35%.

Установлено, что гранулированный мезопористый алюмосиликат (ASM/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) проявляет активность, аналогичную высокодисперсному мезопористому алюмосиликату ASM: конверсия пропанола-1 составляет 45%. В то же время селективность образования целевого 3,5-лутидина на образце ASM/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  ниже на 10%, в продуктах реакции значительно увеличивается количество «легких» соединений (имины и амины). Полученные результаты объясняются тем, что концентрация кислотных центров в образце ASM/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  (335 ммоль/г) ниже, чем в образце исходного ASM (398 ммоль/г).

Результаты изучения влияния условий проведения реакции на конверсию пропанола-1 и селективность образования продуктов в присутствии гранулированного мезопористого алюмосиликата ASM/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  показаны на *рис. 1*.

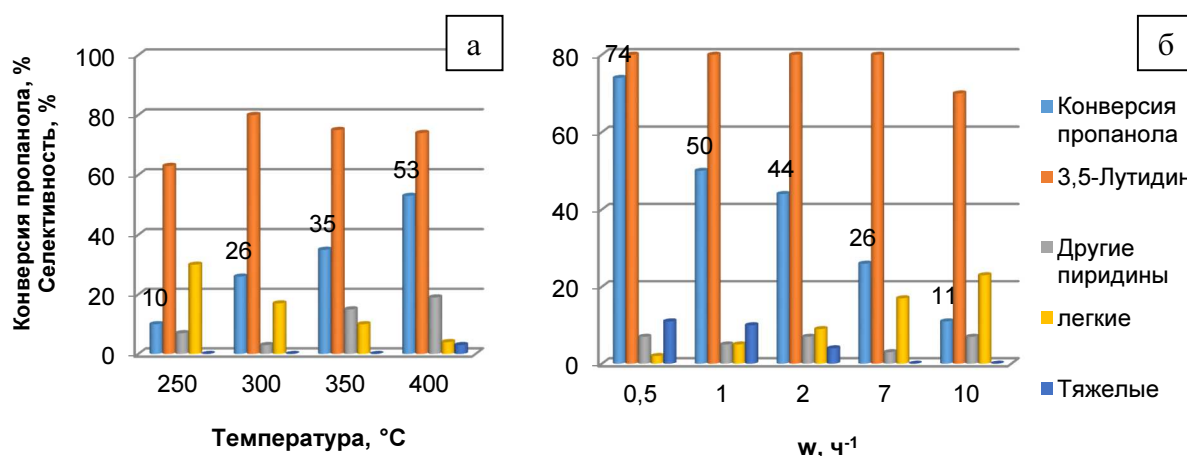


Рис. 1. Влияние условий проведения реакции от: **а)** температуры (90 мин, 7 ч<sup>-1</sup>); **б)** объемной скорости подачи сырья (300°C, 90 мин) на конверсию пропанола-1 и селективность образования продуктов реакции пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком.

Из приведенных результатов видно, что повышению конверсии пропанола-1 способствуют увеличение температуры с 250 до 400°C (*рис. 1а*) и снижение объемной скорости подачи сырья с 10 до 0.5 ч<sup>-1</sup> (*рис. 1б*). Селективность образования 3,5-лутидина максимальна при 300°C и объемной скорости подачи сырья 0.5–7 ч<sup>-1</sup>.

В результате изучения влияния продолжительности синтеза на активность и селективность образца ASM/ $\text{Al}_2\text{O}_3$  установлено, что катализатор стабильно работает 4 ч,

после 6 ч реакции конверсия пропанола-1 снижается вдвое. В составе продуктов реакции за 8 часов каталитического эксперимента происходят следующие изменения: селективность образования 3,5-лутидина снижается на 8%, «легких» соединений снижается вдвое, «других пиридинов» и «тяжелых» – возрастает.

## Заключение

В результате изучения каталитических свойств мезопористых алюмосиликатов (высокодисперсного ASM и гранулированного ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) в синтезе 3,5-лутидина реакцией пропанола-1 с формальдегидом и аммиаком установлено, что их активности близки. Более низкая селективность образования 3,5-лутидина на гранулированном образце ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> связана со снижением концентрации кислотных центров в результате формовки со связующим. Селективность образования 3,5-лутидина на образце ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> достигает 80%. Активность катализатора не изменяется в течение 4 ч. Селективность образования 3,5-лутидина за 8 ч каталитического эксперимента снижается на 8%.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0080). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, в рамках выполнения государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (тема № FMRS-2022-0081).*

## Литература

1. Krishna Mohan V. V., Narender N. // Catal.Sci.Technol. 2012. 2. P.471–487.
2. Kulkarni S. J., Ramachandra Rao R., Subba Rao Y. V. // Appl. Catal. A: Gen. 1996. 136. P.1–6.
3. Патент США №5,780,635.
4. Патент США №3,946,020.
5. Ramachandra Rao R., Srinivas N., Kulkarni S. J., Subrahmanyam M., Raghavan K. V. // Appl. Catal. A: Gen. 1997. 161. P.37–42
6. Патент США №2,851,461
7. Agliullin M. R., Talzi V. P., Filippova N. A., Bikbaeva V. R., Bubenov S. V., Prosochkina T. R., Grigorieva N. G., Narender Nama, Kutepov B. I. // Applied Petrochemical Research. 2018. V. 8. №3. P. 141–151.
8. Agliullin M. R., Danilova I. G., Faizullin A. V., Amarantov S. V., Bubenov S. V., Prosochkina T. R., Grigor'eva N. G., Paukshtis E. A., Kutepov B. I. // Micropor. Mesopor. Mater. 2016. V.230. P.118–127.
9. Аглиуллин М. Р., Григорьева Н. Г., Данилова И. Г., Магаев О. В., Водянкина О. В. // Кинетика и катализ. 2015. Т. 56. №4. С. 507–514.

## Synthesis of 3,5-lutidine over new catalytic systems based on granular mesoporous aluminosilicates

N. A. Filippova\*, V. I. Zaripov, N. G. Grigorieva, B. I. Kutepov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, UFRC, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: FNA1690@gmail.com

The catalytic properties of granular mesoporous aluminosilicates ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in the reaction of 1-propanol with formaldehyde and ammonia were studied. The selectivity of 3,5-lutidine formation reaches 80% (ASM/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 300°C, 0.5 h<sup>-1</sup>, molar ratio C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OH:CH<sub>2</sub>O:NH<sub>3</sub> = 1.0:0.8:3.0). The catalyst does not lose activity and selectivity within 4 hours.

**Keywords:** granular mesoporous aluminosilicates, cyclocondensation of propanol with formaldehyde and ammonia, 3,5-lutidine.

DOI: 10.15643/swipc-2023-20

# Однореакторный синтез тетразамещенных пиразинов реакцией нитрилов с $\text{EtAlCl}_2$ в присутствии металлического Mg и катализатора $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$

М. Г. Шайбакова<sup>1\*</sup>, Е. И. Титова<sup>2</sup>, Л. К. Дильмухаметова<sup>1</sup>,  
И. Р. Рамазанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт нефтехимии и катализа ИНК РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

<sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет

Россия, Республика Башкортостан, 450062, г. Уфа, улица Космонавтов, 1.

\*Email: shaibakovamg@mail.ru

Осуществлен синтез тетраалкилзамещенных пиразинов, основанный на мультикомпонентной реакции нитрилов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии металлического Mg и катализатора  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$  с выходами 60–91%.

**Ключевые слова:** тетразамещенные пиразины, нитрилы, дихлорбис( $\eta^5$ -циклопентадиенил)титан, этилалюминийдихлорид.

Пиразины входят в состав большого количества биологически активных соединений, многие из которых находят применение в качестве лекарственных средств, например, антибактериальных, антитромбоцитарных, антигипергликемических [1]. Благодаря своим абсорбционным и эмиссионным свойствам замещенные пиразины используются для получения диагностической информации при рентгенографических, магнитно-резонансных и ультразвуковых исследованиях [2].

Кроме того, пиразины широко встречаются в природе. Большое количество 1-гидроксипиразина-2(1H)-онов были выделены из культур плесневых грибов *Aspergillus* и *Streptomyces*, обладающих хорошими бактерицидными антибиотическими свойствами. Алкоксипиразины были выделены из перца и зеленого горошка [3], а алкилпиразины были найдены в жареной пище в виде вкусовых компонентов [4].

Ряд алкилпиразинов также был обнаружен у насекомых, морских животных и растений [5–8].

Недавно мы сообщали [10], что реакции ароматических нитрилов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии  $\text{Mg}$  и катализатора  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  приводят к образованию 2,3,5,6-арилзамещенных пиразинов в условиях ( $\text{RCN} : [\text{Al}] : \text{Mg} : [\text{Ti}] = 4 : 2 : 4 : 0.1$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ , 8 ч) с выходом 65–90%.

Как оказалось, изучаемая реакция имеет ограничения. Так, попытки вовлечь в реакцию алкилнитрилы в указанных выше условиях не увенчались успехом.

С целью расширения границ изучаемой нами реакции нитрилов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии  $\text{Mg}$  и катализатора  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , а также с целью разработки универсального способа синтеза теразамещенных пиразинов мы продолжили изучение данной реакции.

Установлено, что изменение условий проведения реакции, а именно, повышение температуры до  $60^\circ\text{C}$  и увеличение продолжительности реакции до 12 ч позволило вовлечь алифатические нитрилы в катализируемую  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  реакцию с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии металлического  $\text{Mg}$ , приводящую к образованию 2,3,5,6-тетраалкилзамещенных пиразинов **1а-д** с выходом 48–91% (Схема 1). Структура пиразинов, выделенных в индивидуальном виде, установлена с помощью спектральных методов анализа ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК, а также хромато-масс-спектрологии.

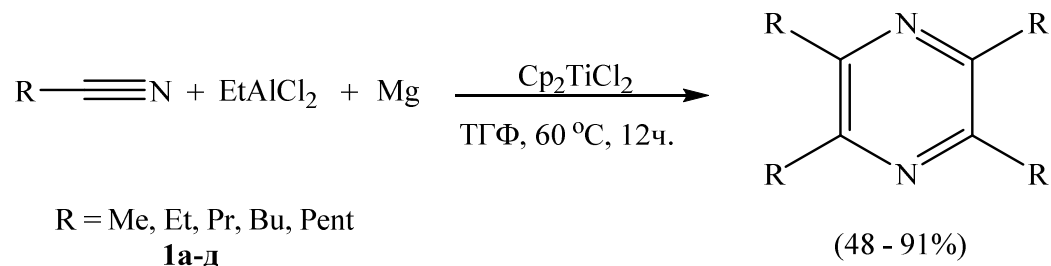


Схема 1.

Показано, что из числа испытанных катализаторов данную реакцию катализируют только катализаторы на основе  $[\text{Ti}]$  и  $[\text{Zr}]$ . Установлено, что наибольший выход целевых продуктов достигается при использовании в реакции  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ . Влияние природы катализатора на выход показано в таблице 1.

Условия реакции:  $\text{CH}_3\text{CN} : [\text{Al}] : \text{Mg} : [\text{Ti}] = 4 : 2 : 2 : 0.1$ , ТГФ,  $60^\circ\text{C}$ , 12 ч.

Обнаружено, что наиболее эффективным для синтеза **1а** МОС является  $\text{EtAlCl}_2$ . При замене его на  $\text{EtMgBr}$  выход снижается до 35%, с участием других металлоорганических



соединений выход целевых продуктов падает до 5–11%. Влияние природы МОС на выход показано в таблице 2.

Таблица 1. Влияние природы катализатора на выход **1a**

№	Катализатор	Выход, %
1	$Cp_2TiCl_2$	91
2	$Cp_2HfCl_2$	12
3	$Cp_2ZrCl_2$	59
4	$Ti(Pr^iO)_4$	54
5	$Zr(OBu)_4$	-
6	$TiCl_4$	21
7	$Zr(acac)_4$	10
8	$Ni(acac)_2 Ph_3P$	-
9	$Pd(acac)_2 Ph_3P$	-
10	Без катализатора	-

Таблица 2. Влияние природы МОС на выход **1a**

№	МОС	Выход, %
1	$EtAlCl_2$	91
2	$Et_2AlCl$	5
3	$AlCl_3$	-
4	$EtMgBr$	35
5	$BuMgBr$	11
6	<i>i</i> -PrMgBr	9

Условия реакции:  $CH_3CN : [Al] : Mg : [Ti] = 4 : 2 : 2 : 0.1$ , ТГФ, 60°C, 12 ч.

Самым эффективным растворителем для осуществления изучаемой реакции является ТГФ. Замена ТГФ на 1,3-диоксан приводит к значительному уменьшению выхода продукта, а использование  $Et_2O$  не позволяет получать **1a**. В углеводородных, ароматических и других полярных растворителях (гексан, толуол, ДМСО, ДМФА) реакция не идет. Влияние природы растворителя на выход показано в таблице 3.

Таблица 3. Влияние природы растворителя на выход **1a**

№	Растворитель	Выход, %
1	ТГФ	91
2	1,3-диоксан	17
3	$Et_2O$	-
4	толуол	-
5	гексан	-
6	ДМСО	-
7	ДМФА	-

Таким образом, нами разработан одnoreакторный каталитический метод синтеза 2,3,5,6-тетраалкилзамещенных пиазинов взаимодействием алкилзамещенных нитрилов с  $\text{EtAlCl}_2$  в присутствии металлического Mg и каталитических количеств  $\text{Cr}_2\text{TiCl}_2$ .

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076*

## Литература

1. Petrosyan A., Ehlers P., Reimann S., Ghochikyan T. V., Saghyan A. S., Spannenberg A., Langer P. Synthesis of tetraaryl- and tetraalkenylpyrazines by Suzuki–Miyaura reactions of tetrachloropyrazine // *Tetrahedron*. 2015. Vol. 71. Pp. 6803–6812.
2. Bunz U. H. F., Rubin Y., Tobe Y. Polyethynylated cyclic pi-systems: scaffoldings for novel two and three-dimensional carbon networks // *Chemical Society Reviews*. 1999. Vol. 28. Pp. 107–108.
3. Attygalle A. B., Morgan E. D. Chemicals from the Glands of Ants // *Chemical Society Reviews*. 1984. Vol. 13. Pp. 245–278.
4. Brophy J. J., Cavill G. W. K. Naturally occurring pyrazines and their mass spectrometric characterisation // *Heterocycles*. 1980. Vol. 14. Pp. 477–504.
5. A. Goel, N. Agarwal, F. V. Singh, A. Sharon, P. Tiwari, M. Dixit, R. Pratap, A. K. Srivastava, P. R. Maulik, V. J. Ram. Antihyperglycemic activity of 2-methyl-3,4,5-triaryl-1H-pyrroles in SLM and STZ models // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2004. Vol. 14. Pp. 1089–1092.
6. U. Ghosh, D. Ganessunker, V. J. Sattigeri, K. E. Carlson, D. J. Mortensen, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen. Estrogenic diazenes: heterocyclic non-steroidal estrogens of unusual structure with selectivity for estrogen receptor subtypes // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2003. Vol. 11. Pp. 629–657.
7. Kok Tong Ong, Zhi-Qiang Liu, Meng Guan Tay. Review on the Synthesis of Pyrazine and Its Derivatives // *Borneo Journal of Resource Science and Technology*. 2017. Vol. 7(2). Pp. 60–75.
8. G. W. H. Cheeseman, E. S. G. Werstiuk. From  $\alpha$ -aminocarbonyl compounds // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1972. Vol. 14. Pp. 114–115.
9. Wleugel S. Zur Kenntniss des Nitrosoacetessigathers // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1882. Vol. 15. Pp. 1050–1056.
10. Shaibakova M. G., Khafizova L. O., Dzhemilev U. M. A New One-Pot Synthesis of Tetrasubstituted Pyrazines by the Ti-Catalyzed Reaction of Aromatic and Benzyl-Substituted Nitriles with  $\text{EtAlCl}_2$  // *Chemistry Select*. 2018. Vol. 3. Pp. 11451–1145.

---

# Single-reactor synthesis of tetrasubstituted pyrazines by reaction of nitriles with $\text{EtAlCl}_2$ in the presence of metallic Mg and the catalyst $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$

M. G. Shaibakova<sup>1\*</sup>, E. I. Titova<sup>2</sup>, L. K. Dilmukhametova<sup>1</sup>,  
I. R. Ramazanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technical University  
1 Kosmonavtov Street, 450062 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: shaibakovamg@mail.ru

The synthesis of tetraalkyl-substituted pyrazines was carried out based on the multi-component reaction of nitriles with  $\text{EtAlCl}_2$  in the presence of metallic Mg and the catalyst  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  with yields of 60–91%.

**Keywords:** tetrasubstituted pyrazines, nitriles, dichlorobis( $\eta^5$ -cyclopentadienyl)titanium, ethyl aluminum dichloride.

DOI: 10.15643/swipс-2023-21

# Алкилирование толуола с помощью замещенных ацетиленов под действием низковалентных комплексов тантала

А. М. Габдуллин, Р. Н. Кадикова\*, И. Р. Рамазанов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: kadikritan@gmail.com

Предложен регио- и хемоселективный метод алкилирования толуола с помощью замещенных ацетиленов под действием хлорида тантала и магния. Обнаружено, что реакция алкилирования толуола с помощью децина-5 под действием системы реагентов хлорида тантала (V) и таких металлов как алюминий, железо, марганец, цинк или самарий сопровождается селективным образованием 1-(декан-5-ил)-4-метилбензола. Изучено влияние природы ароматического соединения на селективность  $TaCl_5$ -Mg-инициируемого алкилирования с помощью децина-5.

**Ключевые слова:** замещенные ацетилены, алкилирование, низковалентные комплексы тантала, ароматические соединения, арилзамещенные алканы.

Восстановление нефункционализированных алкинов с помощью хлорида тантала (V) и ниобия (V) в присутствии Mg и Zn в растворе бензола и 1,2-диметоксиэтана является классическим подходом для получения циклопропеновых комплексов тантала и ниобия, гидролиз которых приводит к селективному получению олефинов [1–8]. Известно [1–3], что ключевыми интермедиатами данного метода получения олефинов являются низковалентные комплексы тантала и ниобия – хлориды тантала (III) и ниобия (III), которые образуются в результате восстановления галогенидов тантала и ниобия с помощью магния и цинка. Ранее нами было продемонстрировано, что система реагентов  $NbCl_5$ -Mg является эффективным инструментом для восстановления *N*- и *O*-содержащих ацетиленов [9]. В работе [9] также предложен эффективный метод хлортиолирования 2-алкиниламинов с помощью метансульфонилхлорида в растворе толуола в присутствии системы реагентов  $NbCl_5$ -Mg, позволяющий осуществить

селективное получение *E*- $\beta$ -хлорвинилсульфидов. Одним из важных выводов предложенного подхода [9] является возможность генерации парамагнитных низковалентных комплексов ниобия в результате взаимодействия  $\text{NbCl}_5$  с Mg в растворе толуола, инициирующих радикальное присоединение метансульфонилхлорида к тройной связи пропаргиламинов. С другой стороны, известно, что гетерогенные катализаторы на основе пентахлорида ниобия и силикагеля [10], а также на основе гетерогенизированного  $\text{AlCl}_3$  [11] обладают высокой активностью в реакции алкилирования бензола или толуола с помощью 1-гексена. В связи с этим, а также в связи с полученными нами ранее экспериментальными данными по хлортиолированию 2-алкиниламинов [9], настоящая статья посвящена изучению реакции ацетиленов с низковалентными комплексами тантала, генерируемыми в результате восстановления  $\text{TaCl}_5$  с помощью металлического Mg в растворе толуола. В данной работе представлены наши первые результаты по исследованию взаимодействия тройной связи алкинов с низковалентными комплексами тантала, образующимися в среде ароматических растворителей в присутствии различных по природе металлов. Дальнейшее квантово-химическое изучение обнаруженного превращения и ЯМР-спектроскопическое исследование, направленное на выявление переходных состояний и установление механизма превращения ацетиленовых соединений под действием парамагнитных комплексов тантала, а также направленное на определение структуры образующихся *in situ* ключевых металлоорганических интермедиатов является материалом наших дальнейших исследований.

Нами впервые обнаружено, что реакция диалкилзамещенных ацетиленов **1a,b,c** с 4 экв.  $\text{TaCl}_5$  и 3 экв. Mg в растворе толуола (таблица 1) после 3 ч приводит к региоселективному образованию соответствующих *n*-толилзамещенных алканов **2a,b,c** с высоким выходом. Мы полагаем, что наблюдаемое полное восстановление тройной связи дизамещенных ацетиленов **1** с присоединением *n*-толильного фрагмента молекулы толуола инициируется под действием низковалентных комплексов тантала. Согласно литературным данным [1, 12], восстановление нефункционализированных алкинов до соответствующих олефинов с помощью таких систем реагентов, как  $\text{TaCl}_5\text{-Zn}$ ,  $\text{TaCl}_5\text{-Mg}$  и  $\text{NbCl}_5\text{-Zn}$  в среде растворителей DME-бензол, DME-толуол осуществляется под действием низковалентных хлоридов тантала (III) и ниобия (III). В настоящей работе нами показано, что реакция дизамещенных алкинов со стехиометрическими количествами  $\text{TaCl}_5$  и Mg в растворе толуола, в отсутствие DME, сопровождается изменением маршрута реакции. Установлено, что одинаково селективно

Таблица 1. TaCl<sub>5</sub>-Mg-инициируемое алкилирование ароматических соединений с помощью диалкилзамещенных ацетиленов

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R} \xrightarrow[\text{растворитель, комнатная температура, 3 ч}]{\begin{array}{l} 1. \text{ TaCl}_5 (4 \text{ экв.}) \\ \text{M} (3 \text{ экв.}) \end{array}} \text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}$ <p>2. NaOH (15%-ный водный раствор)</p> <p><b>1a:</b> R = <i>n</i>-Bu. <b>1b:</b> R = <i>n</i>-Pr. <b>1c:</b> R = Et</p> <p><b>2a,b,c</b></p>					
№	Металл	R	X	Растворитель	Выход (%)
1	Mg	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 90
2	Mg	Et	Me	толуол	<b>2c</b> , 81
3	Mg	<i>n</i> -Pr	Me	толуол	<b>2b</b> , 87
4	Zn	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 84
5	Fe	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 80
6	Sm	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 79
7	Al	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 81
8	Mn	<i>n</i> -Bu	Me	толуол	<b>2a</b> , 89
9	Mg	<i>n</i> -Bu	OMe	анизол	<b>2d</b> , 40
10	Mg	<i>n</i> -Bu	H	бензол	<b>2e</b> , 35
11	Mg	<i>n</i> -Bu	Et	этилбензол	<b>2f</b> , 30

проходит превращение децина-5 в 1-(декан-5-ил)-4-метилбензол и в случае использования таких металлов как Mn, Zn, Al, Fe и Sm (таблица 1, примеры 4–8). Установлено, что при использовании анизола вместо толуола, реакция проходит аналогично и сопровождается полным восстановлением тройной связи с присоединением *n*-метоксибензольного фрагмента (таблица 1, пример 9). Однако, наряду с целевым продуктом (1-(декан-5-ил)-4-метоксибензол, выход 40%), образуется смесь высокомолекулярных соединений. При использовании этилбензола вместо толуола, конверсия децина-5 составляет 70% и наряду с целевым продуктом (1-(декан-5-ил)-4-этилбензол, 30%) образуется трудно анализируемая смесь соединений (таблица 1, пример 11). Также неселективно проходит превращение децина-5 в растворе бензола с образованием декан-5-илбензола (таблица 1, пример 10). Необходимо отметить, что реакция

децина-5 с 4 экв.  $\text{NbCl}_5$  и 3 экв. Mg в растворе толуола после 3 ч приводит к региоселективному образованию 1-(декан-5-ил)-4-метилбензола **2a**.

Таким образом, нами обнаружено новое региоселективное алкилирование ароматических соединений с помощью диалкилзамещенных ацетиленов под действием  $\text{TaCl}_5$  и таких металлов как Mg, Zn, Fe, Sm, Al и Mn с образованием арилзамещенных алканов. Установлено, что наиболее эффективным растворителем для селективного образования арилзамещенных алканов из диалкилзамещенных алкинов в ряду таких ароматических растворителей как анизол, этилбензол, бензол и толуол, является толуол.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076 и FMRS-2022-0075.*

## Литература

1. Kataoka Y. Generation and Synthetic Applications of Niobium-and Tantalum-Alkyne Complexes: doctoral dissertation ... Ph.D. of Chemical Sciences. Kyoto University, Kyoto, 1992. 161 p.
2. Kataoka Y., Miyai J., Oshima K., Takai K., Utimoto K. Reactions between Tantalum- or Niobium-Alkyne Complexes and Carbonyl Compounds // J. Org. Chem. 1992. V. 57. P. 1973–1981.
3. Takai K., Kataoka Y., Utimoto K. Tantalum-Alkyne Complexes as Synthetic Intermediates. Stereoselective Preparation of Trisubstituted Allylic Alcohols from Acetylenes and Aldehydes // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 1707–1708.
4. Cotton F. A., Hall W. T. Reactions of Niobium(II) and Tantalum(II) Compounds with Acetylenes. 1. Preparation and Structure of Pyridinium Tetrachloro(pyridine) (tolane) tantalate,  $[\text{PYH}][\text{TaCl}_4(\text{PY}) (\text{PhC}\equiv\text{CPh})]$  // Inorg. Chem. 1980. V. 19. P. 2352–2354.
5. Cotton F. A., Roth W. J. Reactions of Niobium(II) and Tantalum(II) Compounds with Acetylenes. 5. Preparation and Structure of  $[\text{NbCl}_2(\text{SC}_4\text{H}_8)(\text{PhCCPh})]_2$ , and its Relationship to Other Alkyne Complexes of Niobium(II) and Tantalum(II) // Inorg. Chim. Acta. 1984. V. 85. P. 17–20.
6. Cotton F. A., Lu J. Reactions between Tantalum- or Niobium-Alkyne Complexes and Carbonyl Compounds // J. Inorg. Chem. 1995. V. 34. P. 2639–2644.
7. Kataoka Y., Takai K., Oshima K., Utimoto K. Reduction of Acetylenes to (Z)-Olefins by means of low-valent Niobium or Tantalum // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 365–368.
8. F. A. Cotton, W. T. Hall, K. J. Cann, F. J. Karol. Reactions of Niobium(II) and Tantalum(II) Compounds with Acetylenes. 4. Polymerization of Internal Acetylenes // Macromolecules. 1981. V. 14. P. 233–236.
9. Kadikova R. N., Gabdullin A. M., Mozgovoi O. S., Dzhemilev U. M.  $\text{NbCl}_5$ -Mg Reagent System in Regio- and Stereoselective Synthesis of (2Z)-Alkenylamines and (3Z)-Alkenylols from Substituted 2-Alkynylamines and 3-Alkynylols // Molecules. 2021. V. 26. P. 3722–3740.

10. Bykov V. I., Belyaev B. A., Butenko T. A. New Heterogeneous Alkylation Catalysts Based on Niobium Pentachloride // *Kinet.Catal.* 2018. V. 59. P. 667–668.
11. Bykov V. I., Belyaev B. A. New Preparation Method for the Alkylation Catalysts of Aromatic Compounds Based on Immobilized  $AlCl_3$  // *Kinet.Catal.* 2021. V. 62. P. 277–280.
12. Parker K. D., Fryzuk M. D. Synthesis, Structure, and Reactivity of Niobium and Tantalum Alkyne Complexes // *Organometallics.* 2015. V. 34. P. 2037–2048.

---

## Alkylation of toluene with substituted alkynes under the influence of low-valent tantalum complexes

A. M. Gabdullin, R. N. Kadikova\*, I. R. Ramazanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: kadikritan@gmail.com

A regio- and chemoselective method for the alkylation of toluene using substituted acetylenes under the action of tantalum and magnesium chloride has been proposed. It was discovered that the alkylation reaction of toluene with the help of decyne-5 under the action of a system of reagents of tantalum (V) chloride and metals such as aluminum, iron, manganese, zinc or samarium is accompanied by the selective formation of 1-(decane-5-yl)-4-methylbenzene. The influence of the nature of the aromatic compound on the selectivity of  $TaCl_5$ -Mg-initiated alkylation with decyne-5 was studied.

**Keywords:** substituted acetylenes, alkylation, low-valent tantalum complexes, aromatic compounds, aryl-substituted alkanes.



DOI: 10.15643/swipс-2023-22

## Катализируемая $[\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} - \text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}]$ реакция бинора-S с органическими нитрилами в условиях микроволновой активации

К. С. Фролова<sup>1</sup>, Т. П. Зосим<sup>1</sup>, А. В. Ахмерова<sup>2</sup>,  
И. Р. Рамазанов<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

<sup>2</sup>Уфимский государственный нефтяной технический университет

Россия, Республика Башкортостан, 450062 г. Уфа, улица Космонавтов, 1.

\*Email: [ilfir.ramazanov@gmail.com](mailto:ilfir.ramazanov@gmail.com)

Впервые установлено, что каталитическая система, состоящая из эквимольных количеств  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и % *n*-толуолсульфоновой кислоты, позволяет в условиях микроволнового облучения (МВО) сократить время реакции амидирования бинора-S органическими нитрилами (пропионитрил, циклопропилнитрил, адамантилкарбонитрил, 1,4-дицианобутан, бензонитрил, *o*-толуонитрил) в растворе толуола с нескольких часов до 15 минут. Выход соответствующих амидов составил 89–97%. Кроме того, использование бинарной каталитической системы в условиях МВО позволило добиться четырехкратного уменьшения количества используемого органического нитрила, сокращения времени протекания реакции и снижения температуры реакции по сравнению с ранее известным методом амидирования бинора-S.

**Ключевые слова:** амидирование, Риттера реакция, бинор-S, катализ, нитрилы.

Одним из классических и наиболее используемых методов синтеза *N*-замещенных амидов является реакция Риттера, заключающаяся во взаимодействии таких нуклеофильных агентов как спирты, галогеналканы или олефины с нитрилами и водой, катализируемое как минеральными кислотами (серная или плавиковая), так и комплексами и солями переходных металлов (Cu, Co, Fe или Nb [1–2]). Особый интерес представляет реакция Риттера циклопропановых соединений с органическими нитрилами.

Известно несколько примеров катализируемого раскрытия циклопропанового кольца циклопропанолов, циклопропилкетонов и арилциклопропанов [3, 4]. Известно амидирование дельтациклена, бинора-S и циклопропансодержащих норборнанных углеводов органическими нитрилами в автоклаве при температуре 140–150 °С в течение 6–12 часов [5–7]. Недостатком этих реакций является необходимость использования 10÷16-кратного избытка органического нитрила и проведения реакции при высоком давлении в автоклаве.

Несмотря на квантово-химическое моделирование отдельных стадий присоединения нитрилов к бинору-S [5], а также кинетические исследования с использованием различных концентраций нитрилов и  $\text{FeCl}_3$  в реакции с циклопропансодержащими норборнанными углеводородами [7], механизм катализа реакции солями железа остается неопределенным. Анализируя упомянутые выше исследования, можно сделать вывод, что, хотя  $\text{FeCl}_3$  и может гидролизаться в условиях реакции с выделением  $\text{HCl}$ , однако результаты экспериментов невозможно объяснить воздействием единственно только образующейся *in situ* кислоты. Было сделано предположение, что сложный комплекс железа, содержащий  $\text{HCl}$ , ацетонитрил и воду, отвечает за процесс амидирования [7]. Мы предположили, что использование бинарной каталитической системы, состоящей из кристаллогидрата соли железа и кислоты позволит ускорить изучаемую реакцию и, возможно, снизить температуру проведения реакции. В качестве основного катализатора и источника молекул воды а в реакции использовали 20 мол. %  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .

Таким образом, с целью поиска более эффективных каталитических систем для амидирования циклопропансодержащих полициклических углеводородов, нами была изучена реакция бинора-S с органическими нитрилами в присутствии бинарной каталитической системы, состоящей из  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и ряда кислот. Кроме того, поскольку известно, что методы микроволновой активации зачастую позволяют значительно сократить время реакции [8], дополнительно было изучено влияние микроволновой активации на исследуемую реакцию в условиях МВО.

Предварительными экспериментами установлено, что реакция бинора-S с 16 эквивалентами пропионитрила **2a** в присутствии 20 мол. %  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  при атмосферном давлении и температуре 100 °С в условиях МВО приводила за 30 мин к селективному образованию амида **3a** при неполной конверсии (50%) исходного полициклического углеводорода **1** (Схема 1). Увеличение времени микроволнового облучения до 1 часа способствовало увеличению конверсии лишь до 65%. Таким образом,

несмотря на то, что в условиях МВО нам удалось существенно снизить температуру реакции, степень конверсии бинора-*S* была неудовлетворительной. С целью повышения конверсии в качестве катализаторов были испытаны соли других металлов:  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{NbCl}_5$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{TaCl}_5$ ,  $\text{InCl}_3$  в количестве 20 мол. % при одновременной добавке 1 эквивалента воды по отношению к бинору-*S*. Однако замена соли железа на соли этих металлов привела к резкому снижению конверсии бинора-*S* до 5–10%, что свидетельствует о ключевой роли железного катализатора в изучаемой реакции. С целью уменьшения количества используемого в реакции органического нитрила в качестве растворителя был использован толуол. Дело в том, что необходимость применения 16-кратного избытка органического нитрила в оригинальной методике [5] была обусловлена тем, что он играл роль как реагента, так и растворителя.

Мы установили, что каталитическая система, состоящая из 20 мол. %  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и 20 мол. % *n*-толуолсульфоновой кислоты, позволяет в условиях микроволнового облучения сократить время реакции амидирования с помощью органических нитрилов **2** в растворе толуола до 15 минут. Выход соответствующих амидов **3a–f** составил 89–97% (схема 1). Конверсия бинора-*S* за 5 мин в условиях микроволнового облучения составила 80%. Катализ изучаемого превращения с помощью 20 мол. % *n*-толуолсульфоновой кислоты в отсутствие  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  приводит лишь к 15% конверсии исходного бинора-*S* при температуре 100 °C за 30 мин в условиях МВО.

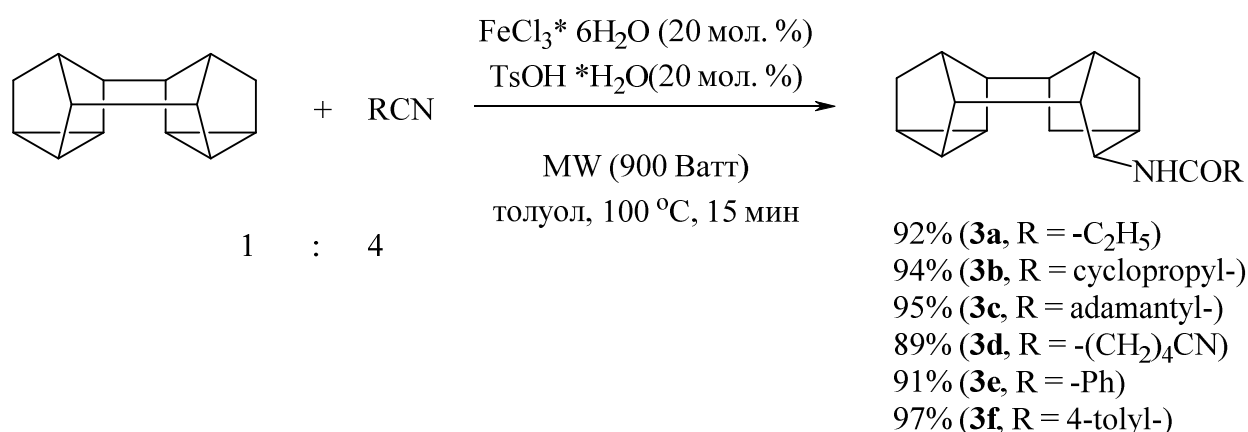


Схема 1.

Из испытанных каталитических систем наибольшей каталитической активностью и селективностью обладала бинарная система [ $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  –  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ ] (Таблица 1). Наименьшую каталитическую активность показала бинарная система на основе

CF<sub>3</sub>COOH (Таблица 1). Стоит указать на удобство практического использования бинарной каталитической системы, содержащей TsOH·H<sub>2</sub>O.

Таблица 1. Влияние состава каталитической системы на выход **3a**\*

№.	Каталитическая система	Выход <b>3a</b> , %
1	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O – TsOH·H <sub>2</sub> O	92
2	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O – H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	70
3	FeCl <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O – CF <sub>3</sub> COOH	35

\*Условия реакции: [Binor-S]:[EtCN]:[FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O]:[Кислота] = 1:4:0.2:0.2, толуол, 100 °С, 15 минут.

Таким образом, использование бинарной системы катализаторов 20 мол. % FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O и 20 мол. % *n*-толуолсульфоновой кислоты в условиях МВО позволило добиться четырехкратного уменьшения избытка используемого органического нитрила, сокращения времени протекания реакции и снижения температуры реакции до 100 °С по сравнению с ранее разработанной [5] методикой амидирования.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (Проект № 22-73-00251). Структурные исследования проводились в региональном центре коллективного пользования «Агидель» Института нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра.*

## Литература

1. Mohammadi Z. G., Soltani H. F. Recent Applications of Ritter Reactions in Organic Syntheses // ChemistrySelect. 2020. V. 5. P. 14349–14379.
2. Chen M.-E., Chen X.-W., Hu Y.-H., Ye R., Lv J.-W., Li B., & Zhang F.-M. Recent advances of Ritter reaction and its synthetic applications // Organic Chemistry Frontiers. 2021. V. 8. P. 4623–4664.
3. Vankar Y. D., Kumaravel G. R. Ritter Reaction with Cyclopropyl Ketones and Cyclopropyl Alcohols: Synthesis of N-Acetyl-γ-Keto and N-Acyl Homoallyl Amines // Synth. Commun. 1989. V. 19. P. 2181–2198.
4. Huang H., Ji X., Xiao F., Deng G. Copper (I)/Lewis acid triggered ring-opening coupling reaction of cyclopropenes with nitriles // J. RSC Adv. 2015. V. 5. P. 26335–26338.
5. Khusnutdinov R. I., Egorova T. M., Aminov R. I., Mayakova Y. Y., Mescheryakova E. S. Amidation of del-tacyclene and hexacyclic norbornadiene dimers with acetonitrile and water catalyzed by FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O // Synth. Commun. 2020. V. 50. P. 564–570.
6. Khusnutdinov R. I., Egorova T. M., Khalilov L. M., Meshcheriakova E. S., Dzhemilev U. M. Direct and stereoselective iron-catalyzed amidation of binor-S with alkyl and aryl cyanides in water // Synthesis. 2018. V. 50. P. 1555–1559.

7. Khusnutdinov R. I., Egorova T. M., Aminov R. I., Mescheryakova E. S., Khalilov L. M. Iron (III) chloride promoted Ritter amidation of saturated cyclopropane-containing polycyclic hydrocarbons. // Mendeleev Communications. 2020. V. 30. P. 369–71.
8. Priece P. and Lopez-Sanchez J. A. Advantages and limitations of microwave reactors: from chemical synthesis to the catalytic valorization of biobased chemicals // ACS Sustainable Chemistry & Engineering. 2018. V. 7. P. 3–21.

---

## [FeCl<sub>3</sub>\*6H<sub>2</sub>O – TsOH\*H<sub>2</sub>O] – catalyzed reaction of Binor-S with organic nitriles in microwave activation conditions

K. S. Frolova<sup>1</sup>, T. P. Zosim<sup>1</sup>, A. V. Ahmerova<sup>2</sup>,  
I. R. Ramazanov<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

<sup>2</sup>Ufa State Petroleum Technological University  
1 Kosmonavtov Street, 450062 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: [ilfir.ramazanov@gmail.com](mailto:ilfir.ramazanov@gmail.com)

It has been established for the first time that the catalytic system [FeCl<sub>3</sub>\*6H<sub>2</sub>O – TsOH\*H<sub>2</sub>O] makes it possible, under microwave irradiation, to reduce the reaction time of Binor-S amidation with organic nitriles (propionitrile, cyclopropyl nitrile, adamantyl carbonitrile, 1,4-dicyanobutane, benzonitrile, *o*-tolunitrile) in toluene solution for up to 15 minutes. The yield of the corresponding amides was 89–97%. Thus, the use of a binary catalytic system under microwave irradiation made it possible to achieve a fourfold decrease in the amount of organic nitrile used, a reduction in the reaction time, and a decrease in the reaction temperature compared to the previously known method of Binor-S amidation.

**Keywords:** amidation, Ritter reaction, Binor-S, catalysis, nitriles.

DOI: 10.15643/swipс-2023-23

# Селенирование $\beta,\beta$ -дизамещенных 1-алкенилаланов с помощью органических диселенидов

А. М. Габдуллин, Р. Н. Кадикова\*, И. Р. Рамазанов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: kadikritan@gmail.com

Разработан регио- и стереоселективный метод селенирования длинноцепочечных О-содержащих 1-алкенил(диметил)аланов, полученных  $\text{Cr}_2\text{ZrCl}_2$ -катализируемой реакцией метилалюминирования длинноцепочечных ацетиленовых спиртов, с помощью органических диселенидов.

**Ключевые слова:** О-содержащие длинноцепочечные 1-алкенилселениды, ацетиленовые спирты, органические диселениды, метилалюминирование, функционализация.

Окисление молекул липидов является одним из наиболее важных факторов нарушения функции биомембран и причиной возникновения рака, нейродегенеративных и сосудисто-сердечных заболеваний. Поэтому поиск новых соединений, обладающих высокими антиоксидантными и низкими цитотоксическими свойствами, а также эффективных методов их синтеза становится важной задачей [1]. Органические соединения селена, вследствие низкой электроотрицательности атома селена, являются хорошими акцепторами активных форм кислорода. Главное отличие селена от серы заключается в способности первого выступать в качестве компонента глутатионпероксидазы (GPx) и участвовать в энзимных реакциях восстановления пероксидов, в том числе пероксида водорода. SeH-группа селеноцистеина, являющегося структурным звеном кофермента глутатионпероксидазы, способствует проявлению последним свойств ферментного антиоксиданта. Высокая антиоксидантная активность глутатионпероксидазы побудила исследователей к поиску селенсодержащих аналогов [2, 3]. В связи с этим, разработка эффективных методов получения новых селенсодержащих

соединений, а также исследование механизма антиоксидантной активности различных по своей структуре соединений селена имеет важное значение. В данной статье предлагается эффективный одnoreакторный метод превращения длинноцепочечных ацетиленовых спиртов в  $\omega$ -гидроксиалкилзамещенные винилселениды, который может лежать в основе дизайна новых типов селенсодержащих антиоксидантов. Несмотря на то, что в настоящее время существует много каталитических и некаталитических подходов к получению 1-алкенилселенидов [4], стереоселективный синтез *E*- и *Z*-изомеров до сих пор является актуальной проблемой. Методология, основанная на взаимодействии алкенильных производных металлов с электрофильными селеновыми реагентами, является привлекательным подходом для одnoreакторного и селективного конструирования селенсодержащих олефиновых производных. Ранее нами был разработан регио- и стереоселективный метод селенирования 1-алкенилаланов в мягких условиях и с помощью сильных электрофильных селенирующих агентов – органических диселенидов [5]. С целью разработки одnoreакторных методов превращения длинноцепочечных ацетиленовых спиртов в  $\omega$ -гидроксиалкилзамещенные винилселениды, в данной работе нами изучена реакция кросс-сочетания органических диселенидов с длинноцепочечными *O*-содержащими 1-алкенил(диметил)аланами, полученными реакцией метилалюминирования  $\omega$ -гидроксиалкинов по Негиши.

Нами установлено, что взаимодействие длинноцепочечных *O*-содержащих 1-алкенил(диметил)аланов **2**, полученных  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ -катализируемым метилалюминированием длинноцепочечных ацетиленовых спиртов **1** (тетрадец-13-ин-1-ол, гексадец-15-ин-1-ол) [6], с 2 эквивалентами диарилдиселенида при комнатной температуре в течение 18 часов приводит к селективному образованию после гидролиза  $\omega$ -гидроксизамещенных винилселенидов **3** (схема 1). Синтез исходных  $\omega$ -гидроксизамещенных терминальных ацетиленов **1** был осуществлен в четыре стадии по известным методикам [7–9].

Структура образующихся ненасыщенных селенсодержащих соединений **3** надежно установлена с помощью ЯМР спектроскопии. Ядерные эффекты Оверхаузера, которые наблюдаются в спектре NOESY между атомом водорода двойной связи и атомами водорода метиленовой группы при  $sp^2$ -гибридизованном атоме углерода, свидетельствуют о *E*-конфигурации двойной углерод-углеродной связи в соединении **3b**.

Таким образом, присоединение арилселенидной группы проходит с сохранением конфигурации двойной связи. Из проведенного исследования следует, что наличие электронно-акцепторного арильного заместителя при атоме селена в молекуле

диселенида не препятствует селенированию длинноцепочечных *O*-содержащих 1-алкенил(диметил)аланов. Ранее нами было показано, что 1,2-дибутилдиселан позволяет осуществить селективное селенирование  $\beta,\beta$ -дизамещенного 1-алкенилалана, полученного Zr-катализируемой реакцией метилалюминирования бут-3-ин-1-ола [5]. С учетом изложенного можно сделать вывод, что как диарил-, так и диалкилдиселениды [10] являются эффективными реагентами для функционализации *O*-содержащих 1-алкенил(диметил)аланов.

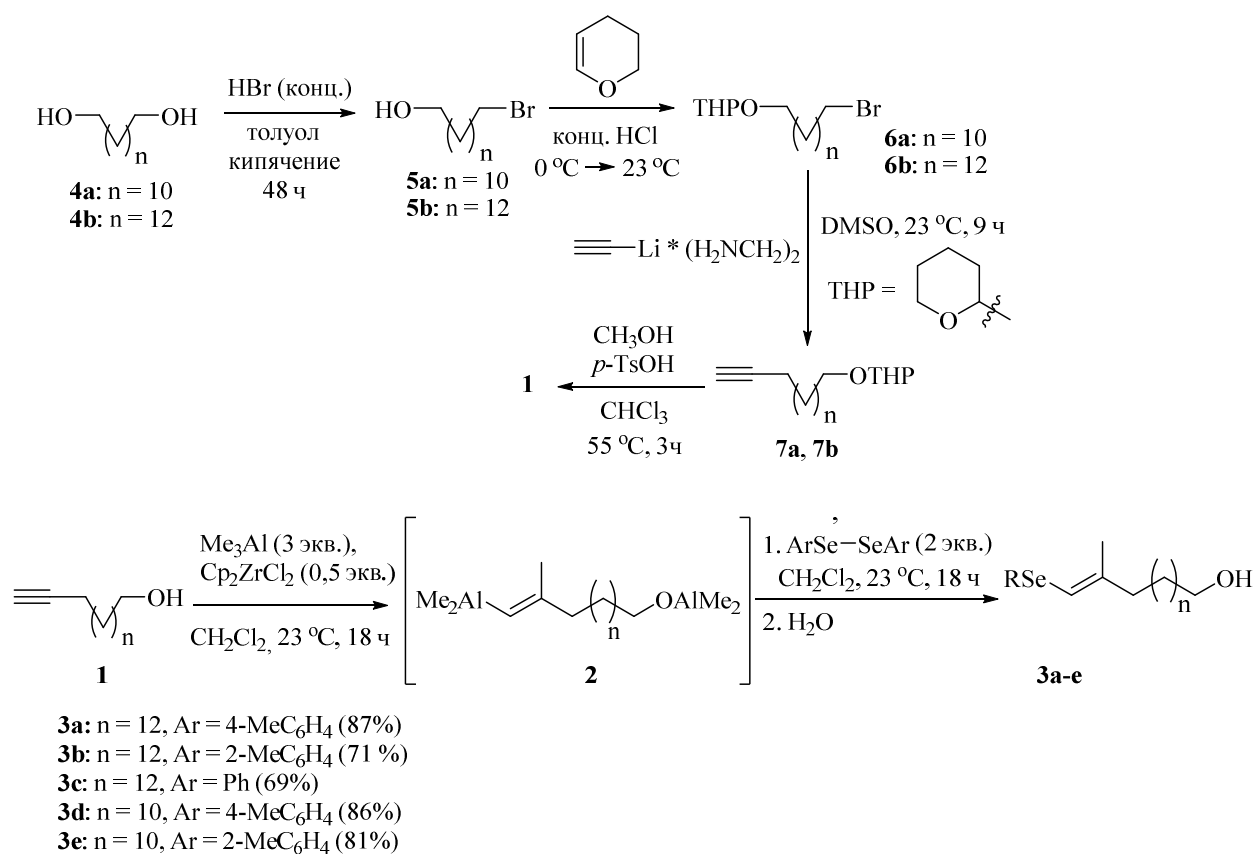


Схема 1. Реакция кросс-сочетания длинноцепочечных *O*-содержащих 1-алкенил(диметил)аланов с диарилдиселенидами.

Таким образом, нами разработан новый метод получения  $\omega$ -гидроксиалкилзамещенных винилселенидов на основе реакции Zr-катализируемого метилалюминирования  $\omega$ -гидроксиалкинов и последующего селенирования с помощью 2 эквивалентов диарилдиселенида. Полученные селенсодержащие ненасыщенные длинноцепочечные соединения планируется в дальнейшем испытать в качестве антиоксидантов. Необходимо подчеркнуть, что сведений о синтезе и испытании подобных соединений в качестве антиоксидантов в литературе не имеется.



*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076 и FMRS-2022-0075.*

## Литература

1. Finko A. V., Sokolov A. I., Vasilyeva L. A., Skvortsov D. A., Al-Khazraji A. S. H., Ofitserov E. N., Zyk N. V., Majouga A. G., Beloglazkina E. K. Synthesis of 4,4'-substituted 2,2'-[ethane-1,2-diylbis(selenediyl)]bis(1H-imidazol-5(4H)-ones) // Russ. Chem. Bull. 2021. V. 70. P. 457–462.
2. Mugesh G., Panda A., Singh H. B., Puneekar N. S., Butcher R. J. Glutathione Peroxidase-like Antioxidant Activity of Diaryl Diselenides: A Mechanistic Study // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. P. 839–850.
3. Mishra B., Barik A., Kunwar A., Kumbhare L. B., Priyadarsini K. I., Jain V. K. Correlating the GPx Activity of Selenocystine Derivatives with One-Electron Redox Reactions // Phosphorus Sulfur Silicon. 2008. V. 183. P. 1018–1025.
4. Beletskaya I. P., Ananikov V. P. Unusual Influence of the Structures of Transition Metal Complexes on Catalytic C-S and C-Se Bond Formation Under Homogeneous and Heterogeneous Conditions // Eur. J. Org. Chem. 2007(21). P. 3431–3444.
5. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Vyatkin A. V., Dzhemilev U. M. Zirconium-Catalyzed Alkyne Carbo- and Cycloaluminum Reactions in Stereoselective Preparation of 1-Alkenyl Selenides // Synthesis. 2017. V. 49. P. 4523–4534.
6. Van Horn D. E., Negishi E. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysts. 8. Controlled carbometalation. Reaction of acetylenes with organoalane-zirconocene dichloride complexes as a route to stereo- and regio-defined trisubstituted olefins // J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 2252–2254.
7. Chong J. M., Heuft M. A., Rabbat P. Solvent Effects on the Monobromination of  $\alpha,\omega$ -Diols: A Convenient Preparation of  $\omega$ -Bromoalkanols // J. Org. Chem. 2000. V. 65. P. 5837–5838.
8. Tietze L. F., Eicher Th. Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium. 2. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1991. S. 672.
9. Mohammad I., Mun J., Onorato A., Morton M. D., Saleh A. I., Smith M. B. The influence of distal substitution on the base-induced isomerization of long-chain terminal alkynes // Tetrahedron Lett. 2017. V. 58. P. 4162–4165.
10. Huang X., Zhu L.-S. Stereoselective synthesis of (E)-vinylic selenides via hydrozirconation of alk-1-yne // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. 1996. P. 767–768.

## Selenation of $\beta,\beta$ -disubstituted 1-alkenylalanes using organic diselenides

A. M. Gabdullin, R. N. Kadikova\*, I. R. Ramazanov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: kadikritan@gmail.com

A regio- and stereoselective method for selenization of long-chain O-containing 1-alkenyl(dimethyl)alanes obtained by the  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ -catalyzed methylalumination reaction of long-chain acetylenic alcohols using organic diselenides has been developed.

**Keywords:** O-containing long-chain 1-alkenylselenides, acetylenic alcohols, organic diselenides, methylalumination, functionalization.

DOI: 10.15643/swipс-2023-24

# Новый подход к получению хлорзамещенных ароматических соединений с помощью *трет*-BuOCl и железосодержащих катализаторов

А. Р. Байгузина, Л. И. Галлямова, И. Р. Рамазанов\*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: ilfir.ramazanov@gmail.com

Хлорпроизводные ароматических соединений широко используются в органической химии. Имеется значительная потребность в разработке эффективных процессов хлорирования ароматических соединений. Установлено, что бромид железа (II) является эффективным катализатором хлорирования ароматических соединений (алкиларенов, фенолов и их производных) с помощью *трет*-бутилгипохлорита. Перспективность разработанной нами новой методологии хлорирования ароматических соединений была продемонстрирована на примере синтеза действующего вещества противогрибковых препаратов «Нитрофунгин», «Нихлоргин».

**Ключевые слова:** ароматические соединения, *трет*-бутилгипохлорит, железосодержащие катализаторы, нитрофунгин, хлорирование.

Хлорпроизводные ароматических соединений широко применяются в органической химии в качестве промежуточных соединений для синтеза фармацевтических препаратов [1, 2]. Они также используются в составе антисептических и дезинфицирующих средств. Однако традиционные методы получения хлорпроизводных ароматических соединений путем хлорирования ароматических соединений сопровождаются выделением большого количества HCl и образованием трудноразделимых смесей региоизомеров [3]. В связи с этим существует потребность в разработке более эффективных и экологически безопасных методов хлорирования ароматических соединений [4–6].

В последнее время *трет*-бутилгипохлорит [7] привлекает значительное внимание как реагент для хлорирования ароматических соединений. Ранее мы проводили

хлорирование моно- и дифтортолуолов с использованием *трет*-BuOCl в присутствии каталитических количеств  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  [8]. В результате получали моно- и дифторбензилхлориды с хорошими выходами (24–65%) при мягких условиях (20 °С, 3 часа). В данной работе мы расширили область применения данной методологии хлорирования и изучили реакции различных ароматических соединений разного строения (толуол, этилбензол, анизол, фенол, дурол, 4-нитрофенол) с *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии железосодержащих катализаторов.

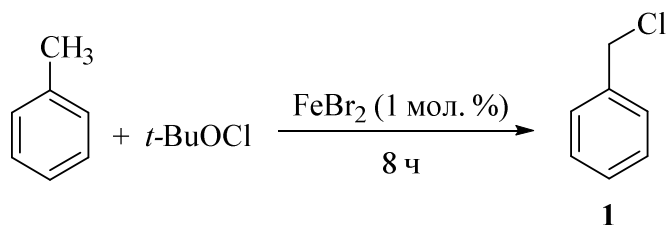
Предварительные эксперименты показали, что при температуре 40 °С реакция между толуолом и *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии 1 мол. %  $\text{FeBr}_2$  в хлористом метиле в течение 8 часов приводит к образованию бензилхлорида **1** с выходом 88% (или 98% согласно данным газовой хроматографии), как указано в таблице 1, пункт 1. Максимальный выход бензилхлорида достигается при проведении реакции в темноте. В присутствии света наблюдается окрашивание реакционной массы и снижение выхода продукта на 10–15%. При снижении температуры до 20 °С, конверсия толуола и выход бензилхлорида **1** значительно уменьшаются (табл. 1, пункт 2). Аналогично высокие выходы продукта наблюдаются при использовании хлороформа (табл. 1, пункт 3). В этиловом спирте реакция почти не протекает (табл. 1, пункт 4). При использовании воды в качестве растворителя реакция проходит по маршруту электрофильного замещения в ароматическом ядре, образуя смесь *пара*- и *орто*-хлортолуола в соотношении 2:1. В присутствии тетрагидрофурана реакция приводит к образованию сложной смеси хлорированных продуктов растворителя. Таким образом, наилучшие результаты достигаются при использовании хлороформа и хлористого метилена в качестве растворителей. Без катализатора  $\text{FeBr}_2$  реакция не происходит. Среди использованных железосодержащих катализаторов ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Fe}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ ,  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), бромид железа (II) обладает наибольшей каталитической активностью.

Аналогичным образом можно получить 1-(хлорэтил)бензол **2** путем реакции этилбензола с *трет*-бутилгипохлоритом в присутствии 1 мол. %  $\text{FeBr}_2$  в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре 20 °С в течение 5 часов. В результате этой реакции происходит селективное хлорирование алкильной группы и образуется 1-(хлорэтил)бензол **2** с выходом 75% (см. схему 1). Отметим, что данная реакция отличается от реакции с толуолом, где превращение происходит при комнатной температуре в течение 5 часов.

1,2,4,5-Тетраметилбензол (дурол) демонстрирует отличное от толуола и этилбензола поведение в реакции с *трет*-бутилгипохлоритом. Реакция 1,2,4,5-тетраметилбензола с 2.5 эквивалентами *трет*-бутилгипохлорита в присутствии 1 мол. %

FeBr<sub>2</sub> в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при температуре 20 °С за 1 час с количественным выходом дает 1,4-дихлордуrol **3** (схема 2).

Таблица 1. FeBr<sub>2</sub>-катализируемое хлорирование толуола с помощью *трет*-BuOCl



№	Температура, °С	Растворитель	Мольное соотношение [FeBr <sub>2</sub> ]:[толуол]:[ <i>трет</i> -BuOCl]	Выход <b>1</b> ,* %
1	40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:100:120	98
2	20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:100:120	28
3	40	CHCl <sub>3</sub>	1:100:120	89
4	40	EtOH	1:100:120	6

\* По данным газовой хроматографии.

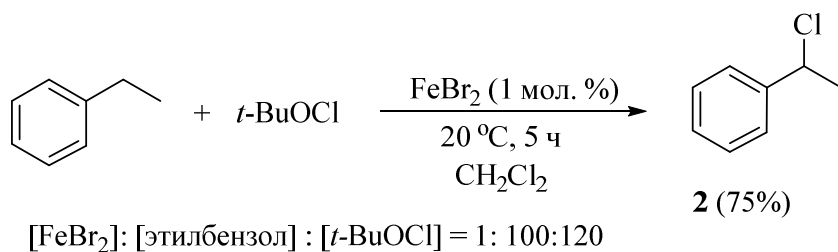


Схема 1.

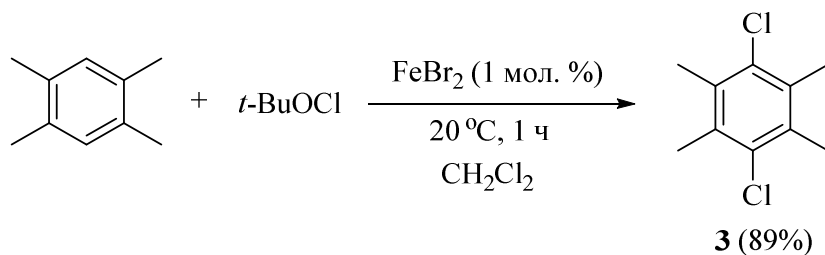


Схема 2.

Различное поведение толуола, этилбензола и дуrolа в реакции с *трет*-бутил-гипохлоритом обусловлено возможностью взаимодействия по разным механизмам – электрофильному замещению и свободно-радикальному механизму [3, 9]. В данном

случае, при хлорировании толуола и этилбензола в присутствии железа в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , реакция протекает по свободно-радикальному механизму. Известно, что кислоты Льюиса, такие как  $\text{ZrCl}_4$  и  $\text{AlCl}_3$ , способствуют бромированию толуола с помощью NBS или DBDMH по свободно-радикальному механизму с образованием бензилбромида [9, 10]. Однако, как уже упоминалось, при использовании железа в водной среде, хлорирование толуола происходит исключительно по механизму электрофильного замещения в ароматическом ядре. Это связано со стабилизацией ионных промежуточных соединений растворителем, что способствует образованию *para*- и *ortho*-хлортолуола. Использование цеолитов, которые также стабилизируют ионные промежуточные соединения, позволяет проводить мягкое хлорирование толуола с *tert*-бутилгипохлоритом (25 °С, 2 ч) с образованием смеси *para*- и *ortho*-хлортолуола (9:1) [3, 11]. В случае дурола, несмотря на использование  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в качестве растворителя, реакция протекает по ионному механизму, так как тетраметилзамещенный бензол является высококонуклеофильным соединением и легко хлорируется по ароматическому ядру. Бромирование дурола также преимущественно происходит по механизму электрофильного замещения, даже при ультрафиолетовом облучении [12].

Перспективность разработанной нами новой методики хлорирования ароматических соединений была продемонстрирована на примере синтеза действующего вещества противогрибковых препаратов «Нитрофунгин», «Нихлоргин» [13]. Реакция 4-нитрофенола с 1.2 эквивалентом *tert*-бутилгипохлорита в присутствии 1 мол. %  $\text{FeBr}_2$  в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре 20 °С за 1.5 часа давала 2-хлор-4-нитрофенол **4** с количественным выходом (схема 3).

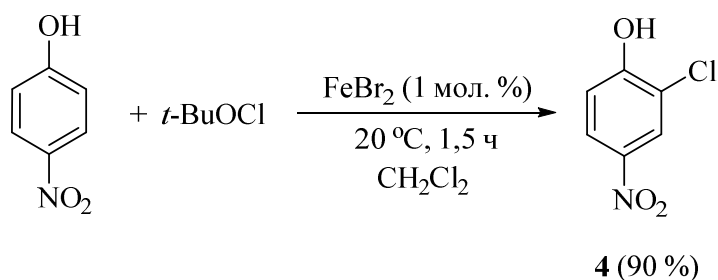


Схема 3.

Таким образом, нами было установлено, что бромид железа (II) является эффективным катализатором хлорирования ароматических соединений (алкиларенов, фенолов и их производных) с помощью *tert*-бутилгипохлорита.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки FMRS-2022-0076.*

*Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.*

## **Литература**

1. Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M. Aryl–Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction // Chem. Rev. 2002. Vol. 102. No. 5. Pp. 1359–1470.
2. Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis // Angew. Chem., Int. Ed. 2005. Vol. 44. No. 29. Pp. 4442–4489.
3. Smith K., Butters M., Paget W. E., Goubet D., Fromentin E., Nay B. Selective mono-chlorination of aromatic compounds // Green Chem. 1999. Vol. 1. No. 2. Pp. 83–90.
4. Paik A., Paul S., Bhowmik S., Das R., Naveen T., Rana S. Recent Advances in First-Row Transition-Metal-Mediated C–H Halogenation of (Hetero)arenes and Alkanes // Asian J. Org. Chem. 2022. Vol. 11. No. 5. Pp. e202200060.
5. Das R., Kapur M. Transition-Metal-Catalyzed Site-Selective C–H Halogenation Reactions // Asian J. Org. Chem. 2018. Vol. 7. No. 8. Pp. 1524–1541.
6. Liu X., Zhao X., Liang F., Ren B. t-BuONa-mediated direct C–H halogenation of electron-deficient (hetero)arenes // Org. Biomol. Chem. 2018. Vol. 16. No. 6. Pp. 886–890.
7. Хуснутдинов Р. И., Байгузина А. Р., Джемилев У. М. Органические и неорганические гипогалогениты в органическом синтезе. М.: Наука, 2016, 277 с.
8. Bayguzina A. R., Gallyamova L. I., Khalilov L. M., Khusnutdinov R. I. Synthesis of mono- and difluorobenzyl chlorides by chlorination of mono- and difluorotoluenes with CCl<sub>4</sub> and t-BuOCl induced by iron-containing catalysts // J. Fluorine Chem. 2019. Vol. 226. Pp. 109346.
9. Shibatomi K., Zhang Y., Yamamoto H. Lewis Acid Catalyzed Benzylic Bromination // Chem.-Asian J. 2008. Vol. 3. No. 8–9. Pp. 1581–1584.
10. Zhang Y., Shibatomi K., Yamamoto H. Lewis Acid Catalyzed Highly Selective Halogenation of Aromatic Compounds // Synlett. 2005. No. 18. Pp. 2837–2842.
11. Smith K., Butters M., Nay B. Highly para-Selective Mono-Chlorination of Aromatic Compounds Under Mild Conditions by t-Butyl Hypochlorite in the Presence of Zeolites // Synthesis. 1985. No. 12. 1157–1158.
12. Shaw H., Perlmutter H. D., Gu C., Arco S. D., Quibuyen T. O. Free-Radical Bromination of Selected Organic Compounds in Water // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. No. 2. Pp. 236–237.
13. Машковский М. Д. Лекарственные средства, 14-е изд. М.: Новая волна, 2002. Т. 2. С. 265.

# A new approach to the production of chlorine-substituted aromatic compounds using *tert*-BuOCl and iron-containing catalysts

A. R. Bayguzina, L. I. Gallyamova, I. R. Ramazanov\*

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: [ilfir.ramazanov@gmail.com](mailto:ilfir.ramazanov@gmail.com)

Chlorine derivatives of aromatic compounds are widely used in organic chemistry. There is a significant need to develop efficient processes for the chlorination of aromatic compounds. It has been established that iron(II) bromide is an effective catalyst for the chlorination of aromatic compounds (alkylarenes, phenols and their derivatives) using *tert*-butyl hypochlorite. The promise of the new methodology we developed for the chlorination of aromatic compounds was demonstrated by the example of the synthesis of the active substance of the antifungal drugs “Nitrofungin” and “Nichlorgin”.

**Keywords:** aromatic compounds, *tert*-butyl hypochlorite, iron-containing catalysts, nitrofungin, chlorination.



DOI: 10.15643/swipc-2023-25

## Гиалуронат цинка: получение, стабильность, биodeградируемость *in vitro* под действием гиалуронидазы

И. Ю. Понеделькина\*, Э. А. Хайбрахманова, С. В. Козырев,  
Л. Ю. Рахимова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: [ponedelkina@rambler.ru](mailto:ponedelkina@rambler.ru)

Цинковая соль гиалуроновой кислоты (гиалуронат цинка ГК-Zn) обладает антибактериальными, противовирусными и репаративно-регенеративными свойствами и применяется в офтальмологии и дерматологии (препарат Куриозин). Вследствие недостатков существующего способа получения для производства Куриозина субстанция ГК-Zn обычно содержит примеси  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и избыток ионов  $\text{Zn}^{2+}$ . Образцы цинковой соли гиалуроновой кислоты (гиалуроната цинка ГК-Zn) были нами получены методом с применением катионита (в водной среде) и обычной обменной реакцией в водно-спиртовом растворе. С точки зрения содержания  $\text{Zn}^{2+}$  и примесей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и др. наиболее эффективным и экономичным являлся метод получения соли в водно-спиртовой смеси. Экспериментами по ускоренному старению при 50 °C было установлено, что водные растворы композиций, содержащих 0.2% ГК-Zn, были стабильны в течение трех месяцев (соответствующих 2 годам хранения). Показано, что биodeградируемость 0.2% раствора ГК-Zn *in vitro* под действием тестикулярной гиалуронидазы (3 у.е./мл) практически не отличалась от биodeградируемости природного гиалуроната натрия.

**Ключевые слова:** гиалуроновая кислота, гиалуронат цинка, ускоренное старение, биodeградируемость *in vitro*, тестикулярная гиалуронидаза.

Гиалуроновая кислота (ГК) из класса гликозамингликанов является природным гетерополисахаридом и играет важную роль во внеклеточном матриксе организма. Биосовместимость, неиммуногенность, отличные увлажняющие и репаративно-регенеративные свойства являются главными качествами, востребованными в различных отраслях медицины, косметики и нутрицевтики. Цинковая соль гиалуроновой кислоты

представляет большой интерес для биомедицинского применения, поскольку традиционные увлажняющие, противовоспалительные, барьерообразующие свойства ГК в цинковой соли дополняются эффектами активации метаболизма, усиления топического иммунитета и прямым антисептическим действием цинка. Кроме того, ГК-Zn способен оказывать ингибирующее действие на рост синовиоцитов и активность фермента металлопротеиназы-9 (ММП-9; является маркером многих дегенеративных заболеваний соединительной ткани животных и человека). Препараты, содержащие ГК-Zn, применяются для устранения синдрома сухого глаза (Ophylosa®), лечения всех форм акне и юношеских угрей (Куриозин, Curiosin®), трофических язв, труднозаживающих ран (Hyaluricht®, Hialuricht®) [2]. Также на основе ГК-Zn разрабатываются препараты для лечения язвенной болезни [3], артритов [4], для профилактики и лечения заболеваний носовой полости.

Представленные в литературе способы получения ГК-Zn основаны на реакции ионного обмена между гиалуронатом натрия (ГК-Na) и различными солями цинка в водных или водно-этанольных растворах [5–7]. Известно, что ГК проявляет высокое сродство к ионам  $\text{Na}^+$  ( $\text{K}^+$ ), поэтому возможен неполный обмен  $\text{Na}^+$  на  $\text{Zn}^{2+}$ , т.е. сниженное содержание цинка в продуктах. К тому же в этих источниках отсутствует информация по поводу очистки и остаточного содержания примесей, что важно для соединений, предназначенных для медицинского применения, поскольку некоторые примеси способны вызывать раздражение и побочные реакции.

Для получения субстанции ГК-Zn с минимальным содержанием примесей нами была разработана собственная методика, в соответствии с которой ГК-Na сначала переводят в  $\text{H}^+$ -форму (ГК-Н) с помощью катионита КУ-2-8, после чего ГК-Н нейтрализуют гидроксидом цинка в водной среде. Нами также были воспроизведены известные в литературе методики получения ГК-Zn, при этом особое внимание уделялось тщательной очистке целевого продукта, которая достигалась спиртовым осаждением с последующей очисткой этанолом. Все полученные образцы ГК-Zn были проанализированы на содержание  $\text{Zn}^{2+}$  (теоретическое значение 7.98%), а также на наличие примесей  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  (табл. 1).

В работе использовали два образца ГК-Na с различной молекулярной массой: 43 кДа (ГК-Na<sub>нм</sub>, Leko Style, Санкт-Петербург) и 1.2 МДа (ГК-Na<sub>вм</sub>, Contipro, Чехия). В целом содержание  $\text{Zn}^{2+}$  в низкомолекулярных образцах **5** и **6** было близко к теоретическому (7.5–8.0%, табл. 1), что указывало на исчерпывающее замещение ионов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  в ГК-Na/ГК-Н на ионы  $\text{Zn}^{2+}$ . Для полученных в тех же условиях высокомолекулярных

образцов **1** и **2** содержание цинка было ниже (5.5–7.9%), что можно объяснить высокой вязкостью водных растворов высокомолекулярных образцов и, вследствие этого, недостаточной доступностью карбоксилатных групп ГК в обменных реакциях ионов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  на ионы  $\text{Zn}^{2+}$ . По этой же причине содержание примесей в высокомолекулярных образцах было выше, чем в низкомолекулярных. При использовании разбавленных растворов высокомолекулярной ГК можно ожидать увеличения содержания  $\text{Zn}^{2+}$  в ГК-Zn и лучшей степени очистки.

Предложенная нами методика оказалась наиболее трудоемкой, поскольку в ней используется дополнительная стадия получения кислой формы ГК-Н и необходимо регенерировать катионит после каждого цикла. При этом высокое содержание цинка и чистота продукта достигались только в случае низкомолекулярного продукта **5**, в высокомолекулярном образце **1** было найдено до 6.72% цинка, также не удалось избавиться от ионов  $\text{Na}^+$  (табл. 1).

Все образцы, полученные с использованием  $\text{ZnCl}_2$  (образцы **2**, **3** и **6**, табл. 1), содержали от 1.17 до 2.38%  $\text{Cl}^-$ , что, вероятно, связано с неполным замещением  $\text{Na}^+$  на  $\text{Zn}^{2+}$  и соосаждением  $\text{ZnCl}_2$  в процессе выделения. При использовании ацетата цинка (образец **4**) соосаждения  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , по-видимому, не происходило, о чем свидетельствовало отсутствие в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре характеристического для  $\text{CH}_3\text{COO}$ -группы сигнала с  $\delta$  1.83 м.д. Данный способ представляется наиболее перспективным с точки зрения промышленного получения цинковой соли ГК как наименее затратный и позволяющий получить достаточно чистый продукт с высоким содержанием цинка.

Для сравнения в таблице приведены аналитические данные для коммерческого образца ГК-Zn (Bloomage, Китай) (№7, табл. 1). Данная соль, по-видимому, была получена обменной реакцией ГК-Na с  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$ , о чем свидетельствовал интенсивный сигнал  $\text{CH}_3\text{COO}$ -группы при  $\delta$  1.83 м.д. в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР. Из отношения интегральных интенсивностей сигналов при  $\delta$  1.83 м.д. и 2.01 м.д. ( $\text{CH}_3\text{CONH}$ -группа в ГК) было найдено содержание  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn}$  в образце **7**, которое составило 5.72% масс. Таким образом, на долю ацетата цинка приходится 2.04% масс. от общего количества  $\text{Zn}^{2+}$ , т.е. в ГК-Zn 4.96% масс. цинка, что намного ниже теоретического содержания и значения, заявленного в спецификации.

### Ускоренное старение водных растворов ГК-Zn

Результаты эксперимента по ускоренному старению являются важной характеристикой продукции медицинского и косметического назначения, поскольку позволяют оценить стабильность состава и свойств на протяжении срока годности продукта.

Таблица 1. Характеристика образцов ГК-Zn

№	Образец ГК- Na / ГК-Zn	Условия получения	Аналитические данные			
			Zn, % масс. <sup>a,b</sup>	Cl, % масс. <sup>b,c</sup>	Na, % масс. <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> , % масс. <sup>d</sup>
1	ГК-Na <sub>BM</sub>	1) получение ГК-Н с помощью катионита 2) реакция с Zn(OH) <sub>2</sub>	6.72 <sup>a</sup> 5.5 <sup>b</sup>	-	1.46	
2	ГК-Na <sub>BM</sub>	Реакция ГК-Na с ZnCl <sub>2</sub> в водной среде [5]	7.9 <sup>a</sup> 6.43 <sup>b</sup>	2.38 <sup>b</sup> 1.34 <sup>c</sup>	0.11	
3	ГК-Na <sub>BM</sub>	Реакция ГК-Na с ZnCl <sub>2</sub> в водно-спиртовой среде [6]	6.8–7.1 <sup>a</sup>	1.94 <sup>c</sup>		
4	ГК-Na <sub>BM</sub>	Реакция с (CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Zn в воде [7]	7.4 <sup>a</sup>		-	Сигнал CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup> группы отсутствует
5	ГК-Na <sub>HM</sub>	1) получение ГК-Н с помощью катионита 2) реакция с Zn(OH) <sub>2</sub>	7.9–8.0 <sup>a</sup>		0	
6	ГК-Na <sub>HM</sub>	ZnCl <sub>2</sub> в водной среде [5]	7.5–7.8 <sup>a</sup>	1.17 <sup>c</sup>	-	
7	ГК-Zn	Данные отсутствуют	4.96 <sup>e</sup> 5.86 <sup>b</sup>	1.79 <sup>b</sup> 0.02 <sup>c</sup>	0.18	5.72

<sup>a</sup> комплексонометрическое титрование с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА);

<sup>b</sup> метод атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС);

<sup>c</sup> меркуриметрическое титрование;

<sup>d</sup> <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопия, из интенсивности сигнала CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> группы при δ 1.83 м.д.;

<sup>e</sup> содержание Zn, найденное титрованием с ЭДТА составило 7.6% масс., из него вычли содержание Zn, соответствующее ацетату цинка, 2.04% масс. (найдено методом <sup>1</sup>H ЯМР).

Такие субстраты, как ГК, в водных растворах могут быстро деградировать при механическом воздействии, под влиянием ферментов микроорганизмов и грибковой флоры. Кроме того, вследствие высокого сродства ГК к ионам Na<sup>+</sup> (K<sup>+</sup>) при контакте с ними возможно превращение соли ГК-Zn в соответствующую соль ГК-Na (K). Поэтому нами были проведены эксперименты по ускоренному старению приготовленных

композиций на основе ГК-Zn. Стабильность водных растворов ГК-Zn с добавками буферных соединений оценивали в зависимости от времени экспозиции в термостате при 50 °С по вязкости и pH, результаты приведены в таблице 2.

Результаты экспериментов показали, что ГК-Zn является достаточно стабильным соединением, вязкость 0.2% раствора ГК-Zn без добавок через 36 суток уменьшилась в 1.27 раз по сравнению со свежеприготовленным раствором. Добавление полиолов к раствору ГК-Zn оказывало стабилизирующее действие на вязкость: для раствора с сорбитолом вязкость уменьшилась в 1.08 раз, с пропиленгликолем – в 1.05 раз, с пентиленгликолем – в 1.02 раза. Через следующие 36 суток композиция с пентиленгликолем также показала приемлемый результат: по сравнению со свежеприготовленным раствором вязкость снизилась всего в 1.09 раза (табл. 2).

Таблица 2. Результаты ускоренного старения 0.2% водных растворов ГК-Zn в композиции с различными полиолами (осмолярность 310, 50 °С)

Образец	pH <sup>0</sup>	$\eta_{rel}^0$	12 суток		24 суток		36 суток		47 суток		58 суток		72 суток	
			pH	$\eta_{rel}$	pH	$\eta_{rel}$	pH	$\eta_{rel}$	pH	$\eta_{rel}$	pH	$\eta_{rel}$	pH	$\eta_{rel}$
ГК-Zn	6.4	1.6253	6.5	1.5100	6.20	1.3986	6.43	1.2823						
ГК-Zn/сорбитол	6.4	1.6196	6.45	1.5653	6.15	1.5133	6.42	1.5055						
ГК-Zn/пропиленгликоль	6.35	1.6307	6.5	1.5659	6.17	1.5613	6.55	1.5468	6.5	1.495	6.5	1.4364	6.33	1.4269
ГК-Zn/пентиленгликоль	6.62	1.4691	6.15	1.4667	6.2	1.4509	6.2	1.4348	6.25	1.4175	6.3	1.3825	6.3	1.3550

В работе использовали сорбитол пищевой, 1,2-пропиленгликоль, пентиленгликоль (косметический).

### Исследование биodeградируемости *in vitro* ГК-Zn под действием гиалуронидазы

Биodeградируемость ГК-Zn под действием гиалуронидазы определяли относительно исходной ГК-На по изменению относительной вязкости растворов ГК-Zn и ГК-На до и после инкубации с ферментом. Вязкость растворов после инкубации относили к вязкости исходных растворов и сравнивали полученные значения. Использовали

концентрацию гиалуронидазы 3 у.е./мл, близкую к концентрации фермента в сыворотке крови, образцы инкубировали при 37°C в течение 10 мин, после инкубации к раствору образца добавляли раствор NaCl и измеряли вязкость  $\eta_{rel}$ . Из таблицы 3 видно, что замена в ГК иона  $Na^+$  на  $Zn^{2+}$  значительного влияния на устойчивость ГК-Zn к гиалуронидазе не оказывала.

Таблица 3. Биodeградируемость образцов 0.2% растворов ГК-Na и ГК-Zn под действием тестикулярной гиалуронидазы (3 у.е./мл, 37 °C, 10 мин)

Образец	$\eta_{rel}^0$ (концентрация 0.133%)	$\eta_{rel}$ после ин- кубации	$\eta_{rel}$ после ин- кубации / $\eta_{rel}^0$	% ингибирования, расчи- танный относительно ГК-Na
ГК-Na	2.12	1.11	0.524	
ГК-Zn	2.03	1.09	0.537	2.5

Таким образом, выполнен сравнительный анализ методов получения ГК-Zn. Полученные различными методами образцы охарактеризованы содержанием  $Zn^{2+}$  и примесей. Экспериментами по ускоренному старению при 50 °C было установлено, что водные растворы композиций, содержащих 0.2% ГК-Zn, были стабильны в течение трех месяцев (соответствующих 2 годам хранения). Биodeградируемость 0.2% раствора ГК-Zn *in vitro* под действием тестикулярной гиалуронидазы (3 у.е./мл) практически не отличалась от биodeградируемости природной ГК-Na.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема FMRS-2022-0081 «Дизайн гибридных материалов и целевых препаратов для медицины и сельского хозяйства, структура и механизмы реакций»).*

## Литература

1. Hintze V., Schnabelrauch M. and Rother S. Chemical Modification of Hyaluronan and Their Biomedical Applications. / *Frontiers in Chemistry*. 2022. 10:830671.
2. Sredkova M., Gospodinova D., Yordanova I. In vitro assesment of 0.2% zinc-hyaluronate activity against microorganisms isolated from patients with difficult healing leg ulcers. / *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2006. Vol. 20. Pp. 109–114.
3. Patent EP1017403B1. Use of zinc hyaluronate against peptic ulcer. / Szporny L., Illes J. et al. 1997.
4. Saito S., Maekawa K., Kotake S. Inhibitory effects of zinc hyaluronate on synoviocyte growth and matrix metalloproteinase-9 activity / *Journal of Inflammatory Research*. 2009. Vol. 2. Pp. 45–57.

5. Patent US 5554598A. Method of treating crural or decubitus ulcer with zinc hyaluronic acid complex / Burger K., Takachi N. G. et al. 1996.
6. Patent EP 2559708A1. Process for producing hyaluronic acid metal salt, process for producing cosmetic containing hyaluronic acid metal salt, and zinc hyaluronate and process for producing same / Ohno A., Fujikawa S. et al. 2018.
7. Patent CN100355790C. Method for preparing transparent zinc hyaluronic acid / 郭学平, 凌沛学. 2007.

---

## Zinc hyaluronate: preparation, stability, biodegradability *in vitro* under the action of hyaluronidase

I. Yu. Ponedelkina\*, E. A. Khaybrakhmanova, S. V. Kozyrev,  
L. Yu. Rakhimova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: ponedelkina@rambler.ru

The zinc salt of hyaluronic acid (zinc hyaluronate HA-Zn) has antibacterial, antiviral and reparative properties and is used in ophthalmology and dermatology (“Curiosin”, Richter Gedeon Ltd., Hungary). Due to the shortcomings of the existing method for the Curiosin production, the HA-Zn substance usually contains Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> impurities and an excess of Zn<sup>2+</sup> ions. We obtained HA-Zn samples using a method with a cation exchanger (in an aqueous medium) and a conventional exchange reaction in an aqueous-alcohol solution. From the point of view of the content of Zn<sup>2+</sup> and impurities Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, etc., the most effective and economical method was the obtaining salt in a water-alcohol mixture. Experiments on accelerated aging at 50°C showed that aqueous solutions of compositions containing 0.2% HA-Zn were stable for three months (corresponding to 2 years of storage). It was shown that the biodegradability of HA-Zn *in vitro* (0.2% solution) by testicular hyaluronidase was practically no different from the biodegradability of natural sodium hyaluronate.

**Keywords:** hyaluronic acid, zinc hyaluronate, accelerated aging, *in vitro* biodegradability, testicular hyaluronidase.

DOI: 10.15643/swipс-2023-26

# Теоретическая оценка фунгицидной активности 3-алкил-1-фенилфосфолан халькогенидов

Д. Н. Исламов, Р. Р. Нурисламова, Т. В. Тюмкина\*,  
А. Л. Махаматханова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: ttvnmr@gmail.com

Проведен докинг ряда 3-октил-1-фенил-фосфолан халькогенидов в активный сайт цитохрома P450 (*Aspergillius fumigatus*), который является установленной мишенью для известного фунгицида пропиконазола. Полученные результаты позволили прогнозировать высокую потенциальную фунгицидную активность класса 3-алкилфосфолан халькогенидов.

**Ключевые слова:** 3-алкил-1-фенилфосфолан-1-сульфиды, 3-алкил-1-фенилфосфолан-1-оксиды, докинг, фунгицидная активность.

В настоящее время фосфорорганические пестициды широко применяются в сельском хозяйстве, вытесняя стойкие и опасные для окружающей среды хлорорганические соединения. Их важнейшими преимуществами является высокая инсектицидная активность, широкий диапазон персистентности соединений, разложение которых в большинстве случаев происходит с образованием практически нетоксичных соединений, относительно быстрое протекание метаболизма в организме позвоночных и сравнительно небольшая хроническая токсичность, наличие препаратов системного действия и т.д. Фунгицидов на основе ФОС, тем не менее, известно ограниченное количество. Так, известный фунгицид фосэтил алюминия (“Афуган”, “Превикур Энерджи” и др.) обладает высокой системной активностью против мучнистой росы, снежной плесени, корневых гнилей, хотя и считается малоэффективным в отношении фитофтороза [1]. Некоторые пестициды класса тиофосфатов, например, фенитроцион (O,O-диметил-O-(3-метил-4-нитрофенил)тиофосфат) и фозалон (O,O-диэтил-(S-2,3-дигидро-6-хлор-2-оксобензоксазол-3-илметил)-дитиофосфат) рекомендованы для защиты зерновых и citrusовых культур, поскольку их применение в качестве инсектицидов



ограничено вследствие высокой токсичности препаратов на их основе с выраженными кумулятивными свойствами, т.к. они не действуют непосредственно на фитопатоген, а либо усиливают защитные реакции растения, либо впитываются корневой системой, придавая соку растений токсичность для вредителей [2]. В связи с этим, актуальным является поиск новых фунгицидов на основе фосфорорганических соединений (ФОС), которые бы действовали непосредственно на мицелии наиболее распространенных грибов, например *Aspergillus fumigatus*.

Перспективными с точки зрения практического применения и фунгицидных свойств могут являться 3-алкиламещенные фосфолан оксиды и фосфолан сульфиды (рис. 1), поскольку относятся к устойчивым к окислению производным пятивалентного фосфора, в структуре которых присутствует группа (Ph)P=X (X=O,S), аналогично структурным фрагментам известных фунгицидов. В ИНК УФИЦ РАН разработан удобный для практического применения метод синтеза 3-алкил-1-фенилфосфолан халькогенидов, позволяющий в мягких условиях с высокими выходами получать целевые продукты [3].

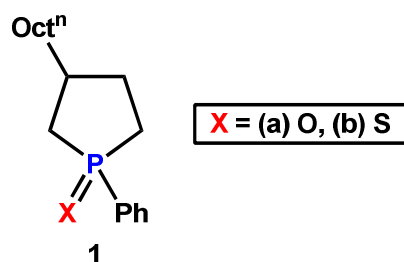


Рис. 1. Объекты исследования – 3-октил-1фенилфосфолан-1-оксид (**1a**) и 3-октил-1фенилфосфолан-1-сульфид(**1b**).

С целью изучения фунгицидной активности новых циклических ФОС была проведена теоретическая оценка параметров ингибирования в результате докинга изучаемых фосфолан халькогенидов и, для сравнения, пропиконазола (известный триазольный фунгицид) с экспериментально установленными протеинами мишенями грибов *Aspergillus fumigatus*. Фунгицид действует как ингибитор стеролов грибов, отвечающих за их мембранную структуру, что в результате приводит к снижению их жизнеспособности.

Для докинга использовался программный пакет AutoDock 4 [4]. Дополнительный анализ и визуализация результатов докинга проводились с применением программного обеспечения Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 [5].

Кристаллографическая структура комплекса CYP51B/вориконазол была получена из банка данных белков (идентификаторы PDB: 4UYM) [6], а затем оптимизирована посредством удаления молекул воды. Рецепторная сетка, как правило, располагалась вокруг активного сайта сокристаллизованных лигандов. Цитохромы являются установленными мишенями для пропиконазола [7], поэтому в качестве мишени для докинга выбран цитохром P450 (CYP51B, PDBID: 4UYM). Для оптимизации структур фосфолан оксида и фосфолан сульфида использован квантовохимический DFT метод PBE/3 $\zeta$  в программе Природа 6.0 [8].

Вследствие наличия двух асимметрических центров при атоме Р-1 и С-3 соединения **1a** и **1b** существуют в виде диастереомеров, поэтому, с учетом возможных конформационных состояний, мы оптимизировали различные стереоизомерные формы (рис. 2.) Результаты расчетов относительных термодинамических параметров стереоизомеров представлены в таблице 1. Показано, что для фосфоланового цикла преимущественно реализуется конформация “twist” с экваториальным расположением заместителя в третьем положении, аналогично алюмоланам [9].

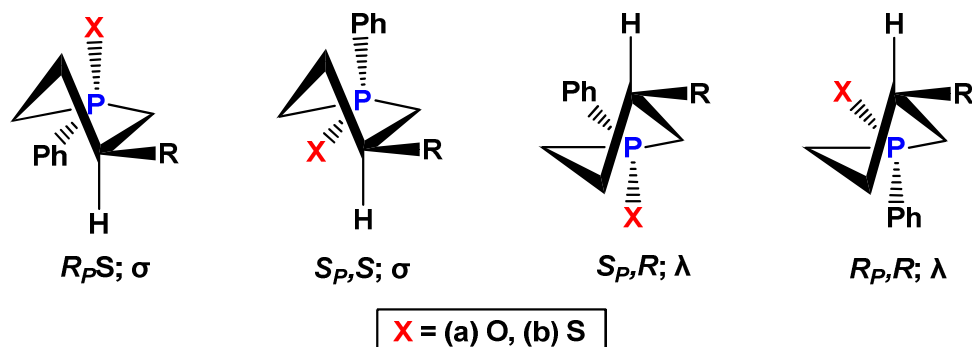


Рис. 2. Диастереомеры 3-октил-1-фенилфосфолан халькогенидов.

Диастереомеры **RR-λ** и **SS-σ** оказались наиболее энергетически выгодными (табл. 1), поэтому были выбраны нами в качестве лигандов для проведения докинга. Одновременно были рассчитаны термодинамические параметры диастереомеров пропиконазола, при этом наиболее выгодным является стереомер **SR** (табл. 1).

Наряду с фосфолан халькогенидами для сравнения был проведен докинг всех четырех оптических изомеров фунгицида и сокристаллизованного лиганда вориконазола в активный сайт CYP51B белка.

Таблица 1. Относительные значения термодинамических параметров ([S] = кал/(моль·К); [H] = [G] = ккал/моль) стереоизомеров пропиконазола, фосфолан оксидов **1a,b** в стандартных условиях

Соединение	Диастереомер	$\Delta H$	$\Delta G$	$\Delta S$
Пропиконазол	<b>RR</b>	1.6	1.1	8.7
	<b>RS</b>	1.4	3.4	0.0
	<b>SR</b>	0.0	0.0	6.9
	<b>SS</b>	1.3	1.7	5.5
<b>1a</b>	<b>RR-<math>\lambda</math></b>	0.0	0.0	1.7
	<b>RS-<math>\sigma</math></b>	0.0	0.2	1.0
	<b>SR-<math>\lambda</math></b>	0.0	0.3	0.6
	<b>SS-<math>\sigma</math></b>	0.0	0.1	1.3
<b>1b</b>	<b>RR-<math>\lambda</math></b>	0.0	0.0	1.0
	<b>RS-<math>\sigma</math></b>	0.0	0.3	0.1
	<b>SR-<math>\lambda</math></b>	0.0	0.3	0.0
	<b>SS-<math>\sigma</math></b>	0.0	0.1	0.7

Таблица 2. Конформация с наименьшей энергией для пропиконазола, фосфолан оксидов **1a,b**, а также сокристаллизованного лиганда вориконазола

Протеин	Лиганд	FBE, ккал моль <sup>-1</sup>	FIE, ккал моль <sup>-1</sup>	Ki
CYP51B	Пропиконазол <b>RR</b>	-9.21	-10.70	176.42 нМ
	Пропиконазол <b>RS</b>	-9.23	-10.73	170.43 нМ
	Пропиконазол <b>SR</b>	-9.38	-10.88	132.17 нМ
	Пропиконазол <b>SS</b>	-9.30	-10.79	153.09 нМ
	<b>1a RR-<math>\lambda</math></b>	-12.16	-13.06	1.21 нМ
	<b>1a SS-<math>\sigma</math></b>	-12.20	-13.09	1.14 нМ
	<b>1b RR-<math>\lambda</math></b>	-11.03	-13.12	8.20 нМ
	<b>1b SS-<math>\sigma</math></b>	-10.87	-12.96	10.74 нМ
	Вориконазол	-8.29	-10.08	832.06 нМ

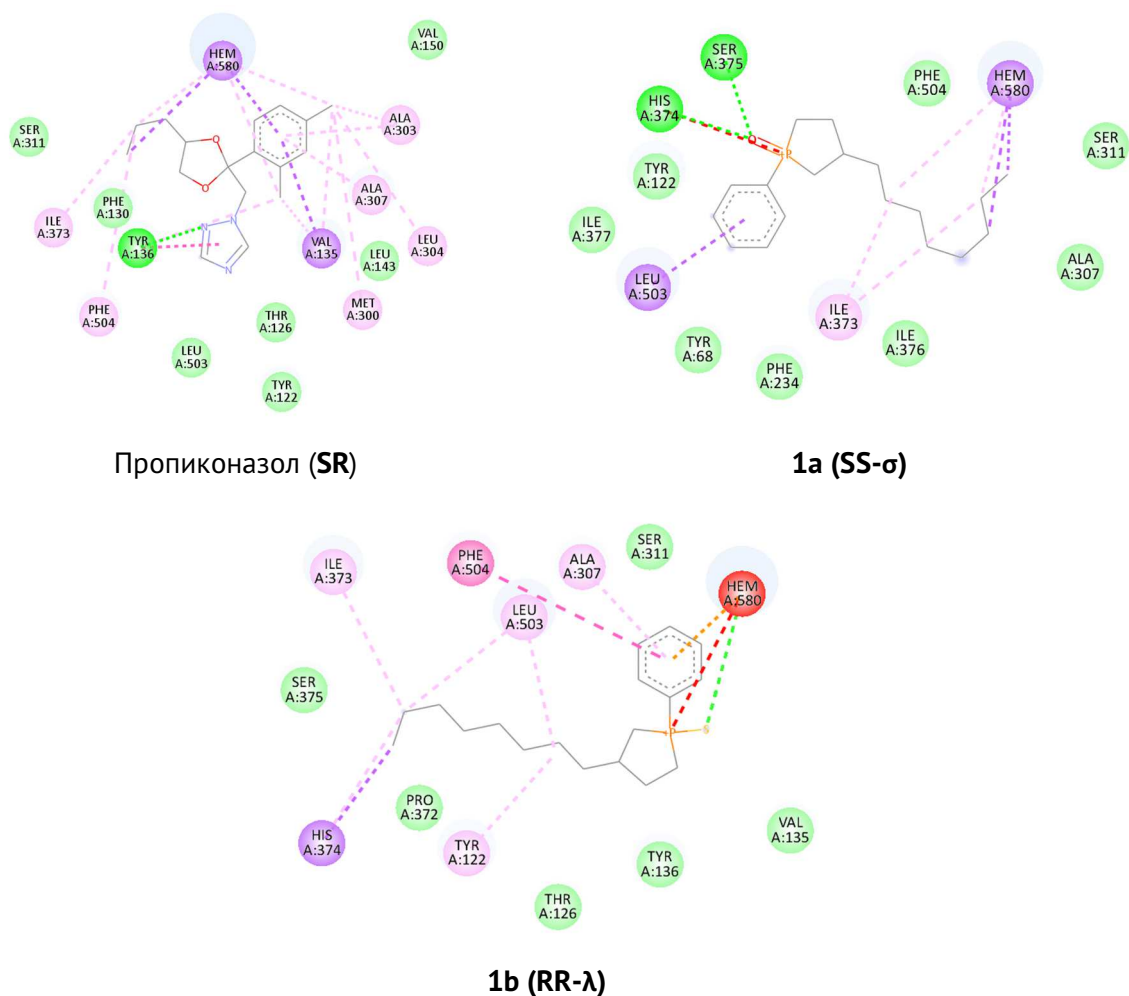


Рис. 3. Взаимодействие пропиконазола (**SR**), фосфолан оксидов **1a** (**SS-σ**) и **1b** (**RR-λ**) с активным сайтом протеина CYP51B. Гидрофобные взаимодействия окрашены в светло-розовый цвет, водородные связи окрашены в зеленый цвет, π-σ взаимодействия окрашены в фиолетовый цвет, Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия окрашены в мятно-зеленый цвет, неблагоприятные взаимодействия положительно заряженных центров окрашены в красный цвет, π-π взаимодействия окрашены в розовый цвет, π-катион взаимодействия окрашены в оранжевый цвет.

Как следует из *табл. 2*, константы ингибирования  $K_i$  пропиконазола, вориконазола и соединений **1a** и **1b** для белка мишени CYP51B одного порядка. Более того, как показал сравнительный анализ величин констант связывания и констант ингибирования, оценочная ингибирующая активность как фосфолан оксида **1a**, так и фосфолан сульфида **1b** даже выше по сравнению с пропиконазолом. Теоретические расчеты показали заметное влияние стереохимии на параметры  $K_i$ , FBE, например,  $\Delta K_i(SS-RR) = 2.54$  нМ для **1b**, а для модельного фунгицида различие 44.25 нМ, что свидетельствует об относительно большей активности одного из стереоизомеров. Так, относительно большую активность должен проявлять **SS** стереоизомер для фосфолан оксида **1a** и

**RR** стереоизомер в случае соединения **1b**. Для детального понимания природы взаимодействий молекула–протеин и влияния гетероатома (O, S) при атоме фосфора на параметры связывания с рецепторами мишени, мы визуализировали некоторые результаты докинга (рис. 3).

Рисунок 3 демонстрирует наличие Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий с  $P=X$  в оксиде и сульфиде. Фенильный заместитель за счет  $\pi$ - $\sigma$  взаимодействий ожидаемо участвует в связывании с рецепторами белка. Алкильный фрагмент участвует во множественных гидрофобных взаимодействиях, что, по-видимому, должно приводить к увеличению активности в ряду гомологов с увеличением длины цепи. Следует отметить наличие неблагоприятных взаимодействий положительно заряженных центров (красный цвет), наблюдающихся в фосфолан сульфиде.

Таким образом, выявлена фунгицидная активность 3-октил-1-фенилфосфолан халькогенидов, потенциально превосходящая таковую известного фунгицида пропиконазола. В результате молекулярного докинга с участием протеина CYP51B (*Aspergillus fumigatus*) показано, что функциональные группы  $P(O)Ph$  и  $P(S)Ph$  в составе **SS**- и **RR**-стереоизомеров взаимодействуют с сайтом связывания. Установлено, что сульфиды проявляют меньшую фунгицидную активность по сравнению с оксидами, по предположению, вследствие неблагоприятных взаимодействий положительно заряженных центров. Значительную роль в связывании с рецепторами белка за счет гидрофобных взаимодействий играет алкильный заместитель. Для подтверждения полученных теоретических данных рекомендуется проведение экспериментальных исследований с участием патогенов.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FMRS-2022-0074 и тема № FMRS-2022-0075).*

## Литература

1. Footprint: “Lista di Principi Attivi di Antiparassitari da A a Z”, <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/index.htm> (accessed 15 October 2009).
2. Химическая защита растений // под ред. Г. С. Груздева. Москва: Агропромиздат, 1987. 415 с.
3. D'yakonov V. A., Makhmatkhanova A. L., Agliullina R. A., Dilmukhametova L. K., Tyumkina T. V., Dzhemilev U. M. Aluminacyclopentanes in the synthesis of 3-substituted- and  $\alpha,\omega$ -bis-phospholanes // Beilstein J. Org. Chem. 2016. V. 12. P. 406–412.
4. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility // J. Comput. Chem. 2009. V. 30. №16. P. 2785–2791.

5. BIOVIA, Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer, v21.1.0.20298, San Diego: Dassault Systèmes, 2020.
6. Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Weissig H., Shindyalov I. N., Bourne P. E. The Protein Data Bank // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. №1. P. 235–242.
7. Crowley P. J. Use as Agrochemicals // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Oxford: Pergamon, 1984. P. 185–199.
8. Laikov D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // *Chem. Phys. Lett.* 1997. V. 281. P. 151–156.
9. Лайков Д. Н., Устынюк Ю. А. Система квантово-химических программ «ПРИРОДА-04». Новые возможности исследования молекулярных систем с применением параллельных вычислений // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. №3. С. 804–810.
10. Tyumkina, T. V., Islamov, D. N., Parfenova, L. V., Khalilov, L. M., Dzhemilev, U. M. Structure and conformations of 2-substituted and 3-substituted alumolanones in polar solvents: a direct NMR observation // *Magn. Reson. Chem.* 2016. V. 54. P. 62–74.

---

## Theoretical evaluation of the fungicidal activity of 3-alkyl-1-phenylphospholane chalcogenides

D. N. Islamov, R. R. Nurislamova, T. V. Tyumkina\*,  
A. L. Makhamatkhanova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences

141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: ttvnmr@gmail.com

A series of 3-octyl-1-phenyl-phospholane chalcogenides were docked into the active site of cytochrome P450 (*Aspergillus fumigatus*), which is an established target for the known fungicide propiconazole. The results obtained made it possible to predict the high potential fungicidal activity of the class of 3-alkylphospholane chalcogenides.

**Keywords:** 3-alkyl-1-phenylphospholane-1-sulfides, 3-alkyl-1-phenylphospholane-1-oxides, docking, fungicidal activity.

DOI: 10.15643/swipc-2023-27

# Направленный синтез ионных жидкостей на основе холина и непредельных жирных кислот

И. И. Исламов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

Email: [iii@ipc-ras.ru](mailto:iii@ipc-ras.ru)

Впервые осуществлен синтез ранее не описанных ионных жидкостей на основе биологически активных изомерно чистых (5Z,9Z)-алка-5,9-диеновых кислот с гидроксидом холина с количественными выходами. Разработанный способ включает проведение последовательных реакций стереоселективного кросс-цикломагнитирования алленов с образованием непредельных жирных кислот и нейтрализации последних с гидроксидом холина с получением целевых органических солей.

**Ключевые слова:** кросс-цикломагнитирование, жирные кислоты, холин, ионные жидкости.

В последние годы большое количество исследований показало, что органические ионные соединения обладают огромным потенциалом применения в различных областях промышленности, в том числе представляют особый интерес для медицины и фармацевтики. В настоящее время получение ионных жидкостей (ИЖ) или ионных производных (органических солей) на основе известных препаратов рассматривается как простой и удобный инструмент для настройки физических свойств последних, включая растворимость в воде и биодоступность, а превращение нейтрального препарата в подходящую ионную форму часто позволяет улучшить физические, химические и биологические характеристики препарата [1–7].

Таким образом, ионные соединения, полученные из активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), могут применяться как для устранения недостатков известных лекарств (например полиморфизм, низкая растворимость, ограниченная биодоступность и др.), так и для создания совершенно новых биологически активных гибридных соединений (био-ИЖ) с заданными свойствами [8, 9].

Анализ литературных данных по синтезу био-ИЖ за последние годы позволяет прогнозировать, что вследствие уникальной способности, позволяющей настраивать и оптимизировать ИЖ для конкретных задач на молекулярном уровне, наряду с их биологической активностью, биомедицинское применение указанных ионных производных в ближайшее десятилетие станет одним из основных направлений исследований [10].

Стратегия получения ионных жидкостей аналогична приготовлению распространенных форм лекарственных солей, но объединение крупных органических ионов приводит к более низкой температуре плавления, высокой термической стабильности и низкой воспламеняемости, чем и привлекает исследователей [11]. За последние 20 лет опубликовано большое число научных работ, в которых часто сообщается об использовании катиона холина в сочетании с анионами АФИ (в том числе аминокислот, различных биологически активных карбоновых кислот и др.) [12–14]. Разработанные системы АФИ-био-ИЖ обладают высокой растворимостью в воде и физиологических жидкостях, а также способностью проникать через клеточные мембраны, что открывает новые возможности для разработки современных и эффективных терапевтических платформ. Кроме того, показано, что ИЖ на основе холина могут действовать как безопасные вещества, которые нетоксичны и способствуют повышению растворимости АФИ при сохранении его фармакологической активности [15–18].

Известно, что холин улучшает работу мозга, препятствует развитию болезни Альцгеймера, является предшественником нейромедиатора ацетилхолина, а также выполняет в организме человека роль прекурсора в биосинтезе триметилглицина (бетаина) и фосфолипидов. В то же время холин широко используется в качестве фармацевтического вспомогательного вещества, поскольку считается безопасным. Показано, что по сравнению с ИЖ, содержащими катионы имидазола или катионы пиридина, ИЖ с катионами холина обладают меньшей токсичностью и более высокой биоразлагаемостью благодаря биологическому происхождению холина. Более того, холин оказывает синергетическое действие для усиления фармакологического действия активных препаратов при местном применении, а также может использоваться в качестве стимулятора растворимости для повышения абсорбции нерастворимых малых молекул, и в качестве носителя для адресной доставки лекарств [19–23].

Ранее несколькими научными группами было показано, что 5Z,9Z-диеновые кислоты, относящиеся к классу non-methylene-interrupted fatty acids, проявляют противомаларийную, противомикробную, антибактериальную и противоопухолевую



активности [24–28], а также являются ингибиторами ферментов клеточного цикла – топоизомераз, регулирующих важнейшие для жизнедеятельности клеток процессы [29–31].

Указанные кислоты содержатся в микроколичествах в морских губках и плодах голосеменных растений [32–34], что наряду со сложностью выделения индивидуальных 5Z,9Z-диеновых кислот и отсутствием эффективных методов их синтеза существенно сдерживало проведение исследований по выявлению закономерностей влияния структуры на проявляемую биологическую активность. Недавно, с использованием на ключевой стадии синтеза реакции каталитического кросс-цикломагнирования алифатических и O-содержащих 1,2-диенов, разработан малостадийный стереоселективный метод получения природных и синтетических 5Z,9Z-диеновых жирных кислот [35]. Разработанный подход позволил синтезировать линейку диеновых кислот различной длины углеводородной цепи и содержащих 1Z,5Z-диеновый фрагмент в заданном положении относительно карбоксильной группы кислоты. Показано, что синтезированные непредельные кислоты и новые производные, полученные на их основе, демонстрируют высокую ингибирующую активность к топоизомеразам и противоопухолевую активность *in vitro* в отношении ряда опухолевых клеточных линий [36–40].

В развитие иницированных нами ранее исследований по разработке методов получения новых синтетических аналогов жирных 5Z,9Z-диеновых кислот, а также с учетом вышеизложенного, в рамках данной статьи мы впервые запланировали синтез новых ионных жидкостей, включающих анионы указанных непредельных карбоновых кислот и катиона холина.

Для реализации выдвинутой идеи, первоначально синтезировали ключевые мономеры – алка-5Z,9Z-диенкарбоновые кислоты по разработанной ранее схеме (Схема 1).

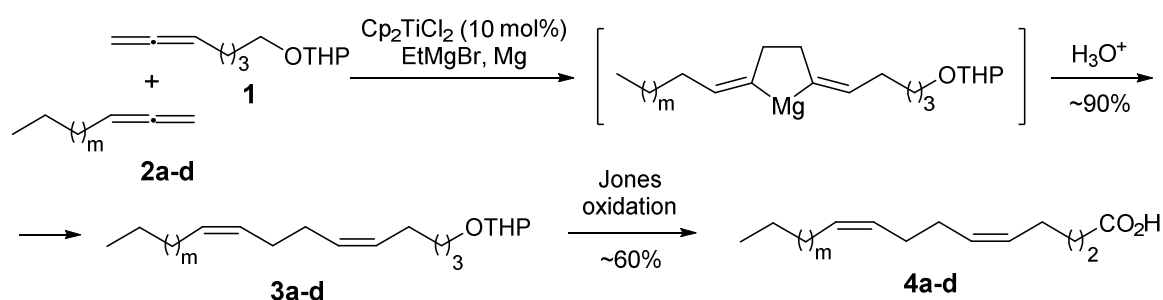


Схема 1. Синтез (5Z,9Z)-алка-5,9-диеновых кислот с применением Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов.

Целевые ионные соединения были получены реакцией нейтрализации эквимольных количеств синтезированных карбоновых кислот с гидроксидом холина в ацетоне (Схема 2). По мере прохождения реакции цвет реакционной массы изменялся от коричневого до светло-желтого, после упаривания растворителя и удаления воды получены органические соли в виде высоковязких жидкостей с количественными выходами.

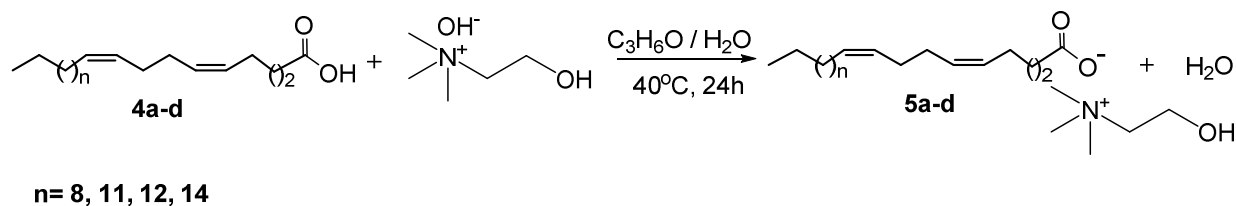


Схема 2. Получение ионных жидкостей.

Чистота и структура синтезированных органических солей подтверждена с помощью ЯМР спектроскопии  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **5a** сигналы протонов и углеродного атома метиленовой группы, находящейся в  $\alpha$ -положении к карбоксильному аниону ( $-\text{CH}_2-\text{COO}^-$ ) резонируют при 2.08–2.15 м.д. и 38.4 м.д., в то время как в свободной кислоте сигналы указанных атомов рядом с карбоксильной группой ( $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) находятся при 2.35–2.40 м.д. и 33.5 м.д. соответственно. С увеличением расстояния между атомами и карбоксильным анионом эффект дезэкранирования постепенно снижается, сигналы протонов метиленовой группы в  $\beta$ -положении к карбоксильному аниону выходят при 1.52–1.62 м.д., в случае с кислотой сигналы обнаружены при 1.69–1.76 м.д. Также наблюдаются небольшие изменения в химических сдвигах протонов (5.30–5.36 м.д.) и углеродов (129.1–130.3 м.д.) в ненасыщенной части ИЖ, что связано со свободным движением  $\pi$ -электронов [41, 42]. В ИК-спектрах обнаружено, что валентные колебания С-О карбоксильной группы кислоты **4a**, которые наблюдаются при  $1730\text{ см}^{-1}$ , смещаются до  $1660\text{ см}^{-1}$  при получении соединения **5a**. Указанные изменения в ЯМР и ИК спектрах аналогично наблюдаются для всех ионных соединений, полученных на основе кислот **4b-d** и холина.

Таким образом, нами впервые осуществлен синтез ранее не описанных ионных жидкостей на основе изомерно чистых биологически активных (5*Z*,9*Z*)-диенкарбоновых

кислот и холина. Мы полагаем, что в основе разработанной схемы синтеза заложен большой синтетический потенциал для получения полифункциональных ИЖ путем варьирования структуры исходных кислот, а также их противоионов, обладающих потенциальной фармакологической активностью. Исследования в данном направлении активно продолжаются и в ближайшей перспективе планируется существенное расширение ассортимента синтезированных ИЖ, а также их наработка и проведение испытаний на противоопухолевую и антибактериальную активности с использованием современных клеточных технологий и проточной цитометрии.

*Результаты получены на уникальном оборудовании в Центре коллективного пользования «Агидель» (Уфимский федеральный исследовательский центр РАН) и выполнены в рамках государственного задания РФ, рег. № FRMS-2022-0075.*

## Литература

1. L. U. Dzhemileva, V. A. D'yakonov, M. M. Seitkalieva, N. S. Kulikovskaya, K. S. Egorova, V. P. Ananikov, *Green Chem.*, 2021, 23 (17), 6414.
2. A. Miskiewicz, P. Ceranowicz, M. Szymczak, K. Bartuś, P. Kowalczyk, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2779.
3. I. M. Marrucho, L. C. Branco, L. P. N. Rebelo, *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2014, 5, 527.
4. J. L. Shamshina, P. S. Barber, R. D. Rogers, *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013, 10, 1367.
5. M. Reiß, A. Brietzke, T. Eickner, F. Stein, A. Villinger, C. Vogel, U. Kragla, S. Joppa, *RSC Adv.*, 2020, 10, 14299.
6. A. T. Silva, M. J. Cerqueira, C. Prudêncio, M. H. Fernandes, J. Costa-Rodrigues, C. Teixeira, P. Gomes, R. Ferraz, *ACS Omega*, 2019, 4 (3), 5682.
7. J.-P. Fan, X.-H. Lai, X.-H. Zhang, L. Yang, T.-T. Yuan, H.-P. Chen, X. Liang, *J. Mol. Liq.*, 2021, 332, 115837.
8. A. Gomes, L. Aguiar, R. Ferraz, C. Teixeira, P. Gomes, *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22, 11991.
9. D. M. Correia, L. C. Fernandes, M. M. Fernandes, B. Hermenegildo, R. M. Meira, C. Ribeiro, S. Ribeiro, J. Reguera, S. Lanceros-Méndez, *Nanomaterials*, 2021, 11, 2401.
10. K. S. Egorova, E. G. Gordeev, V. P. Ananikov, *Chem. Rev.*, 2017, 117, 7132.
11. G. Chantereau, M. Sharma, A. Abednejad, B. M. Neves, G. Sèbe, V. Coma, M. G. Freire, C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2019, 7, 14126.
12. B. L. Gadilohar, G. S. Shankarling, *J. Mol. Liq.*, 2017, 227, 234.
13. A. Banerjee, K. Ibsen, Y. Iwao, M. Zakrewsky, S. Mitragotri, *Adv. Healthcare Mater.* 2017, 6, 1601411.
14. X. Y. Wu, Z. J. Chen, Y. Li, Q. Yu, Y. Lu, Q. G. Zhu, Y. Li, D. P. An, J. P. Qi, W. Wu, *Int. J. Pharm.*, 2019, 558, 380.
15. X. Li, N. Ma, L. Zhang, G. Ling, P. Zhang, *Int. J. Pharm.*, 2022, 612, 121366.
16. J. M. Gomes, S. S. Silva, R. L. Reis. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, 48, 4317.

17. M. Sivapragasam, J. Raj, J. Levêque, M. Moniruzzaman, M. I. A. Mutalib, *J. Mol. Liq.*, 2019, 273, 107.
18. A. Le Donne, E. Bodo, *Biophys. Rev.* 2021, 13, 147.
19. X. Wu, H. Zhang, S. He, Q. Yu, Y. Lu, W. Wu, N. Ding, Q. Zhu, Z. Chen, Y. Ma, J. Qi, *Int. J. Bio. Macromol.*, 2020, 150, 528.
20. X. Wu, Z. Chen, Y. Li, Q. Yu, Y. Lu, Q. Zhu, Y. Li, D. An, J. Qi, W. Wu, *Int. J. Pharm.* 2019, 558, 380.
21. T. Santos de Almeida, A. Júlio, N. Saraiva, A. S. Fernandes, M. Araújo, A. R. Baby, C. Rosado, J. P. Mota, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2017, 43 (11), 1858.
22. Y. Shi, Z. Zhao, Y. Gao, D. C. Pan, A. K. Salinas, E. E. L. Tanner, J. Guo, S. Mitragotri, *J. Con. Rel.* 2020, 322, 602.
23. R. Md. Moshikur, Md. R. Chowdhury, R. Wakabayashi, Y. Tahara, M. Moniruzzaman, M. Goto, *J. Mol. Liq.* 2019, 278, 226.
24. T. N. Makarieva, E. A. Santalova, I. A. Gorshkova, A. S. Dmitrenok, A. G. Guzii, V. I. Gorbach, V. I. Svetashev, and VA. Stonik, *Lipids.* 2002, 37, 75.
25. P. M. Mishra, A. Sree, and S. Baliarsingh, *Chem. Nat. Comp.*, 2009, 45, 621.
26. N. M. Carballeira. *Prog. Lipid Res.*, 2008, 47, 50.
27. O. O. Lee, L. H. Yang, X. Li, J. R. Pawlik, P.-Y. Qian, *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, 2007, 339, 25.
28. T. Nemoto, G. Yoshino, M. Ojika and Y. Sakagami. *Tetrahedron*, 1997, 53, 16699.
29. N. M. Carballeira, N. Montano, L. A. Amador, A. D. Rodríguez, M. Y. Golovko, S. A. Golovko, R. M. Reguera, R. Álvarez-Velilla and R. Balaña-Fouce, *Lipids*, 2016, 51, 245.
30. Y. Pommier. *Chem. Rev.* 2009, 109, 2894.
31. W. Rodríguez, O. Osorno, F. A. Ramos, C. Duque, S. Zea, *Biochem. Syst. Ecol.*, 2010, 38, 774.
32. H. Kawashima, M. Ohnishi, *Lipids*, 2016, 51, 257.
33. N. Nasri, A. Khaldi, B. Fady, S. Triki, *Phytochemistry*, 2005, 66, 1729.
34. V. V. Nokhsorova, L. V. Dudareva, K. A. Petrov. *Russ. J. Plant Physiol.*, 2019, 66, 548.
35. V. A. D'yakonov, A. A. Makarov, L. U. Dzhemileva, E. Kh. Makarova, E. K. Khusnutdinova, U. M. Dzhemilev. *Chem. Commun.*, 2013, 49, 8401.
36. V. A. D'yakonov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev, *Stud. Nat. Prod. Chem.*, 2017, 54, 21.
37. V. A. D'yakonov, L. U. Dzhemileva, R. A. Tuktarova, A. A. Makarov, I. I. Islamov, A. R. Mulyukova, U. M. Dzhemilev. *Steroids.* 2015, 102, 110.
38. V. A. D'yakonov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev, *Phytochem. Rev.* 2021, 20, 325.
39. A. A. Makarov, L. U. Dzhemileva, A. R. Salimova, E. K. Makarova, I. R. Ramazanov, V. A. D'yakonov, U. M. Dzhemilev, *Bioorg Chem.* 2020, 104.104303.
40. V. A. D'yakonov, I. I. Islamov, L. U. Dzhemileva, E. M. Khusainova, M. M. Yunusbaeva, U. M. Dzhemilev, *Tetrahedron*, 2018, 74, 4606.

41. C. M. Raihan, R. M. Moshikur, R. Wakabayashi, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Moniruzzaman, M. Goto, Mol. Pharm. 2018, 15, 2484.
42. R. Gusain, O. P. Khatri, RSC Adv. 2016, 6, 3462–3469.

---

## Directed synthesis of ionic liquids based on choline and unsaturated fatty acids

I. I. Islamov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Email: [iii@ipc-ras.ru](mailto:iii@ipc-ras.ru)

For the first time, previously undescribed ionic liquids have been synthesized based on biologically active isomerically pure (5Z,9Z)-alka-5,9-dienoic acids with choline hydroxide in quantitative yields. The developed method involves carrying out sequential reactions of stereoselective cross-cyclomagnesiation of allenes with the formation of unsaturated fatty acids and neutralization of the latter with choline hydroxide to obtain the target organic salts.

**Keywords:** cross-cyclomagnesiation, fatty acids, choline, ionic liquids.

DOI: 10.15643/swipc-2023-28

# Сравнительное квантовохимическое исследование молекул инфинитена и кекулена

Т. И. Лукманов\*, А. А. Тухбатуллина, Д. Ш. Сабиров

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: pizza1986@yandex.ru

Изучены строение, энергия и средняя поляризуемость двух изомеров  $C_{48}H_{24}$  – кекулена и инфинитена – замкнутых полициклических ароматических систем, молекулы которых различаются топологией.

**Ключевые слова:** полициклические ароматические углеводороды, средняя поляризуемость, AIM-анализ, «топология» молекулы.

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – это соединения, молекулы которых содержат систему конденсированных бензольных колец. Они встречаются в нефти, угле, продуктах сгорания органики, а также обнаружены в межзвездном пространстве. Кекулен [1] и инфинитен [2] – это изомерные ПАУ, имеющие состав  $C_{48}H_{24}$  и состоящие из 12 бензольных колец.

Для изучения структуры этих молекул были использованы программы Priroda 11 [3] и Gaussian 16. Геометрии молекул оптимизированы с использованием методов теории функционала плотности PBE/3 $\zeta$  и PBE-D3/TZVP соответственно. Оптимизация молекулярных структур в программе Gaussian производилась с учетом дисперсионной поправки D3 [4]. В качестве ключевых молекулярных свойств рассматривали относительную энергию изомеров и среднюю поляризуемость (табл. 1).

Ранее для плоских и неплоских ПАУ были получены корреляция: в ряду изомеров соединения с плоской структурой термодинамически более предпочтительны, в то время как неплоские молекулы характеризуются меньшими значениями средней поляризуемости. Квантовохимически рассчитанные значения средней поляризуемости  $\alpha$  и полной энергии  $E_0$  для молекул инфинитена (неплоский ПАУ) и кекулена (плоский

ПАУ), соответствуют указанным корреляциям: планарная молекула кекулена термодинамически более выгодна, а непланарный инфинитен по сравнению с ним является менее поляризуемым.

Молекулы кекулена и инфинитена относятся к типу молекулярных структур замкнутого строения. Было интересно сравнить их среднюю поляризуемость со значением  $\alpha$  ближайшего непланарного ПАУ незамкнутого строения. В качестве такого соединения был выбран [12]гелицен, в молекуле которого такое же (12) число бензольных колец, как в инфинитене и кекулене. [12]Гелицен ( $C_{50}H_{28}$ ) не является их изомером, и, хотя его молекула содержит большее число атомов, его средняя поляризуемость меньше значений  $\alpha$  изученных замкнутых ПАУ (табл. 1). Значения средней поляризуемости изученных 12-тичленных ПАУ возрастают в ряду  $\alpha_{helicene} < \alpha_{infinitene} < \alpha_{kekulene}$ . При этом  $\alpha_{helicene}$  и  $\alpha_{infinitene}$  различаются на малую величину ( $\sim 6 \text{ \AA}^3$ ), в то время как  $\alpha_{kekulene} - \alpha_{infinitene} = 18.83 \text{ \AA}^3$ ). Таким образом, планарность/непланарность молекулы оказывает более существенное влияние на среднюю поляризуемость ПАУ, чем топология молекулы.

Таблица 1. Относительная энергия и средняя поляризуемость полициклических ароматических углеводородов

ПАУ	$\Delta E$ , kJ/mol		$\alpha^*$ , $\text{\AA}^3$
	PBE-D3/TZVP	PBE/3 $\zeta$	
Инфинитен	153.76	226.59	92.32
Кекулен	0	0	111.15
[12]Гелицен	-	-	86.31

\*Средняя поляризуемость  $\alpha$  рассчитывалась методом PBE/3 $\zeta$  в программе Priroda.

Далее в рамках теории Бейдера был проведен квантово-топологический анализ (подход Atoms-in-Molecules) функции распределения электронной плотности молекул  $\rho(r)$ . В программе Multifunctional Wavefunction Analyzer (Multiwfn) [5] рассчитано множество критических точек (КТ) электронной плотности КТ( $\omega$ ,  $\sigma$ ), где  $\omega$  равно числу ненулевых собственных значений матрицы вторых производных функции  $\rho(r)$ , а  $\sigma$  – сумма знаков ее собственных значений. Особое внимание было уделено исследованию критических точек типа (3, -1), соответствующих связывающим взаимодействиям между атомами (bond critical points, BCP).

Для ранжирования всех двухцентровых химических взаимодействий по их внутренней силе мы рассчитали значения индекса внутренней прочности связи (ISBI).

Ранее [6] была предложена шкала оценки ковалентности связей на основе значений IBSI. Согласно этой шкале, взаимодействия характеризующиеся значениями  $IBSI < 0.15$  относятся к типу нековалентных контактов. Межатомные взаимодействия, для которых  $0.15 < IBSI < 0.60$ , определяются как подобные координационным связям в комплексных соединениях переходных металлов. Ковалентное связывающее взаимодействие между атомами соответствует случаю  $0.60 < IBSI < 4.00$ .

По результатам топологического анализа и вычисления индексов внутренней прочности связей, критические точки (3, -1) в структурах кекулена, инфинитена и гелицена условно можно разделить на две группы: (1) критические точки, соответствующие ковалентным связям C-C и C-H); (2) критические точки между атомами, принадлежащими различным ароматическим циклам (нековалентные взаимодействия C...C, C...H и H...H). Последние могут оказывать влияние на величину средней поляризуемости и послужить объяснением ее особенностей в ряду рассматриваемых ПАУ.

Молекула кекулена содержит шесть нековалентных внутримолекулярных контактов между атомами водорода (рис. 1).

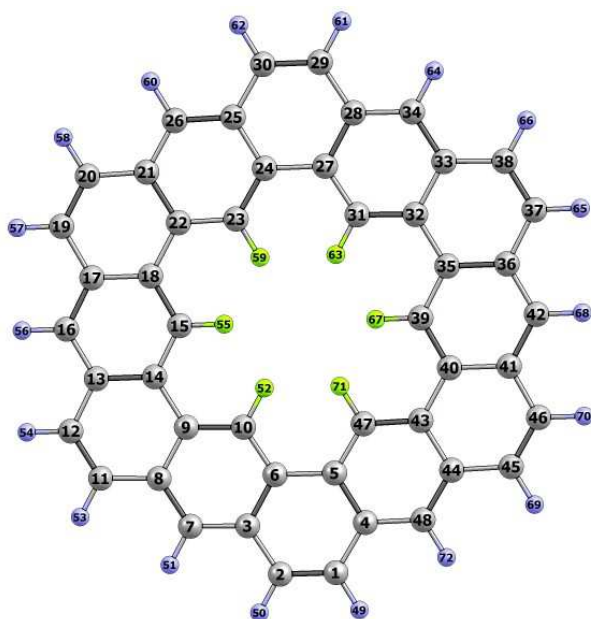


Рис. 1. Атомы водорода в молекуле кекулена, объединенные в шестичленный цикл с помощью внутримолекулярных контактов.

Молекула инфинитена обладает шестью нековалентными взаимодействиями типа C...C. Множество критических точек, состоящее из ВСП ( $C_{30}$ ;  $C_{63}$ ), ( $C_{18}$ ;  $C_{56}$ ), ( $C_3$ ;  $C_4$ ) и ( $C_{28}$ ;  $C_{41}$ ) характеризуются приблизительно одинаковыми значениями межатомных



расстояний и электронной плотности. Наличие критических точек ВСП ( $C_2$ ;  $C_{26}$ ) и ( $C_5$ ;  $C_{29}$ ) указывает на наличие в молекуле  $\pi$ -стекинга.

Наибольшее число нековалентных контактов (15) обнаружено в молекуле гелицена. Внутримолекулярные взаимодействия образуются между парами атомов  $C \cdots C$  и  $C \cdots H$ . Благодаря спиралеобразной структуре в молекуле присутствуют «сквозные» пары внутримолекулярных контактов  $C \cdots C \cdots H$ , когда один и тот же атом принимает участие в двух разных нековалентных взаимодействиях (рис. 3).

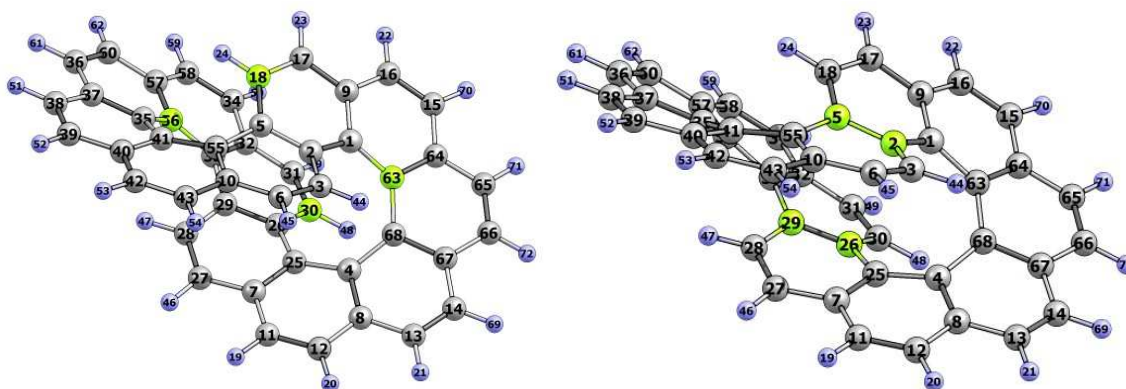


Рис. 2. Внутримолекулярные контакты между атомами углерода молекуле инфинитена.

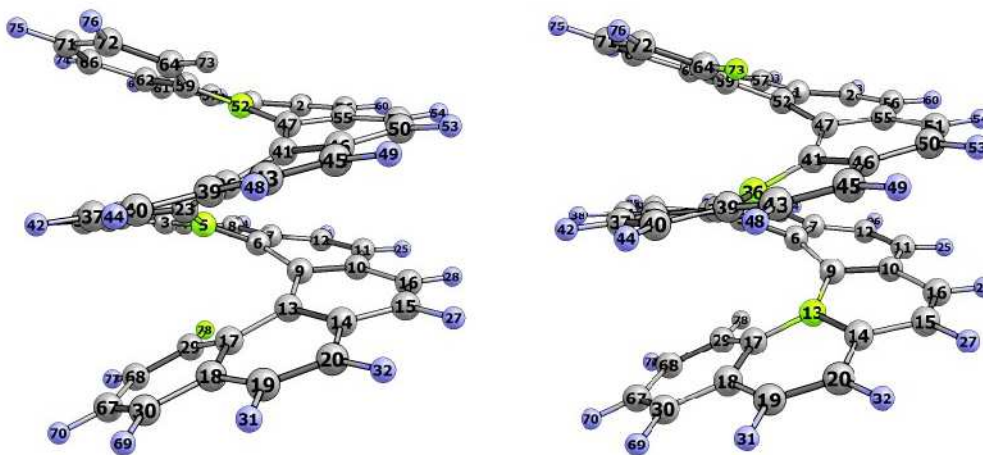
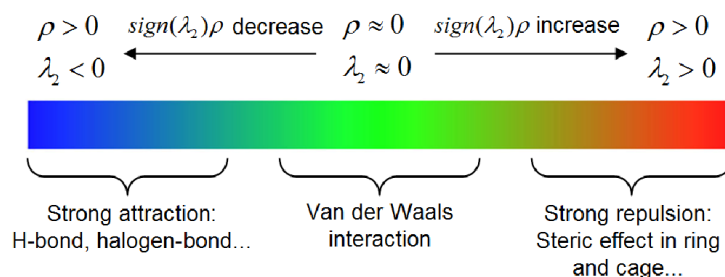


Рис. 3. «Сквозные» внутримолекулярные контакты типа  $C \cdots C \cdots H$  в молекуле гелицена.

Определение типа обнаруженных нековалентных взаимодействий в молекулах проводилось с использованием метода NCI (noncovalent interaction analysis) [7]. По результатам анализа в программе Multiwfn были построены RGB изоповерхности

$\text{sign}[\lambda_2(r)]\rho(r)$ , для которых величина  $\text{sign}[\lambda_2(r)]$  представляет собой знак второго по величине собственного значения матрицы гессиана в точке  $r$ , а  $\rho(r)$  – функция распределения электронной плотности молекулы. Для интерпретации полученных RGB карт использована следующая шкала:



По результатам NCI-анализа нековалентные контакты в непланарных молекулах инфинитена и гелицена можно классифицировать как ван-дер-Ваальсовы (рис. 4). Взаимодействия между «внутренними» атомами водорода в планарной структуре кекулена классифицируются как слабые водородные.

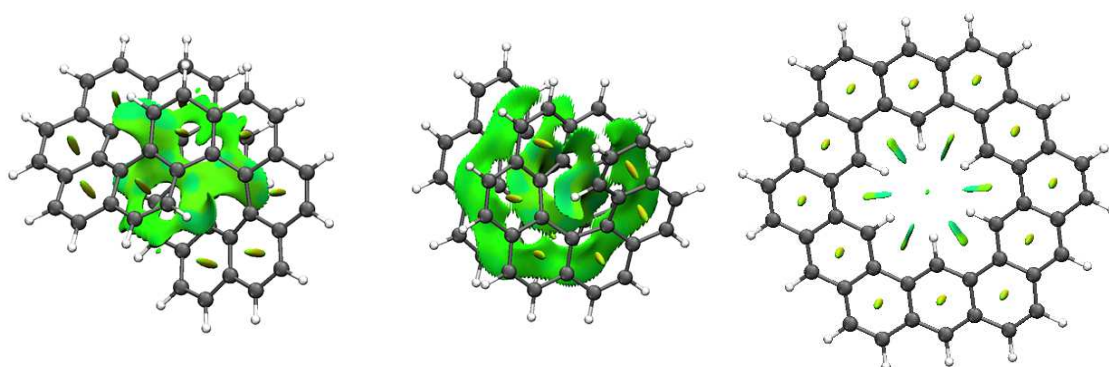


Рис. 4. Исоповерхности  $\text{sign}[\lambda_2(r)]\rho(r)$  характерные для неплоских молекул (слева направо) инфинитена, гелицена и кекулена.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-13-20095.*

## Литература

1. Diederich F., Staab H. A. Benzenoid versus Annulenoïd Aromaticity: Synthesis and Properties of Kekulene // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1978. Vol. 17. Pp. 372–374.
2. Krzeszewski M., Ito H., Itami K. Infinitene: a helically twisted figure-eight [12]circulene topoisomer // *J. Am. Chem. Soc.* 2022. Vol. 144. Iss. 2. Pp. 862–871.
3. Laikov D. N., Ustynyuk Y. A., PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. Pp. 820–826.

4. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu // *J. Chem. Phys.* 2010. Vol. 132. No. 15. P. 154104. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3382344>.
5. Tian Lu, Feiwu Chen. Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer // *J. Comput. Chem.* 2012. Vol. 33. Pp. 580–592. DOI: 10.1002/jcc.22885a.
6. Klein J., Khartabil H., Boisson J.-C., Contreras-García J., Piquemal J.-P., Hénon E. // *The Journal of Physical Chemistry A*. 2020. Vol. 124. No. 9. Pp. 1850–1860. DOI: 10.1021/acs.jpca.9b09845.
7. Johnson E. R., Keinan S., Mori-Sánchez P., Contreras-García J., Cohen A. J., Yang W. // *Journal of the American Chemical Society*. 2010. Vol. 132. No. 18. Pp. 6498–6506. DOI: 10.1021/ja100936w.

---

## A theoretical study of the infinitene and kekulene molecules

T. I. Lukmanov\*, A. A. Tukhbatullina, D. Sh. Sabirov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: [pizza1986@yandex.ru](mailto:pizza1986@yandex.ru)

We investigated two isomeric polycyclic aromatic compounds with empirical formula  $C_{48}H_{24}$ , viz. infinitene and kekulene. We compared structures, energies, and mean polarizabilities of these topologically different molecules.

**Keywords:** polycyclic aromatic hydrocarbons, average polarizability, AIM, molecular topology.

DOI: 10.15643/swipc-2023-29

## Вычислительная химия фуллеренов

Д. Ш. Сабиров\*, А. А. Тухбатуллина, И. С. Шепелевич

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: sabirovdsh@mail.ru

Рассмотрены основные теоретические подходы, применяемые для изучения фуллеренов и родственных соединений.

**Ключевые слова:** фуллерены, квантовая химия, принцип минимума энергии, принцип минимума поляризуемости, структурные дескрипторы.

Квантовая химия, являющаяся приложением квантовой механики к молекулярным системам и твердым телам, предоставляет исследователям набор методов и процедур, позволяющих вычислить из первых принципов структурные параметры исследуемых систем, их энергию, молекулярные и спектральные свойства [1]. Химические реакции в квантовой химии разбиваются на элементарные стадии и аппроксимируются движением по поверхности потенциальной энергии (ППЭ), на которой исходным веществам, интермедиатам и продуктам соответствуют точки минимума, а переходным состояниям – точки минимакса. Анализ ППЭ позволяет вычислить термодинамические и активационные параметры элементарных стадий и оценить константы скорости по уравнению Эйринга [2].

В ИНК УФИЦ РАН несколько научных групп работают с фуллеренами и их производными. Изучение этих сложных химических соединений происходит с привлечением квантовохимических расчетов [3]. Можно выделить следующие «уровни» взаимодействия теории и эксперимента. В самом простом случае квантовохимические расчеты используются для интерпретации экспериментальных данных, например, спектральной информации, где важным является соотнесение наблюдаемых сигналов с атомами, связями, химическими группами (в качестве примеров – анализ спектров ЯМР и ИК производных фуллерена  $C_{60}$  [4–6]).

Данные квантовохимических расчетов могут дополнять экспериментальные данные в случае неполноты последних по причине трудоемкости или невозможности эксперимента, например, при изучении сложных химических систем, в которых одновременно протекают несколько (иногда десятки) взаимосвязанных реакций, сверхбыстрые процессы или химические реакции в условиях экстремальных температур и давлений. Здесь квантовая химия помогает также понять химизм процесса через изучение структуры и электронного строения лабильных интермедиатов. В этом ключе методами DFT нами изучались радикальные реакции фуллеренов [7, 8], озонолиз фуллеренов [9], образование эндофуллеренов [10] и др.

Наконец, теория может носить исключительно предиктивный характер и использоваться для дизайна новых соединений и предсказания неизвестных процессов. В качестве примера таких исследований – исследование возможности получения производных  $C_{60}$  с химическими группами, связанными с фуллереновым каркасом изнутри, в процессе «раздавливания» известного эндофуллерена  $H_2O@C_{60}$  [11].

Стоит выделить класс задач, в которых «энергетическая парадигма» работает плохо. Например, иногда вопреки анализу ППЭ в реакционной системе происходит накопление энергетически невыгодных продуктов. Во-первых, накопление того или иного продукта зависит от баланса реакции его образования и дальнейших превращений – и не всегда можно теоретически учесть все каналы расхода изучаемого химического соединения. Во-вторых, существуют примеры высокоэнергетических процессов, когда энергия реагирующих частиц настолько высока, что они могут преодолеть любой активационный барьер, т.е. вступить в любую из альтернативных химических реакций.

Проблемы неполноты термодинамической картины в своих исследованиях мы решаем за счет изучения дополнительных параметров химических систем, таких как поляризуемость. Принцип минимума поляризуемости предложен относительно давно [12, 13]. Нельзя сказать, что он получил широкое распространение, хотя интерес к этому молекулярному свойству с течением времени не ослабевает [14, 15]. Мы обнаружили, что принцип минимума поляризуемости хорошо работает в химии и астрохимии фуллеренов и других соединений, богатых углеродом [16]. Для материаловедения представляет интерес корреляция между параметрами КПД органических солнечных батарей на основе фуллеренов и их анизотропией поляризуемости [17], а также расчет коэффициентов диэлектрического экранирования инкапсулированных атомов/молекул в эндофуллеренах по параметрам депрессии поляризуемости [18].

В случае высокоэнергетических процессов – если они носят вероятностный характер – можно отказаться от рассмотрения энергетических и молекулярных параметров, заменив их структурными дескрипторами. В качестве таких дескрипторов в своих исследованиях мы применяем информационную энтропию [19] и топологические параметры молекул [20]. В частности, используя информационную энтропию, мы попытались объяснить преимущественное образование фуллерена  $C_{60}$  в условиях электродугового испарения графита [21].

Информационно-энтропийные дескрипторы могут быть использованы для машинного анализа структурных паттернов сложных (например, многокаркасных) соединений фуллеренов и их изменений в химических процессах, что важно для цифровой классификации углеродных наноструктур [22] и компьютерных алгоритмов установления неизвестной химической структуры по известным структурным параметрам ее превращений [23].

*Работы по вычислительной химии фуллеренов выполняются при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-13-20095.*

## Литература

1. Цирельсон В. Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.
2. Жидомиров Г. М., Багатурьянц А. А., Абронин И. А. Прикладная квантовая химия. Расчеты реакционной способности и механизмов химических реакций. М.: Химия, 1979.
3. Группа молекулярного моделирования ИНК: <http://ink-ran.ru/ru/lab-math-carbon-rich>.
4. Pankratyev E. Yu., Tulyabaev A. R., Khalilov L. M., J. Comput. Chem. 2011, 32, 1993–1997.
5. Kiryanov I. I., Tulyabaev A. R., Mukminov F. Kh., Khalilov L. M., J. Chemometrics 2018, 32, e3037.
6. Kinzyabaeva Z. S., Sabirov D. Sh., Ultrason. Sonochem. 2020, 67, 105169.
7. Sabirov D. Sh., Garipova R. R., Bulgakov R. G., J. Phys. Chem. A 2013, 117, 13176.
8. Sabirov D. Sh., Garipova R. R., Bulgakov R. G., Fullerene Nanotube Carbon Nanostruct. 2015, 23, 1051.
9. Sabirov D. Sh., Khursan S. L., Bulgakov R. G., J. Mol. Graph. Model. 2008, 27, 124.
10. Sabirov D. Sh., Terentyev A. O., Sokolov V. I., RSC Adv. 2016, 6, 72230.
11. Sabirov D. Sh., J. Phys. Chem. C 2013, 117, 1178.
12. Ghanty T. K., Ghosh S. K., J. Phys. Chem. 1996, 100, 12295.
13. Hohm U., J. Phys. Chem. A 2000, 104, 8418.
14. Loukhovitski B. I., Sharipov A. S., J. Phys. Chem. A 2021, 125, 5117.

15. Sharipov A. S., Loukhovitski B. I., Struct. Chem. 2019, 30, 2057.
16. Sabirov D. Sh., Tukhbatullina A. A., Shepelevich I. S., ACS Earth & Space Chem. 2022, 6, 1.
17. Sabirov D. Sh., J. Phys. Chem. C 2016, 120, 24667.
18. Sabirov D. Sh., Fullerene Nanotube Carbon Nanostruct. 2020, 28, 71.
19. Sabirov D. Sh., Shepelevich I. S., Entropy 2021, 23, 1240.
20. Sabirov D. Sh., Ori O., László I., Fullerene Nanotube Carbon Nanostruct. 2018, 26, 100.
21. Sabirov D. Sh., Ōsawa E., J. Chem. Inf. Model. 2015, 55, 1576.
22. Sabirov D. Sh., Ori O., Tukhbatullina A. A., Shepelevich I. S., Symmetry 2021, 13, 1899.
23. Sabirov D. Sh., Tukhbatullina A. A., Shepelevich I. S. Symmetry 2022, 14, 1800.

---

## Computational chemistry of fullerenes

D. Sh. Sabirov\*, A. A. Tukhbatullina, I. S. Shepelevich

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: sabirovdsh@mail.ru

We reviewed the main approaches used in theoretical investigations of fullerenes and related compounds.

**Keywords:** fullerene, quantum chemistry, principle of minimum energy, minimum polarizability principle, structural descriptor.

DOI: 10.15643/swipс-2023-30

# Спиновая плотность в эндоэдральных комплексах изомерных радикалов $C_{60}^{\bullet}$ с инкапсулированным атомом неона

Р. Р. Шаяхметова\*, Д. Ш. Сабиров, А. А. Тухбатуллина

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141.

\*Email: 14-ralij@mail.ru

Методом теории функционала плотности исследовано строение эндоэдральных комплексов изомерных гидрофуллеренильных радикалов с инкапсулированными атомами неона и рассчитана спиновая плотность в рамках теории Малликена. Суммарная спиновая плотность для атомов фуллеренового каркаса в положениях 2, 4 и 16 составляет 99.2% и 67.8% для гидрофуллеренильного радикала с экзо- и эндоэдральным присоединением атома водорода соответственно.

**Ключевые слова:** спиновая плотность, поляризуемость, методы теории функционала плотности, эндоэдральные комплексы фуллеренов, гидрофуллеренильные радикалы.

С момента своего открытия фуллерены привлекают внимание исследователей возможностью целенаправленного конструирования на их основе новых соединений с необходимыми физико-химическими свойствами. Синтезируемые экзоэдральные и эндоэдральные производные фуллеренов тестируются или находят свое применение в диагностике и лечении заболеваний [1], при разработке светочувствительных элементов в солнечной энергетике [2, 3] и создании молекулярных устройств в областях нанoeлектроники [4]. К активно используемым способам получения новых соединений фуллеренов относятся внешняя функционализация углеродного скелета и введение в полость фуллерена посторонних атомов и молекул. Полая полиэдральная структура фуллеренов позволяет присоединять к каркасу атомы и функциональные группы, как с внешней, так и с внутренней стороны. Подобный способ внутренней функционализации является гипотетическим, но представляет фундаментальный интерес. Методом теории функционала плотности исследована реакционная способность внутренней и внешней поверхностей фуллерена  $C_{60}$  и производных гетерофуллеренов по



отношению к атому водорода [5, 6]. Возможность внутренней функционализации каркаса рассматривалась в теоретических работах по сжатию эндоэдральных комплексов  $\text{H}_2\text{O}@C_{60}$  и  $\text{CH}_4@C_{60}$  [7, 8].

Представленное квантовохимическое исследование посвящено изучению распределения спиновой плотности в модельных комплексах гидрофуллеренильных радикалов с внедренным в полость углеродной клетки атомом благородного газа неона (рис. 1).

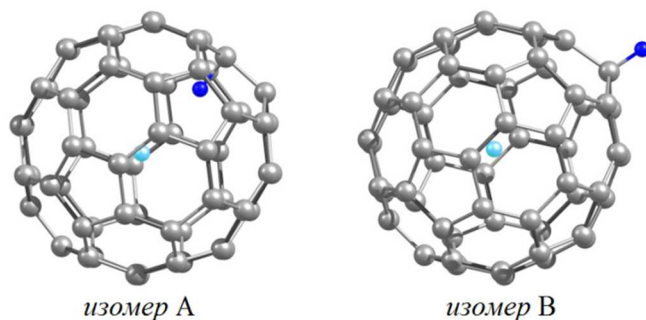


Рис. 1. Строение изомерных эндоэдральных фуллеренильных комплексов  $\text{Ne}@(HC_{60}^{\bullet})$ .

Ранее нами уже были изучены строение и устойчивость «пустых» изомерных гидрофуллеренильных радикалов  $\text{HC}_{60}^{\bullet}$  [9], в которых ковалентно связанный атом водорода присоединен к внешней либо внутренней поверхности углеродной клетки. В настоящей работе нами оценен эффект инкапсуляции инертной частицы на локализацию спиновой плотности в радикальном комплексе.

Структура комплексов оптимизирована в программе Природа-11 [10] с использованием функционала PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) [11] и базисного набора 3ζ [12]. Данный функционал хорошо зарекомендовал себя при описании структуры экзоэдральных и эндоэдральных аддуктов фуллеренов [13–15]. Рассчитанные гессианы молекул не содержат мнимых колебательных частот, т.е. структуры соответствуют локальным минимумам на поверхности потенциальной энергии. Термодинамическая предпочтительность процессов оценивалась по тепловым эффектам реакций, рассчитанных как:

$$\Delta H_r^{\circ} = \sum_{prod}(E_{tot} + \varepsilon_{ZPV} + H_{corr}) - \sum_{react}(E_{tot} + \varepsilon_{ZPV} + H_{corr}),$$

где  $E_{tot}$ ,  $\varepsilon_{ZPV}$  и  $H_{corr}$  – это полная энергия, энергия нулевых колебаний и термические поправки (при  $T = 298 \text{ K}$ ) соответственно. Спиновая плотность радикальных комплексов оценена по схеме Малликена.

Установлено, что образование экзо-гидрофуллеренильного радикала по реакции  $\text{H}^{\bullet} + \text{Ne}@C_{60}^{\bullet} \rightarrow \text{Ne}@HC_{60}^{\bullet}$  экзотермично ( $\Delta H_r^{\circ} = -147.3 \text{ кДж/моль}$ ) и является

более предпочтительным, чем образование эндо-изомера в аналогичной реакции ( $\Delta H_r^\circ = +45.3$  кДж/моль). Для процессов  $\text{Ne} + \text{HC}_{60}^\bullet \rightarrow \text{Ne}@\text{HC}_{60}^\bullet$  получены практически одинаковые значения  $\Delta H_r^\circ$  (2.4 и 2.8 кДж/моль для изомеров А и В соответственно).

В работе [9] на примере «пустых» радикальных аддуктов  $\text{HC}_{60}^\bullet$  с экзоэдральным и эндоэдральным расположением связанного с каркасом атома водорода было показано, что распределение спиновой плотности  $\chi$  зависит от расположения атома водорода. В случае эндоэдральных комплексов  $\text{Ne}@\text{HC}_{60}^\bullet$  наблюдается аналогичная ситуация. Максимальными значениями спиновой плотности  $\chi$  в изомере А характеризуются положения 2, 4 и 16 относительно присоединенного атома Н:  $\chi_2 = 0.397$ ,  $\chi_4 = 0.206$  и  $\chi_{16} = 0.091$ . Доля спиновой плотности, приходящаяся на эти атомы равна 99.2% (с учетом числа эквивалентных атомов  $X_{2+4+16} = \chi_2 + 2\chi_4 + 2\chi_{16} = 0.992$ ). Эти же положения обладают большими значениями  $\chi$  в изомере В:  $\chi_2 = 0.310$ ,  $\chi_4 = 0.118$  и  $\chi_{16} = 0.066$ . Таким образом, на атомах 2, 4 и 16 сосредоточено 67.8% спиновой плотности ( $X_{2+4+16} = \chi_2 + 2\chi_4 + 2\chi_{16} = 0.678$ ). Сравнение  $X_{2+4+16}$  комплексов фуллеренильных радикалов и их пустых аналогов  $\text{HC}_{60}^\bullet$  и  $@\text{HC}_{60}^\bullet$  ( $X_{2+4+16}$  равно 0.994 и 0.682 соответственно) показывает незначительное увеличение степени делокализации спина в результате инкапсулирования атома неона. Мы предполагаем, что эффект инкапсуляции будет более выражен при внедрении в полость молекулы частиц большего размера. Так, предварительные расчеты показывают, что суммарная спиновая плотность в положениях 2, 4 и 16 в комплексах с эндоэдральным мотивом присоединения атома водорода уменьшается в ряду  $@\text{HC}_{60}^\bullet$  (68.2%) >  $\text{Ne}@\text{HC}_{60}^\bullet$  (67.8%) >  $\text{Kr}@\text{HC}_{60}^\bullet$  (63.1%).

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-13-20095.*

## Литература

1. Bosi S., Da Ros T., Spalluto G., Prato M. Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications // European Journal of Medicinal Chemistry. 2003. V. 38. P. 913–923
2. Hudhomme P., Williams R. M. Energy and electron transfer in photoand electro-active fullerene dyads // Chapter in book: Handbook of Carbon Nano Materials. Ed.: D'Souza, Kadish, 2011. 48 p.
3. Gatti T., Menna E., Meneghetti M., Maggini M., Petrozza A., Lamberti F. The Renaissance of fullerenes with perovskite solar cells // Nano Energy. 2017. V. 41. P. 84–100
4. Paukov M., Kramberger C., Begichev I., Kharlamova M., Burdanova M. Functionalized fullerenes and their applications in electrochemistry, solar cells and nanoelectronics // Materials. 2023. V. 16. №3. P. 1276
5. Бучаченко А. Л., Бреславская Н. Н. Химическая связь внутри фуллерена: возможно ли это? // Изв. АН. Сер. хим. 2005. №1. С. 51–54.
6. Бучаченко А. Л., Бреславская Н. Н. Химическая связь внутри эндоэдральных комплексов  $\text{H}@\text{C}_{59}\text{V}$  and  $\text{H}@\text{C}_{59}\text{P}$  // Изв. АН. Сер. хим. 2007. №7. С. 1239–1243.
7. Sabirov D. Sh. From endohedral complexes to endohedral fullerene covalent derivatives: a density functional theory prognosis of chemical transformation of water endofullerene  $\text{H}_2\text{O}@\text{C}_{60}$  upon its compression // J. Phys. Chem. C. 2013. V. 117. P. 1178–1182

8. Sabirov D. Sh., Tukhbatullina A. A., Bulgakov R. G. Compression of methane endofullerene CH<sub>4</sub>@C<sub>60</sub> as a potential route to endohedral covalent fullerene derivatives: A DFT Study // Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures. 2015. V. 23. P. 835–842.
9. Гарипова Р. Р., Сабиров Д. Ш. Распределение спиновой плотности в радикалах HC<sub>60</sub>• с экзо- и эндоэдральным расположением атома водорода // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. №3. С. 669–671.
10. Лайков Д. Н. Развитие экономного подхода к расчету молекул методом теории функционала плотности и его применение к решению сложных химических задач: дис. на соиск. ст. канд. физ.-мат. наук: 02.00.17 / Москва, 2000. 97 с.
11. Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // Phys. Rev. Lett. 1996. V. 77. P. 3865–3868.
12. Laikov D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // Chem. Phys. Lett. 2005. V. 416. P. 116–120.
13. Sabirov D. Sh., Khursan S. L., Bulgakov R. G. Ozone addition to C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> fullerenes: A DFT study // J. Mol. Graph. Model. 2008. V. 27. Iss. 2. P. 124–130
14. Kuznetsova M. V., Kuznetsov V. V. Theoretical estimation of the barrier to pyramidal inversion of ammonia and trimethylamine encapsulated in fullerenes // Russ. J. Org. Chem. 2013. V. 49. №12. P. 1845–1847.
15. Tukhbatullina A. A., Sabirov D. Sh. Reactions of fullerenols C<sub>60</sub>(OH)<sub>n</sub> (n = 2, 18, 24) with methyl and tert-butyl radicals: a computational thermochemistry study // Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. Iss. 10. P. 2319–2329.

---

## Spin density in endohedral complexes of isomeric HC<sub>60</sub>• radicals with encapsulated neon atom

R. R. Shayakhmetova\*, D. Sh. Sabirov, A. A. Tukhbatullina

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

\*Email: 11-ralij@mail.ru

The structure of endohedral complexes of isomeric hydrofullerenyl radicals with encapsulated neon atoms was studied using the density functional theory method. The spin density of endohedral adducts is calculated using by the Mulliken theory. It was found that the total spin densities for the atoms of the fullerene skeleton in positions 2, 4 and 16 are 99.2% and 67.8% for the hydrofullerenyl radical with exo- and endohedral addition of a hydrogen atom, respectively.

**Keywords:** spin density, polarizability, methods of density functional theory, endohedral complexes of fullerenes, hydrofullerenyl radicals.

## Содержание

<b>Галимова Э. М., Леонтьев Д. В., Ахметова В. Р.</b> Тиометилирование 1Н-пиррола в воде в синтезе <i>N,S</i> -производных и предикторный анализ биологической активности .....	3
<b>Хайруллина Р. Р.</b> Новое в синтезе карбамоилзамещенных бензамидов.....	7
<b>Кирсанов В. Ю., Рахимова Е. Б.</b> Тетраakis(диметиламино)дидоборан – ключевой реагент в синтезе тетраазадидобортрицикланов....	12
<b>Хузина Л. Л.</b> Новый гексаметанофуллерен – потенциальный противоопухолевый препарат.....	16
<b>Ахмадиев Н. С., Яныбин В. М.</b> Высокопроизводительная масс-спектрометрия при мониторинге сульфанилпроизводных СН-кислот биомедицинского назначения.....	20
<b>Артемяева А. С., Бубеннов С. В., Филиппова Н. А., Григорьева Н. Г., Кутепов Б. И.</b> Синтез оснований Шиффа реакцией анилина с альдегидами в присутствии иерархического цеолита $H-Y_h$ .....	25
<b>Аминов Р. И.</b> Пентацикло[6.6.0.0 <sup>2,6</sup> .0 <sup>3,13</sup> .0 <sup>10,14</sup> ]тетрадекан – новый прекурсор в синтезе диамантана.....	31
<b>Ковязин П. В., Бикмеева А. Х., Мухамадеева О. В., Рязанова Е. А., Яныбин В. М., Парфенова Л. В.</b> Синтез новых оптически активных инденильных лигандов на основе ( <i>R</i> )-(+)-2-фенилпропанолов .....	38
<b>Ковязин П. В., Бикмеева А. Х., Мухамадеева О. В., Рязанова Е. А., Яныбин В. М., Парфенова Л. В.</b> Синтез новых замещенных оптически активных лигандов и комплексов Zr на основе L-ментона.....	43
<b>Салимова Е. В., Парфенова Л. В.</b> Синтез новых кватернизированных аналогов 3-N-метилпиперазинового производного метилового эфира фузидовой кислоты.....	48
<b>Яппарова Д. К., Муфтагетдинова О. В., Хабибуллина Г. Р., Ахметова В. Р.</b> Органо-неорганический синтез в воде <i>N,S</i> -гетероциклов и их биоцидные свойства .....	52
<b>Ишмухаметова И. Р., Яныбин В. М., Махмудиярова Н. Н.</b> Исследование циклических азапероксидов с использованием масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением .....	57
<b>Савченко Р. Г., Шаймухаметова А. Ф., Парфенова Л. В.</b> Конденсация ацетонида постстерона с 4-трифторметил бензальдегидом в присутствии NaOH .....	62
<b>Губайдуллин Р. Р., Парфенова Л. В.</b> Синтез новых пиррол-конденсированных тритерпеноидов под действием $PPh_3AuCl/Cu(OTf)_2$ .....	67
<b>Бубеннов С. В., Артемяева А. С., Вакулин Е. В., Григорьева Н. Г., Кутепов Б. И.</b> Дегидрирование 2-пропанола в присутствии модифицированных металлами цеолитных катализаторов на основе ZSM-5h.....	72

<b>Хузин А. А.</b> Синтез новой аммониевой соли спиропирана .....	78
<b>Недопекина Д. А., Спивак А. Ю., Давлетшин Э. В.</b> Синтез и цитотоксическая активность конъюгатов митохондриально-направленного катионного соединения F16 с коросолевой и азиатиковой кислотами .....	84
<b>Недопекина Д. А., Давлетшин Э. В., Халитова Р. Р., Спивак А. Ю.</b> Синтез и исследование цитотоксического действия конъюгата фенотиазина с митохондриально-направленным катионным соединением F16.....	91
<b>Филиппова Н. А., Зарипов В. И., Григорьева Н. Г., Кутепов Б. И.</b> Синтез 3,5-лутидина под действием новых каталитических систем на основе гранулированных мезопористых алюмосиликатов .....	97
<b>Шайбакова М. Г., Титова Е. И., Дильмухаметова Л. К., Рамазанов И. Р.</b> Однореакторный синтез тетразамещенных пиразинов реакцией нитрилов с EtAlCl <sub>2</sub> в присутствии металлического Mg и катализатора Cr <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub> .....	103
<b>Габдуллин А. М., Кадикова Р. Н., Рамазанов И. Р.</b> Алкилирование толуола с помощью замещенных ацетиленов под действием низковалентных комплексов тантала .....	108
<b>Фролова К. С., Зосим Т. П., Ахмерова А. В., Рамазанов И. Р.</b> Катализируемая [FeCl <sub>3</sub> *6H <sub>2</sub> O – TsOH*H <sub>2</sub> O] реакция бинора-S с органическими нитрилами в условиях микроволновой активации.....	113
<b>Габдуллин А. М., Кадикова Р. Н., Рамазанов И. Р.</b> Селенирование β,β-дизамещенных 1-алкенилаланов с помощью органических диселенидов .....	118
<b>Байгузина А. Р., Галлямова Л. И., Рамазанов И. Р.</b> Новый подход к получению хлорзамещенных ароматических соединений с помощью <i>tert</i> -BuOCl и железосодержащих катализаторов .....	123
<b>Понеделькина И. Ю., Хайбрахманова Э. А., Козырев С. В., Рахимова Л. Ю.</b> Гиалуронат цинка: получение, стабильность, биodeградируемость <i>in vitro</i> под действием гиалуронидазы.....	129
<b>Исламов Д. Н., Нурисламова Р. Р., Тюмкина Т. В., Махаматханова А. Л.</b> Теоретическая оценка фунгицидной активности 3-алкил-1-фенилфосфолан халькогенидов.....	136
<b>Исламов И. И.</b> Направленный синтез ионных жидкостей на основе холина и непредельных жирных кислот .....	143
<b>Лукманов Т. И., Тухбатуллина А. А., Сабиров Д. Ш.</b> Сравнительное квантовохимическое исследование молекул инфинитена и кекулена.....	150
<b>Сабиров Д. Ш., Тухбатуллина А. А., Шепелевич И. С.</b> Вычислительная химия фуллеренов .....	156
<b>Шаяхметова Р. Р., Сабиров Д. Ш., Тухбатуллина А. А.</b> Спиновая плотность в эндодральных комплексах изомерных радикалов HC <sub>60</sub> * с инкапсулированным атомом неона .....	160

*Научное издание*

Научные труды  
Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Том 1

Ответственный редактор: Д. Ш. Сабиров

Ответственный за выпуск: И. С. Шепелевич

Верстка: Т. И. Лукманов

Корректурa: И. С. Шепелевич

ООО «Издательство «Социально-гуманитарное знание»  
191024, Санкт-Петербург, проспект Бакунина, д. 7, литер А.

Подписано в печать 05.12.2023. Формат 60x84/8. Усл.печ.л. 13,48.  
Печать цифровая. Бумага мелованная глянцевая. Шрифт PT Sans.  
Тираж 50 экз. Заказ №

Отпечатано с готовых файлов в типографии ООО «Информреклама»  
450037, Уфа, улица Комсомольская, 96/1.